

Forschungsbericht 2016



Medizinische Hochschule
Hannover

Forschungsbericht 2016

Forschungsbericht 2016

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/Animation des Forschungsberichtes 2016 zeigt eine dreidimensionale Rekonstruktion aus dem Inneren der Lunge. Der Datensatz wurde mit der Technik der serial block face scanning electron microscopy (SBF-SEM) erstellt. Er besteht aus über 2000 Einzelbildern und zeigt einen Gewebekblock einer Größe von 350 x 350 x 150 µm. Dargestellt ist eine Segmentierung der Wände der Lungenbläschen (Alveolen), in denen die Aufnahme von Sauerstoff aus der Atemluft stattfindet (Ochs M, Knudsen L, Hegermann J, Wrede C, Grothausmann R, Mühlfeld C: Using electron microscopes to look into the lung. Histochem Cell Biol 2016;146:695-707).

Die Aufnahme wurde von Herrn Prof. Dr. Matthias Ochs, Direktor des Instituts für Funktionelle und Angewandte Anatomie und Co-Leiter der Zentralen Forschungseinrichtung Elektronenmikroskopie, zur Verfügung gestellt.

Vorwort

Liebe Leserinnen und Leser,

der Ihnen vorliegende Forschungsbericht 2016 der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) zeigt in Übereinstimmung mit der Transparenzrichtlinie des Niedersächsischen Ministeriums für Wissenschaft und Kultur (MWK) auf, „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. Sie finden 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 unverändert 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 Steigerungsllogik 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 und Lehre - 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.

Highlight des Jahres 2016 war neben den vielen exzellenten Publikationen und Drittmittelinwerbungen die Inbetriebnahme des Niedersächsischen Zentrums für Impantatforschung und -entwicklung (NIFE), gemeinsam betrieben mit der Leibniz Universität Hannover und der Tierärztlichen Hochschule Hannover. Die MHH war zudem erfolgreich bei der Einwerbung der KFO311 und der BMBF Förderung für unsere Biobank. Sie steht mit den BMBF Förderinitiativen zur Förderung der Medizininformatik mit HighMed und mit der Förderinitiative „innovative Hochschule“ in der engeren Auswahl. Die beiden Exzellenzcluster REBIRTH und Hearing4All arbeiten weiterhin

unter Volldampf und mit exzellenter Produktivität, bereits unter dem Primat der Vorbereitung auf die nahende nächste Runde der Exzellenzstrategie des Bundes und der Länder. Gleiches gilt für die übrigen prominenten Verbände aus Bundesförderung (IFB-Tx, DZL, DZIF), DGF-Mitteln (SFB738, SFB900, TR127, KFO250, FOR2180) und Landesförderung (N-RENNT, Biofabrication for NIFE, C-Diff). Jeder für sich und noch mehr in ihrer Synergie stärken und vernetzen diese Verbände unsere drei etablierten, in dieser Konstellation bundesweit einmaligen Forschungsschwerpunkte.

Der besondere und in dieser Form einzigartige Dreiklang unserer Schwerpunktthemen (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 2016 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	7
Neuroanatomie und Zellbiologie	10

ZENTRUM PHYSIOLOGIE

Molekular- und Zellphysiologie.....	15
Neurophysiologie.....	21

ZENTRUM BIOCHEMIE

Biophysikalische Chemie	29
Forschungseinrichtung: Strukturanalyse	35
Klinische Biochemie	39
Niedersachsenprofessur für Experimentelle Diabetologie	43
Physiologische Chemie.....	44
Zelluläre Chemie	50

ZENTRUM INNERE MEDIZIN

Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie	57
Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie u. Stammzelltransplantation.....	81
Experimentelle Hämatologie	95
Kardiologie und Angiologie.....	106
Immunologie und Rheumatologie	122
Nieren- und Hochdruckerkrankungen.....	135
Pneumologie.....	147

ZENTRUM KINDERHEILKUNDE UND JUGENDMEDIZIN

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie.....	163
Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin	173
Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen	184
Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie.....	194

ZENTRUM CHIRURGIE

Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie.....	206
Kinderchirurgie	231
Plastische, Ästhetische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie.....	238
Orthopädie (Annastift).....	242
Unfallchirurgie	254
Urologie und Urologische Onkologie.....	262
Allgemein-,Viszeral- und Transplantationschirurgie	269

KLINIKEN/INSTITUTE DER SEKTION II OHNE ZENTRUMSZUORDNUNG

Dermatologie, Allergologie und Venerologie	275
Immundefektologie und experimentelle Allergologie.....	291
Frauenheilkunde und Geburtshilfe	296

ZENTRUM RADIOLOGIE	
Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie.....	311
Diagnostische und Interventionelle Radiologie	319
Strahlentherapie und Spezielle Onkologie.....	328
Nuklearmedizin.....	344
ZENTRUM NEUROLOGISCHE MEDIZIN	
Neurochirurgie.....	352
Neurologie.....	358
ZENTRUM FÜR SEELISCHE GESUNDHEIT	
Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie	376
Arbeitsbereich Klinische Psychologie u. Sexualmedizin.....	387
Psychosomatik und Psychotherapie.....	391
ZENTRUM FÜR AUGENHEILKUNDE, HALS-NASEN-OHRENHEILKUNDE, PHONIATRIE UND PÄDAUDIOLOGIE	
Augenheilkunde.....	400
Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde.....	407
Experimentelle Otologie.....	418
Phoniatrie und Pädaudiologie	422
ZENTRUM ZAHN- MUND- UND KIEFERHEILKUNDE	
Kieferorthopädie.....	424
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	428
Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde.....	435
Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde	446
KLINIKEN / INSTITUTE DER SEKTION III OHNE ZENTRUMSZUORDNUNG	
Allgemeinmedizin	450
Anästhesiologie und Intensivmedizin	458
Rehabilitationsmedizin	464
Sportmedizin.....	471
ZENTRUM PATHOLOGIE, FORENSIK UND GENETIK	
Humangenetik	476
Pathologie	491
Rechtsmedizin.....	500
ZENTRUM PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE	
Pharmako- und Toxikogenomikforschung.....	505
Klinische Pharmakologie	512
Pharmakologie.....	517
Toxikologie.....	523

INHALTSVERZEICHNIS

ZENTRUM LABORATORIUMSMEDIZIN

Immunologie.....	530
Klinische Chemie.....	537
Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene.....	543
Molekularbiologie.....	552
Transfusionsmedizin.....	557
Versuchstierkunde.....	563
Virologie.....	570

ZENTRUM ÖFFENTLICHE GESUNDHEITSPFLEGE

Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung	581
Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin.....	592
Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie	598
Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Soziologie.....	609

ZENTRUM BIOMETRIE, MEDIZINISCHE INFORMATIK UND MEDIZINTECHNIK

Biometrie	616
Peter L.Reichertz Institut für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der MHH	622

TWINCORE

Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH	628
Experimentelle Infektionsforschung.....	631
Experimentelle Virologie	638
Infektionsimmunologie.....	643
Molekulare Bakteriologie	649

HZI

Infektionsepidemiologie.....	653
Experimentelle Immunologie	660

IFB-Tx

Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation	665
Molekulare und Translationale Therapiestrategien	667
Zelltherapeutika	675
Transplantationsimmunologie	680

EXZELLENZCLUSTER

Exzellenzcluster REBIRTH - „From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“	691
Exzellenzcluster „Hearing4all“ Der Exzellenzcluster im Auditory Valley	699

ZENTRUM FÜR INFEKTIOSBIOLOGIE ZIB..... 708

HANNOVER BIOMEDICAL RESEARCH SCHOOL (HBRS)..... 710

Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin.....	712
Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie und Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktion DEWIN.....	720
Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences.....	728
Internationales PhD-Programm Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing 737	

INHALTSVERZEICHNIS

Internationales PhD-Programm Epidemiologie	740
International Training Network Towards Tissue Engineering Solutions for Cardiovascular Surgery (TECAS).....	741
SONDERFORSCHUNGSBEREICHE	
SFB 738	746
SFB 900	751
Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF e.V.).....	755
Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH).....	760
GRADUIERTENKOLLEGS	
IRTG 1273.....	767
ZENTRALE FORSCHUNGSEINRICHTUNGE	
Lasermikroskopie	770
Proteomics	772
Zellsortierung	774
Metabolomics	777
Elektronenmikroskopie	780
Transcriptomics	783
Next-Generation-Sequencing	786
Biobank HUB	789

B ähre, Heike; Metabolomics	777
Ballmaier, Matthias; Zellsortierung	774
Bauerfeind, Rudolf; Lasermikroskopie	770
Bauersachs, Johann; Kardiologie und Angiologie	106
Baumhoff, Christine; Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing	737
Beerbaum, Philipp; Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin	173
Bengel, Frank; Nuklearmedizin	344
Blasczyk, Rainer; Transfusionsmedizin	557
Bleich, André; Versuchstierkunde	563
Bleich, Stefan; Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie	376
Borlak, Jürgen; Pharmako- und Toxikogenomikforschung	505
Brand, Korbinian; Klinische Chemie	537
Brenner, Bernhard; Molekular- und Zellphysiologie	15
Brenner, Bernhard; Neurophysiologie	21
Brönstrup, Mark; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF).....	755
C astell, Stefanie; Internationales PhD-Programm Epidemiologie	740
Chatzigeorgiou, Eirine; Internationales Trainings Network (TECAS)	743
Christiansen, Hans; Strahlentherapie und Spezielle Onkologie	328
d e Zwaan, Martina; Psychosomatik und Psychotherapie	391
Dittrich-Breiholz, Oliver; Transcriptomics.....	783
Dittrich-Breiholz, Oliver; Next Generation Sequencing	786
F abian, Tilman; REBIRTH	691
Falk, Christine; Transplantationsimmunologie	680
Federov, Roman; Forschungseinrichtung: Strukturanalyse	35
Förster, Reinhold; Immunologie	530
Förster, Reinhold; REBIRTH	691
Förster, Reinhold; Infektionsbiologie - ZIB	708
Förster, Reinhold; Hannover Biomedical Research School (HBRS)	710
Förster, Reinhold; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie	720
Förster, Reinhold; Zellsortierung	774
Framme, Carsten; Augenheilkunde	400
G aestel, Matthias; Physiologische Chemie	44
Ganser, Arnold; Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation	81
Ganser, Arnold; SFB 738	746
Gellrich, Nils-Claudius; Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	428
Gerardy-Schahn, Rita; Zelluläre Chemie	50
Geurtsen, Werner; Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde	446
Geworski, Lilli; Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing	737
Geyer, Siegfried; Medizinische Soziologie	609
Gomm, Steffi; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences	728
Goris, Katherina; Hearing4All - Der Exzellenzcluster im Auditory Valley.....	699
Gossler, Achim; Molekularbiologie	552
Grothe, Claudia; Neuroanatomie und Zellbiologie	10
Gruh, Ina; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences	728
Gutenbrunner, Christoph; Rehabilitationsmedizin	464

Haffner, Dieter; Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen	184
Häußler, Susanne; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH	628
Häußler, Susanne; TWINCORE: Molekulare Bakteriologie	649
Haller, Hermann; Nieren- und Hochdruckerkrankungen	135
Haller, Hermann; IFB-Tx: Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum für Transplantation	665
Hansen, Gesine; Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie	194
Hansen, Gesine; Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH).....	760
Hartmann, Silke; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF).....	755
Hartmann, Uwe; Arbeitsbereich Klinische Psychologie u. Sexualmedizin	387
Haverich, Axel; Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie	206
Haverich, Axel; REBIRTH	691
Haverich, Axel; Internationales Trainings Network (TECAS)	743
Haverich, Axel; Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH)	760
Hegermann, Jan; Elektronenmikroskopie	780
Hillemanns, Peter; Frauenheilkunde und Geburtshilfe	296
Hühn, Jochen; HZI - Experimentelle Immunologie.....	660
Illig, Thomas; Biobank	789
Johann, Sabine; Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB	708
Johann, Sabine; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie	720
Jordan, Jens; Klinische Pharmakologie	512
Jörns, Anne; Klinische Biochemie	39
Just, Ingo; Toxikologie	523
Kaever, Volkhard; Metabolomic	777
Kalinke, Ulrich; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH	628
Kalinke, Ulrich; TWINCORE: Experimentelle Infektionsforschung	631
Kapp, Alexander; Dermatologie, Allergologie und Venerologie	275
Klempnauer, Jürgen; Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie	269
Klitschar, Michael; Rechtsmedizin	500
Koch, Armin; Biometrie	616
Köhl, Ulrike; Zelltherapeutika - GMPDU	675
Kollmeier, Birger; Hearing4All - Der Exzellenzcluster im Auditory Valley	699
Koppert, Wolfgang; Anästhesiologie und Intensivmedizin	458
Korossis, Sotirios; Internationales Trainings Network (TECAS)	743
Kral, Andrej; Experimentelle Otologie	418
Kral, Andrej; Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing	737
Kratz, Christian; Pädiatrische Hämatologie und Onkologie	163
Krause, Gérard; HZI - Infektionsepidemiologie	653
Krause, Gérard; Internationales PhD-Programm Epidemiologie	740
Krauss, Joachim K.; Neurochirurgie	352
Kreipe, Hans-Heinrich; Pathologie	491
Krettek, Christian; Unfallchirurgie	254
Krug, Norbert; Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH).....	760
Kruse, Susanne; Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin	712
Kuyenja, Mariam; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences	728
Kuczyk, Markus Antonius; Urologie und Urologische Onkologie	262

L anfermann, Heinrich; Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie	311
Lange, Karin; Medizinische Psychologie	598
Lenarz, Thomas; Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde	407
Lenarz, Thomas; Hearing4All - Der Exzellenzcluster im Auditory Valley	699
Lenzen, Sigurd; Niedersachsenprofessur Experimentelle Diabetologie	43
M anns, Michael; Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie	57
Manns, Michael; SFB 738	746
Manstein, Dietmar; Biophysikalische Chemie	29
Manstein, Dietmar; Forschungseinrichtung: Strukturanalyse	35
Manstein, Dietmar; Lasermikroskopie	770
Marscholke, Michael; Peter L. Reichertz Medizinische Informatik	622
Martin, Ulrich; REBIRTH	691
Martin, Ulrich; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences	728
Mühlfeld, Christian; Elektronenmikroskopie	780
N eitzke, Gerald; Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin	592
O chs, Matthias; Funktionelle und Angewandte Anatomie	1
Ochs, Matthias; Zellbiologie im Zentrum Anatomie	16
Ochs, Matthias; Elektronenmikroskopie	780
Ott, Jördis; Internationales PhD-Programm Epidemiologie	740
P abst, Reinhard; Niedersachsenprofessur für Immunmorphologie.....	7
Pelz, Daniela; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences	728
Pich, Andreas; Proteomics.....	772
Pietschmann, Thomas; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH	628
Pietschmann, Thomas; TWINCORE: Experimentelle Virologie	638
Ptok, Martin; Phoniatrie und Pädaudiologie	422
S chambach, Axel; Experimentelle Hämatologie	95
Schlegelberger, Brigitte; Humangenetik	476
Schiffer, Mario; Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum für Transplantation	665
Schmidt, Reinhold Ernst; Immunologie und Rheumatologie	122
Schmidt, Reinhold Ernst; Hannover Biomedical Research School (HBRS)	710
Schmidt, Reinhold Ernst; Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin	712
Schneider, Nils; Allgemeinmedizin	450
Schulz, Thomas; Virologie	570
Schulz, Thomas; SFB 900	751
Schulz, Thomas; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)	755
Schwestka-Polly, Rainer; Kieferorthopädie	424
Seifert, Roland; Pharmakologie	517
Sparwasser, Tim; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH	628
Sparwasser, Tim; TWINCORE: Infektionsimmunologie	643
Stangel, Martin; Neurologie	358
Stichtenoth, Jens; Klinische Pharmakologie	512
Stiesch, Meike; Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde	435
Stripecke, Renata; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences	728
Suerbaum, Sebastian; Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene	543
Suerbaum, Sebastian; Infektionsbiologie - ZIB	708

Suerbaum, Sebastian; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie	720
Suerbaum, Sebastian; SFB 900.....	751
Suerbaum, Sebastian; IRTG 1273	767
T egtbur, Uwe; Sportmedizin	471
Thum, Thomas; IFB-Tx: Molekulare und Translationale Therapiestrategien	667
Thum, Thomas; Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin	712
Tsikas, Dimitrios; Zentrum Pharamakologie/Toxikologie	529
U re, Benno; Kinderchirurgie	231
V ogt, Peter; Plastische, Ästhetische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie	238
W acker, Frank K.; Diagnostische und Interventionelle Radiologie.....	319
Walter, Ulla; Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung	581
Welte, Tobias; Pneumologie	147
Welte, Tobias; Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH)	760
Werfel, Thomas; Immundermatologie und experimentelle Allergologie	291
Wiehlmann, Lutz; Next Generation Sequencing	786
Windhagen, Henning; Orthopädie (Annastift)	242
Z immer, Simone; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie	720
Zimmer, Simone; Infektionsbiologie - ZIB	708
Zurawski, Annegret; Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH)	760
Zschau, Christine; Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing	737

Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie

■ Direktor: Prof. Dr. Matthias Ochs

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

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

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte des Instituts liegen in der funktionell orientierten Struktur- und Ultrastrukturanalyse, insbesondere der Lunge sowie des Herzens, unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Einen Schwerpunkt bilden experimentell-morphologische Untersuchungen 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

Visualisierung und Quantifizierung des alveolären Kapillarnetzes

Der etwa 120 m² großen Gas-Austausch-Fläche des alveolären Epithels der menschlichen Lunge steht eine nur geringfügig kleinere endotheliale Fläche des kapillären Netzwerks (ACN für alveolar capillary network) gegenüber. Dieser für den Gas-Austausch der Lunge notwendigen enormen Oberfläche liegt eine für Blutgefäße ungewöhnliche räumliche Struktur zugrunde: Im Gegensatz zu den meisten anderen Organen, in denen Kapillaren meist längliche, röhrenartige Strukturen darstellen, handelt es sich bei dem ACN eher um eine Schicht von Blut, die an der epithelialen Oberfläche vorbeigeführt wird. Unterbrochen wird diese Schicht von Blut lediglich von „Gewebspfeilern“ bestehend aus Bindegewebe, welches gleichzeitig der Stabilität und der Elastizität der Alveolen dient.

Die normale Entwicklung der Lunge, Änderungen des physiologischen Milieus, aber auch Erkrankungen der Alveolarregion der Lunge können mit Veränderungen des ACN einhergehen. Z.B. besitzt die postnatale Lunge zunächst ein doppeltes Kapillarnetzwerk, das sich im Laufe der Zeit in das singuläre Netzwerk der adulten Lunge wandelt. Wie dies genau geschieht, ist nach wie vor unklar. Permanent erniedrigte Sauerstoffpartialdrücke der Umgebungsluft führen in zahlreichen Organen zu Angiogenese und damit einer verstärkten Durchblutung. Ob dies auch für die Kapillaren des ACN zutrifft und vor allem auf welche Weise dies geschehen könnte, wird kontrovers diskutiert. Ähnlich kontrovers wird die Rolle des ACN im Rahmen der Pathogenese bei Erkrankungen wie der bronchopulmonalen Dysplasie oder dem Emphysem diskutiert: Nach der sogenannten vaskulären Hypothese führt eine verminderte Entwicklung des ACN zu der alveolären Entwicklungsverzögerung bei der bronchopulmonalen Dysplasie bzw. ein Untergang des ACN zu einer Reduktion der alveolären Oberfläche beim Emphysem.

Die Analyse sämtlicher der geschilderten Szenarien kann von einer verbesserten morphologischen Methodik erheblich profitieren. Dies betrifft zum einen die Erhebung quantitativer Daten. Bisherige quantitativ-morphologische (i.e. stereologische) Untersuchungen waren auf die funktionell relevanten Parameter Volumen (des Kapillarlumens als Maß für das Blutvolumen) und Oberfläche (des Kapillarendothels als Maß für die Diffusionsfläche) angewiesen, welche aber wenig Auskunft über räumliche Veränderungen des ACN liefern. Zum anderen betrifft dies die tatsächliche Visua-

lisierung der räumlichen Gestalt des ACN in Bezug auf die umgebenden Strukturen wie größere Gefäße, Bindegewebe und Alveolarsepten. Rasterelektronenmikroskopische Darstellungen von Gefäß-Ausgusspräparaten erlauben zwar eine hohe Auflösung, dabei aber lediglich die Analyse der Oberfläche eines Präparates, das überdies nicht über Informationen über umgebende Strukturen verfügt. Mikro-CT Darstellungen sind hinsichtlich ihrer Auflösung eingeschränkt und ermöglichen keine Differenzierung zwischen verschiedenen Gewebeanteilen.

Um diese beiden Aspekte besser untersuchen zu können und damit das Methodenspektrum für die Analyse des ACN zu erweitern, wurde zunächst die stereologische Quantifizierung des ACN bearbeitet. Durch Anwendung und Implementierung des in der Stereologie anerkannten topologischen Euler-Poincaré Prinzips zur Charakterisierung der Konnektivität eines Netzwerkes gelang es uns, eine Methode zu etablieren, die es erlaubt, die Anzahl von Kapillarschlingen des ACN zu bestimmen. Die Methodik, die auf der Verwendung von (nach bestimmten stereologischen Kriterien gewonnenen, aber dennoch einfachen) histologischen Schnittpräparaten und dem Zählen einfacher topologischer Ereignisse beruht, kann in nahezu jedem Labor der Welt leicht etabliert werden.

Im nächsten Schritt wurde eine Methode zur dreidimensionalen Visualisierung und Analyse der Lunge entwickelt. Hierbei war es wichtig, einen Kompromiss zwischen einem möglichst großen Probenvolumen und einer hinreichend hohen Auflösung zu gewährleisten. Gleichzeitig sollten die das ACN umgebenden Strukturen dargestellt werden. Auch hier wurde ein im Prinzip einfacher Ansatz gewählt, der auf Serienschnitten von eingebetteten Lungenproben fußt. Für die Etablierung dieser Methode wurden rund 600 aufeinanderfolgende 1 µm dicke Schnitte einer durch Perfusion fixierten und in Epoxidharz eingebetteten Lungenprobe hergestellt. Die mit Toluidinblau gefärbten Schnittpräparate wurden anschließend in einem automatisierten Lichtmikroskop („Scanner“, Axioscan, Zeiss) digitalisiert. Mittels zum Teil selbst programmierter digitaler Algorithmen wurden die Proben aligniert, segmentiert und rekonstruiert. Auf diese Weise konnte eine dreidimensionale Rekonstruktion des gesamten Probenmaterials durchgeführt werden, anhand derer quantitative Daten gewonnen werden können, die der zweidimensionalen Analyse einer Lungenprobe nicht zugänglich sind, und die qualitative Aussagen erlaubt, die ebenfalls nur mittels räumlicher Darstellung möglich sind. Beispiele hierfür sind die Anzahl von Alveolen entlang eines kapillaren Pfades von einer Arteriole in eine Venole, die räumliche Zuordnung der arteriellen Zu- und venösen Abflüsse zu bestimmten Alveolen sowie die „virtuelle Endoskopie“ durch ausgewählte Fließpfade.

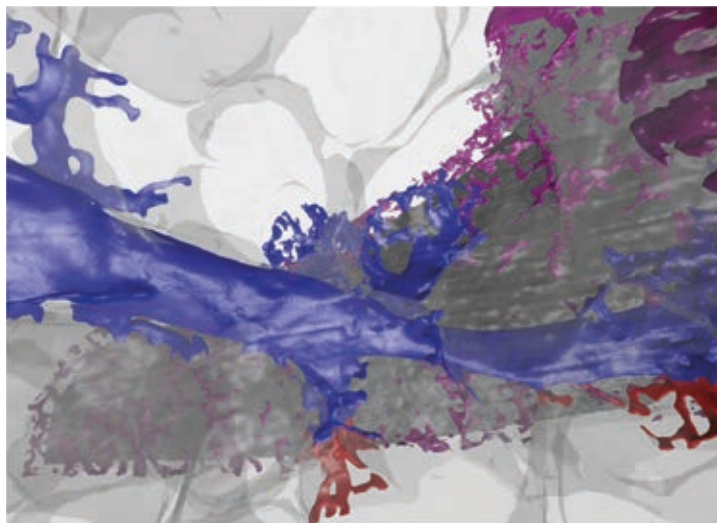


Abb. 1: 3D-Rekonstruktion der Alveolarregion der Lunge mit Atemwegen/Alveolen (transparent grau) und Blutgefäße inkl. septaler Kapillaren (blau/violett/rot).

Mit Hilfe dieser beiden Techniken lassen sich neuartige Informationen über die Struktur des alveolären kapillaren Netzwerkes während der Entwicklung sowie unter pathologischen Bedingungen gewinnen. Derzeitige Arbeiten zielen zum einen auf die stärkere Automatisierung der Analyseprozesse sowie auf die Beantwortung bestimmter pathophysiologischer Fragestellungen ab.

■ Projektleitung: Mühlfeld, Christian (Prof. Dr. med.), Grothausmann, Roman (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Nyengaard, Jens (Prof. Dr. med.), University of Aarhus, Dänemark; Morty, Rory (Dr. rer. nat.), University of Gießen and Marburg Lung Center, Bad Nauheim; Rüdiger, Mario (Prof. Dr. med.), Neonatologie, Uni-Klinikum Dresden; Thébaud, Bernard (Prof. Dr. med.), Neonatology, Ottawa Hospital Research Institute, Kanada; Förderung: DFG (Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster REBIRTH), BMBF (Deutsches Zentrum für Lungenforschung DZL (PLI))

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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 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

Lung surfactant metabolism in alveolar macrophages during lung fibrosis: Role of surfactant associated protein C (SP-C) structure and cholesterol regulation

■ Projektleitung: Lopez Rodriguez, Elena (PhD); Förderung: HiLF, MHH

3D-Strukturanalyse der Mikrozirkulation der Lunge während der Entwicklung und bei bronchopulmonaler Dysplasie

■ Projektleitung: Mühlfeld, Christian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Rüdiger, Mario (Prof. Dr.), Neonatologie, Uni-Klinikum Dresden; Morty, Rory (Dr. rer. nat.), University of Gießen and Marburg Lung Center, Bad Nauheim; Thébaud, Bernard (Prof. Dr. med.) Neonatology, Ottawa Hospital Research Institute, Kanada; Seidner, Steven (Prof. Dr. med.) Neonatology, University of Texas Health Science Center at San Antonio, USA

Quantitative Veränderungen der Herzultrastruktur bei Hypertrophie, Insuffizienz und Aging

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

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

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

Arias-Hidalgo M, Hegermann J, Tsiavaliaris G, Carta F, Supuran CT, Gros G, Endeward V. CO₂ and HCO₃- Permeability of the Rat Liver Mitochondrial Membrane. *Cell Physiol Biochem* 2016;39(5):2014-2024

Baisanry A, Bhayana S, Wrede C, Hegermann J, Haller H, Melk A, Schmitt R. The impact of autophagy on the development of senescence in primary tubular epithelial cells. *Cell Cycle* 2016;15(21):2973-2979

Bates MA, Brandenberger C, Langohr II, Kumagai K, Lock AL, Harkema JR, Holian A, Pestka JJ. Silica-Triggered Autoimmunity in Lupus-Prone Mice Blocked by Docosahexaenoic Acid Consumption. *PLoS One* 2016;11(8):e0160622

Beers MF, Knudsen L, Tomer Y, Maronn J, Zhao M, Ochs M, Mulugeta S. Aberrant lung remodeling in a mouse model of surfactant dysregulation induced by modulation of the *Abca3* gene. *Ann Anat* 2017;210:135-146

Bougioukas I, Didilis V, Emigholz J, Waldmann-Beushausen R, Stojanovic T, Mühlfeld C, Schoendube FA, Danner BC. The effect of amifostine on lung ischaemia-reperfusion injury in rats. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23(2):273-279

Dupont A, Sommer F, Zhang K, Repnik U, Basic M, Bleich A, Kühnel M, Bäckhed F, Litvak Y, Fulde M, Rosenshine I, Hornef MW. Age-Dependent Susceptibility to Enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) Infection in Mice. *PLoS Pathog* 2016;12(5):e1005616

Ebener S, Barnowski S, Wotzkow C, Marti TM, Lopez-Rodriguez E, Crestani B, Blank F, Schmid RA, Geiser T, Funke M. Toll-like receptor 4 activation attenuates profibrotic response in control lung fibroblasts but not in fibroblasts from patients with IPF. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017;312(1):L42-L55

Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, Primessnig U, Stekovic S, Pendl T, Harger A, Schipke J, Zimmermann A, Schmidt A, Tong M, Ruckstuhl C, Dammbroek C, Gross AS, Herbst V, Magnes C, Trausinger G, Narath S, Meinitzer A, Hu Z, Kirsch A, Eller K, Carmona-Gutierrez D, Büttner S, Pietrocola F, Knittelfelder O, Schrepfer E, Rockenfeller P, Simonini C, Rahn A, Horsch M, Moreth K, Beckers J, Fuchs H, Gailus-Durner V, Neff F, Janik D, Rathkolb B, Rozman J, de Angelis MH, Moustafa T, Haemmerle G, Mayr M, Willeit P, von Frieling-Salewski M, Pieske B, Scorrano L, Pieber T, Pechlaner R, Willeit J, Sigrist SJ, Linke WA, Mühlfeld C, Sadoshima J, Dengjel J, Kiechl S, Kroemer G, Sedej S, Madeo F. Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. *Nat Med* 2016;22(12):1428-1438

- Funke M, Knudsen L, Lagares D, Ebener S, Probst CK, Fontaine BA, Franklin A, Kellner M, Kühnel M, Matthieu S, Grothausmann R, Chun J, Roberts JD Jr, Ochs M, Tager AM. Lysophosphatidic Acid Signaling through the Lysophosphatidic Acid-1 Receptor Is Required for Alveolarization. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016;55(1):105-116
- Grothausmann R. Providing values of adjacent voxel with vtkDiscreteMarchingCubes. *VTK Journal* 2016;975:5
- Grothausmann R, Knudsen L, Ochs M, Mühlfeld C. Digital 3D reconstructions using histological serial sections of lung tissue including the alveolar capillary network. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017;312(2):L243-L257
- Haddad S, Wang Y, Galy B, Korf-Klingebiel M, Hirsch V, Baru AM, Rostami F, Reboll MR, Heineke J, Flögel U, Groos S, Renner A, Toischer K, Zimmermann F, Engeli S, Jordan J, Bauersachs J, Hentze MW, Wollert KC, Kempf T. Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure. *Eur Heart J* 2016;DOI: 10.1093/eurheartj/ehw333
- Karnati S, Graulich T, Oruqaj G, Pfreimer S, Seimetz M, Stamme C, Mariani TJ, Weissmann N, Mühlfeld C, Baumgart-Vogt E. Postnatal development of the bronchiolar club cells of distal airways in the mouse lung: stereological and molecular biological studies. *Cell Tissue Res* 2016;364(3):543-557
- Kellner M, Heidrich M, Lorbeer RA, Antonopoulos GC, Knudsen L, Wrede C, Izykowski N, Grothausmann R, Jonigk D, Ochs M, Ripken T, Kühnel MP, Meyer H. A combined method for correlative 3D imaging of biological samples from macro to nano scale. *Sci Rep* 2016;6:35606
- Kling KM, Lopez-Rodriguez E, Pfarrer C, Mühlfeld C, Brandenberger C. Aging exacerbates acute lung injury-induced changes of the air-blood barrier, lung function, and inflammation in the mouse. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017;312(1):L1-L12
- Krüger M, Decker S, Schneider JP, Haverich A, Schega O. Therapie der akuten Mediastinitis. *Chirurg* 2016;87(6):478-485
- Kuebler WM, Wittenberg C, Lee WL, Reppien E, Goldenberg NM, Lindner K, Gao Y, Winoto-Morbach S, Drab M, Mühlfeld C, Dombrowsky H, Ochs M, Schütze S, Uhlig S. Thrombin stimulates albumin transcytosis in lung microvascular endothelial cells via activation of acid sphingomyelinase. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016;310(8):L720-32
- Lopez-Rodriguez E, Boden C, Echaide M, Perez-Gil J, Kolb M, Gauldie J, Maus UA, Ochs M, Knudsen L. Surfactant dysfunction during overexpression of TGF-beta1 precedes profibrotic lung remodeling in vivo. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016;310(11):L1260-71
- Lopez-Rodriguez E, Pascual A, Arroyo R, Floros J, Perez-Gil J. Human Pulmonary Surfactant Protein SP-A1 Provides Maximal Efficiency of Lung Interfacial Films. *Biophys J* 2016;111(3):524-536
- Mucci A, Kunkiel J, Suzuki T, Brenning S, Glage S, Kühnel MP, Ackermann M, Happel C, Kuhn A, Schambach A, Trapnell BC, Hansen G, Moritz T, Lachmann N. Murine iPSC-Derived Macrophages as a Tool for Disease Modeling of Hereditary Pulmonary Alveolar Proteinosis due to Csf2rb Deficiency. *Stem Cell Reports* 2016;7(2):292-305
- Mühlfeld C, Madsen J, Mackay RM, Schneider JP, Schipke J, Lutz D, Birkelbach B, Knudsen L, Botto M, Ochs M, Clark H. Effect of irradiation/bone marrow transplantation on alveolar epithelial type II cells is aggravated in surfactant protein D deficient mice. *Histochem Cell Biol* 2017;147(1):49-61
- Ong CB, Kumagai K, Brooks PT, Brandenberger C, Lewandowski RP, Jackson-Humbles DN, Nault R, Zacharewski TR, Wagner JG, Harkema JR. Ozone-Induced Type 2 Immunity in Nasal Airways. Development and Lymphoid Cell Dependence in Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016;54(3):331-340
- Pabst R, Schmiel A, Schrieber S, Tschernig T, Pabst VC. Ceremonies of gratitude following the dissection course: A report on procedures in departments of anatomy in German speaking countries. *Ann Anat* 2016;210:18-24
- Reiter U, Reiter G, Manninger M, Adelsmayr G, Schipke J, Alogna A, Rajces A, Stalder AF, Greiser A, Mühlfeld C, Scherr D, Post H, Pieske B, Fuchsjäger M. Early-stage heart failure with preserved ejection fraction in the pig: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;18(1):63
- Schänzer A, Kaiser AK, Mühlfeld C, Kulesa M, Paulus W, von Pein H, Rohrbach M, Viergutz L, Mengel E, Marquardt T, Neubauer B, Acker T, Hahn A. Quantification of muscle pathology in infantile Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2017;27(2):141-152
- Schipke J, Grimm C, Arnstein G, Kocksämper J, Sedej S, Mühlfeld C. Cardiomyocyte loss is not required for the progression of left ventricular hypertrophy induced by pressure overload in female mice. *J Anat* 2016;229(1):75-81
- Schrimpf C, Wrede C, Glage S, Hegermann J, Backhaus S, Blasczyk R, Heuft HG, Müller T. Differentiation of induced pluripotent stem cell-derived neutrophil granulocytes from common marmoset monkey (*Callithrix jacchus*). *Transfusion* 2017;57(1):60-69
- Weber N, Schwanke K, Greten S, Wendland M, Iorga B, Fischer M, Geers-Knörr C, Hegermann J, Wrede C, Fiedler J, Kempf H, Franke A, Piep B, Pfanne A, Thum T, Martin U, Brenner B, Zweigerdt R, Kraft T. Stiff matrix induces switch to pure beta-cardiac myosin heavy chain expression in human ESC-derived cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol* 2016;111(6):68
- Weidemann M, Schuster-Gossler K, Stauber M, Wrede C, Hegermann J, Ott T, Boldt K, Beyer T, Serth K, Kremmer E, Blum M, Ueffing M, Gossler A. CFAP157 is a murine downstream effector of FOXJ1 that is specifically required for flagellum morphogenesis and sperm motility. *Development* 2016;143(24):4736-4748
- Wittmann T, Frixel S, Höppner S, Schindlbeck U, Schams A, Kappler MV, Hegermann J, Wrede C, Liebisch G, Vierzig A, Zacharasiewicz A, Kopp M, Poets CF, Baden W, Hartl D, Van Kaam AH, Lohse P, Aslanidis C, Zarbock R, Griese M. Increased risk of interstitial lung disease in children with a single R288K variant of ABCA3. *Mol Med* 2016;DOI: 10.2119/molmed.2015.00244
- Wittmann T, Schindlbeck U, Höppner S, Kinting S, Frixel S, Kröner C, Liebisch G, Hegermann J, Aslanidis C, Brasch F, Reu S, Lasch P,

Zarbock R, Griese M. Tools to explore ABCA3 mutations causing interstitial lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2016;51(12):1284-1294

Übersichtsarbeiten

Brandenberger C, Mühlfeld C. Mechanisms of lung aging. *Cell Tissue Res* 2017;367(3):469-480

Knudsen L, Ruppert C, Ochs M. Tissue remodelling in pulmonary fibrosis. *Cell Tissue Res* 2017;367(3):607-626

Lopez-Rodriguez E, Gay-Jordi G, Mucci A, Lachmann N, Serrano-Mollar A. Lung surfactant metabolism: early in life, early in disease and target in cell therapy. *Cell Tissue Res* 2017;367(3):721-735

Ochs M, Knudsen L, Hegermann J, Wrede C, Grothausmann R, Mühlfeld C. Using electron microscopes to look into the lung. *Histochem Cell Biol* 2016;146(6):695-707

Buchbeiträge, Monografien

Ochs M, Weibel ER. Functional design of the human lung for gas exchange. In: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff R, Pack AI [Hrsg.]: *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 5th ed. New York u.a.: McGraw-Hill Medical, 2016. S. 20-62

Schmidl A. Topografische Anatomie der Orbita. In: Welkoborsky HJ, Wiechens B, Hinni ML [Hrsg.]: *Orbita: interdisziplinäres Management der Orbitaerkrankungen*. 1. Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2016. S. 13-34

Wewetzer K, Omar M, Kammeyer P, Brandes G. Wiring of the Olfactory System and the Functional Role of Neurons and Glia during Lifelong Turnover. In: Jezierski T, Ensminger J, Papet LE [Hrsg.]: *Canine Olfaction Science and Law*. Waretown, N.J.: Apple Academic Press Inc, 2016. S. 17-29

Abstracts

2016 wurden 20 Abstracts publiziert.

Promotionen

Becker, Simon (Dr. med.): Der Einfluss eines zellfreien oder zellulären Perfusionsmediums auf die Physiologie und Strukturhaltung

der Lungen während isolierter ex vivo Perfusion beim Schwein.

Jörger, Ariane Ulrike (Dr. med. vet.): Charakterisierung des Surfactantsystems und dessen Veränderungen durch Lungenadenokarzinomatose bei Schafen unter Berücksichtigung der Selenversorgung.

Kling, Katharina Maria (Dr. med. vet.): Strukturelle und funktionelle Untersuchungen des Alterseinflusses auf den akuten Lungenschaden bei der Maus.

Stipendien

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

Wissenschaftspreise

Becker, Simon (Dr. med.): Promotionspreis Der Einfluss eines zellfreien oder zellulären Perfusionsmediums auf die Physiologie und Strukturhaltung der Lungen während isolierter ex vivo Perfusion beim Schwein.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

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

Mühlfeld, Christian (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied der Zeitschriften „American Journal of Physiology, Lung Cellular and Molecular Physiology“ und „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 DFG, Exzellenzcluster REBIRTH; Vertrauensdozent der Stiftung der Deutschen Wirtschaft; Gutachter für diverse Wissenschaftsorganisationen und Zeitschriften.

Schmidl, 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 autorlogem Fragmenten von Lymphknoten zur Therapie des sekundären Lymphödems

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

- A. Es 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. Solche Patientinnen wären für solch einen Eingriff geeignet.

■ Projektleitung: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.) Gynäkologie; Bruns, Frank (Dr. med.) Klin. Radiotherapie und spez. Onkologie.; Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Evaluation der hochschulinternen Leistungsförderung (HILF) an der MHH

■ Projektleitung: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Linke, P. Präsidialamt, Ernst, S.B. Biometrie MHH

Evaluation der Häufigkeit, Organisation und Teilnehmerzahlen an Dankveranstaltungen nach dem Kurs der Makroskopischen Anatomie

■ Projektleitung: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Tschernig, T. Prof. Dr. Homburg/Saar; Schmiedl A. (Prof. Dr. Dr.) Funktionelle und Angewandte Anatomie, MHH, Pabst, V.C., Wunstorf

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

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

Bau und Funktion lymphatischer Organe beim Kamel und Wasserbüffel

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

Altersentwicklung der Struktur von Lymphknoten des Menschen im Normalfall

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

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

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

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

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

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.)

Lymphfluss durch den Lymphknoten

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

Lymphozytensubpopulationen in lymphatischen Organen des Schweins

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

Die postkapillaren Venulen im Lymphknoten (HEV) des Schweins

■ Projektleitung: Singh, Baljit (Prof.), University of Calgary, Kanada; Kooperationspartner: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.)

Originalpublikationen

Pabst R, Linke PB, Neudeck NB, Schmiel M, Ernst SB. Anschubfinanzierung für junge Wissenschaftler in der Universitätsmedizin in Deutschland : Ist der „clinical scientist“ so zu retten? *Chirurg* 2016;87(12):1039-1045

Pabst R, Schmiedl A, Schrieber S, Tschernig T, Pabst V C. Ceremonies of gratitude following the dissection course: A report on procedures in departments of anatomy in German speaking countries. *Ann Anat* 2016;210:18-24

Tschernig T, Neuner F, Albrecht A S, Lang I, Meier C, Jörns A, Pabst R. Tertiary Lymphoid Tissue Occurs in the Porcine Pancreas. *Pancreas* 2016;45(3):e6-e7

Buchbeiträge, Monografien

Pabst R. Airway immune system: microanatomy. In: Ratcliffe M J H [Hrsg.]: *Encyclopedia of Immunobiology* ; Vol. 3. Saint Louis: Elsevier Science, 2016. S. 433-465

Abstracts

2016 wurden 2 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

Institut für Neuroanatomie und Zellbiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Claudia Grothe

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

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

Forschungsprofil

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

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Analyse der Pathomechanismen der Spinalen Muskelatrophie (SMA)

Motoneuron-Erkrankungen sind durch degenerative Prozesse im oberen Motoneuron des motorischen Cortex oder in unteren, sekundären Motoneuronen gekennzeichnet. Dadurch kommt es zu einer gestörten Signalweiterleitung innerhalb des motorischen Systems und schließlich zu gestörten Muskelfunktionen, welche tödlich sein können. Bei der Spinalen Muskelatrophie (SMA) handelt es sich um eine monogenetische Motoneuron-Erkrankung, bei dem die Expression des Survival of Motoneuron Proteins (SMN) verringert ist. Die Aufklärung des Pathomechanismus dieser Erkrankung ist eine der zentralen Fragestellungen unserer Arbeit: Über verschiedene Interaktionspartner versuchen wir die Funktion dieses Proteins und insbesondere seine Rolle in Motoneuronen zu analysieren. Mögliche therapeutische Ansätze, welche sich daraus ergeben, testen wir dann in präklinischen Versuchsvorhaben an entsprechenden SMA-Modellmäusen. Die Spinale Muskelatrophie dient uns dabei aufgrund ihres monogenetischen Charakters als Modellerkrankung für genetisch komplexere Erkrankungen wie z.B. der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS). Diese Motoneuron-Erkrankung tritt sowohl sporadisch als auch familiär auf, und es wurden mehr als einhundert Gene identifiziert, welche mit dieser Erkrankung assoziiert sind.

In vorangegangenen Studien hatten wir eine Rolle des SMN-Proteins bei der Regulation des dynamischen Zellskelettes zeigen können. Das SMN-Protein interagiert direkt mit dem in Motoneuronen exprimierten Aktin-bindenden Protein Profilin2a und greift damit mittelbar in ein regulatorisches Netzwerk ein, welches die Aktin-Dynamik reguliert. Dieses Netzwerk wird seinerseits durch eine Kinase, der Rho-Kinase (ROCK), reguliert. Dabei konnten wir zeigen, dass die SMA-spezifischen Veränderungen dieses Netzwerkes durch eine ROCK-Inhibition teilweise wieder rückgängig gemacht werden konnten. Darüber hinaus hatte sich gezeigt, dass ROCK einen anderen Signalweg, den extracellulär-regulated kinase (ERK) Weg, reguliert und dass dieser Weg in verschiedenen Modellen der SMA überaktiviert ist. Im Rahmen eines Drittmittelprojektes, finanziert durch die europäische SMA-Patientenorganisation SMA Europe, sollte

daher getestet werden, ob sich eine gemeinsame Hemmung beider Signalwege positiv auf die Pathophysiologie von SMA-Modellmäusen auswirkt. Dazu wurden für andere Erkrankungen bereits zugelassene Medikamente verwendet (repurposed drugs). Um Synergien zu ermitteln, wurde die kombinatorische Gabe mit der Gabe der jeweils einzelnen Inhibitoren verglichen. Ein ähnliches Projekt wurde in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Susanne Petri von der Klinik für Neurologie durchgeführt. Gemeinsame Drittmittel der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke hatten diese Kooperation ermöglicht. Im Rahmen dieses Projektes wurden ALS-Modellmäuse mit dieser Inhibitor-Kombination behandelt, welche über ein mutiertes Transgen der Superoxid Dismutase 1 an Aminosäureposition 93 (SODG93A) verfügen.

Neben diesen translationalen Ansätzen im Rahmen präklinischer Versuche, konnten wir die Eigenschaften der veränderten Aktin-Dynamik in der SMA weiter charakterisieren. Dabei stellte sich heraus, dass Aktin in großen Bündeln innerhalb von Motoneuronen aggregiert. Diese sogenannten Aktin-rods konnten wir in verschiedenen SMA-Modellsystemen nachweisen, darunter Zelllinien, Mausmodellen und induzierten pluripotenten Stammzellen von SMA-Patienten. Interessanterweise binden diese Aktin-rods einen bestimmten Rezeptor, welcher für die korrekte Ausbildung synaptischer Strukturen an den Motoneuronen wichtig ist - ein Prozess, welcher in der SMA gestört ist. Darüber hinaus konnten wir die Bildung dieser Aktin-rods durch Manipulation proteolytischer Enzyme wieder rückgängig machen. Dadurch ergibt sich eine therapeutische Option, welche wir zukünftig präklinisch testen möchten.

Neben der Regulation des Aktin-Zytoskelettes konnte vor kurzem eine weitere Funktion des Aktin-bindenden Proteins Profilin gezeigt werden - es ist an der Bildung sogenannter Stressgranula beteiligt. Diese multimeren Proteinkomplexe werden unter zellulären Stressbedingungen gebildet und wirken dabei protektiv. Bei neurodegenerativen Erkrankungen können diese Granula zu irreversiblen und möglicherweise toxischen Proteinaggregaten werden. Um die Bildung von Stressgranula in SMA Zellen zu studieren, haben wir zunächst ein Hochdurchsatz-Verfahren zur automatischen Detektion von granulären Strukturen etabliert. Darüber konnten wir zeigen, dass die Stressgranula-Bildung in SMA-Zellen verändert ist. Interessanterweise gibt es Mutationen im Profilin-1 Gen, welche zu ALS und zu einer veränderten Stressgranula-Dynamik führen. In weitergehenden Versuchen soll daher der Einfluss des SMN-Proteins auf die veränderte, ALS-assoziierte Stressgranula-Dynamik getestet werden.

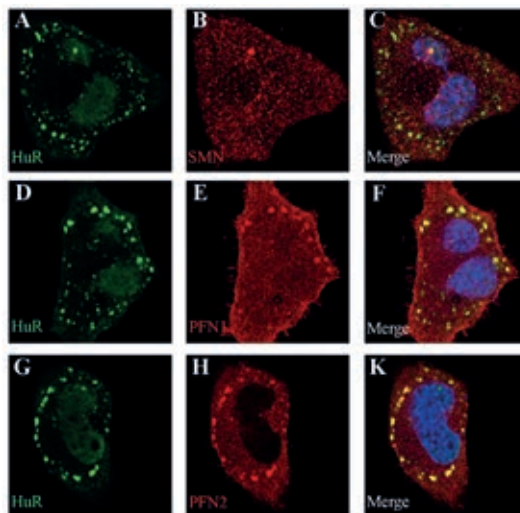


Abb. 1: Profilin 1 und 2 lokalisieren in Stressgranula. Motoneuron-ähnliche Zellen wurden chemisch gestresst, fixiert und dann immunocytochemisch gefärbt. HuR (grün, A, D, G), ein Marker für Stressgranula, zeigt eine deutliche Co-Lokalisation mit Profilin-1 (rot, E) und Profilin-2 (rot, H) während das SMN-Protein (rot, B) partiell co-lokalisiert. (L. Klemke)

- Projektleitung: Claus, Peter (Prof. Dr.); Hensel, Niko (Dr. rer. nat.); Förderung: SMA Europe

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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.

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

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

Role of changes in the actin cytoskeleton as potential therapeutic target in ALS

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

In vitro Untersuchung der Wechselwirkung von Zellen peripherer Nervenendotomoren mit Chitosan

- Projektleitung: Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dr. Maria Pedro, Betriebsklinikum Günzburg, Universität Ulm; Förderung: Medovent

The ROCK-ERK signalling network in SMA - mediator of neurodegeneration and SMN independent treatment target

- Projektleitung: Hensel, Niko (Dr. rer. nat.); Claus, Peter (Prof. Dr.); Förderung: DGM-REsmaNET (SMA Europe)

Niedersachsen Research Network Neuroinfectiology: Axonal damage after infection - cellular mechanisms and signalling

- Projektleitung: Claus, Peter (Prof. Dr.); Förderung: N-RENNT 1 und 2

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: HiLF, MHH

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

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

Etablierung einer standardisierbaren Methode zur Beurteilung der Zytotoxizität am Beispiel der vergleichenden Ultrastrukturanalyse von Fibroblasten und Neuroblastomzellen nach Kultivierung mit Innenohrimplantatmaterialien. Abschluss Teilprojekt D2 von SFB 599

- Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr. med.); Kooperationspartner: Wissel, Kirsten (Dr. rer. nat.); Lenarz, Thomas (Prof. Dr.), HNO-Klinik/MHH; Menzel, Henning (Prof. Dr.), Institut für Technische Chemie, TU Braunschweig

Zellbiologische Effekte von Silberionen-freisetzenden Produkten auf Epithel sowie Binde- und Stützgewebe im Mittelohrganmodell der Ratte

- Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr. med.); Kooperationspartner: Reber, Lucas (FWJ), Institut für Zellbiologie im Zentrum Anatomie; Lexow, Franziska (Dr. med. vet.); Lipokatic-Takacs, Esther (Dr. rer. nat.); Lenarz, Thomas (Prof. Dr. med.), HNO-Klinik/MHH

Originalpublikationen

Hadler C, Aliuos P, Brandes G, Warnecke A, Bohlmann J, Dempwolf W, Menzel H, Lenarz T, Reuter G, Wissel K. Polymer Coatings of Cochlear Implant Electrode Surface - An Option for Improving Electrode-Nerve-Interface by Blocking Fibroblast Overgrowth. *PLoS One* 2016;11(7):e0157710

Hensel N, Schön A, Konen T, Lübben V, Förthmann B, Baron O, Grothe C, Leifheit-Nestler M, Claus P, Haffner D. Fibroblast growth factor 23 signaling in hippocampal cells: impact on neuronal morphology and synaptic density. *J Neurochem* 2016;137(5):756-769

Nguyen T M, Schreiner D, Xiao L, Traunmüller L, Bornmann C, Scheiffele P. An alternative splicing switch shapes neuexin repertoires in principal neurons versus interneurons in the mouse hippocampus. *Elife* 2016;5:DOI: 10.7554/eLife.22757

Stanslowsky N, Reinhardt P, Glass H, Kalmbach N, Naujock M, Hensel N, Lübben V, Pal A, Venneri A, Lupo F, De Franceschi L, Claus P, Sternecker J, Storch A, Hermann A, Wegner F. Neuronal Dysfunction in iPSC-Derived Medium Spiny Neurons from Chorea-Acanthocytosis Patients Is Reversed by Src Kinase Inhibition and F-Actin Stabilization. *J Neurosci* 2016;36(47):12027-12043

van Neerven S G, Haastert-Talini K, Boecker A, Schriever T, Dabhi C, Claeys K, Deumens R, Brook G A, Weis J, Pallua N, Bozkurt A. Two-component collagen nerve guides support axonal regeneration in the rat peripheral nerve injury model. *J Tissue Eng Regen Med* 2016;DOI: 10.1002/term.2248

Wuttke S, Zimpel A, Bein T, Braig S, Stoiber K, Vollmar A, Müller D, Haastert-Talini K, Schaeske J, Stiesch M, Zahn G, Mohmeyer A, Behrens P, Eickelberg O, Böllukas DA, Meiners S. Validating Metal-Organic Framework Nanoparticles for Their Nanosafety in Diverse Biomedical Applications. *Adv Healthc Mater* 2016;DOI: 10.1002/adhm.201600818

Übersichtsarbeiten

Schreiner D, Savas J N, Herzog E, Brose N, de Wit J. Synapse biology in the 'circuit-age'-paths toward molecular connectomics. *Curr Opin Neurobiol* 2016;42:102-110

Buchbeiträge, Monografien

Wewetzer K, Omar M, Kammeyer P, Brandes G. Wiring of the Olfactory System and the Functional Role of Neurons and Glia during Lifelong Turnover. In: Jezierski T, Ensminger J, Papet L E [Hrsg.]: *Canine Olfaction Science and Law*. Waretown, N.J.: Apple Academic Press Inc, 2016. S. 17-29

Abstracts

2016 wurden 18 Abstracts publiziert.

Promotionen

Duda, Sven (Dr. med.): Tissue Engineering peripherer Nerven : Untersuchung der Regeneration peripherer Nerven durch synthetische Nerventransplantate aus Chitosan und Polycaprolacton.

Master

Baskal, Svetlana (M.Sc. Biochemie): Inhibition der ROCK- und ERK-Signalwege in einem Mausmodell der Spinalen Muskelatrophie (SMA).

Klemke, Luisa (M.Sc. Biochemie): Die Bildung von Stressgranula als gemeinsamer molekularer Mechanismus der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) und Spinalen Muskelatrophie (SMA).

Walter, Lisa Marie (M.Sc. Biochemie): Die Interaktion und Lokalisation des Survival of Motoneuron (SMN) Proteins im C9orf72-Modell der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)M.

Bachelor

Rehra, Lena (B.Sc. Biologie): Aussagekraft zweier Greiftests für die Einstufung der funktionellen Regeneration nach langstreckiger Läsion und Rekonstruktion des Nervus medianus im Rattenmodell.

Schüning, Tobias (B.Sc. Biochemie): Etablierung eines AAV-Transduktionsmodells für den Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23)

Stipendien

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

Stöbel, Maria (PhD-Student): Reisestipendium GLAXO SMITH KLINE.

Hensel, Niko (Dr. rer. nat.): Reisestipendium Deutsche Muskelstiftung.

Rademacher, Sebastian (PhD-Student): Reisestipendium Initiative SMA.

Wissenschaftspreise

Stöbel, Maria (PhD-Student): Posterpreis für die Präsentation bei den 9th Graduate School Days.

Schreiner, Dietmar (Dr. rer. nat.): Preis der Stiftung Gesellschaft der Freunde der MHH.

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 nationale und internationale 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; Fachgutachterin für Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, H2020-FETOPEN-1-2016-2017-RIA; Section Editor Biomed Research International.

Schreiner, Dietmar (Dr. rer. nat.): Gutachter für diverse Fachjournale.

Brandes, Gudrun (Dr. med.): Gutachterstätigkeit für internationale Fachzeitschriften (über Zellbiologie, Anatomie, Elektronenmikroskopie, biologische Wechselwirkungen von Biomaterialien).

ANATOMIE

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

Förthmann, Benjamin (Dr. rer. nat.): Gutachter für diverse Fachjournale und internationale Organisationen der Forschungsförderung.

Hensel, Niko (Dr. rer. nat.): Gutachter für diverse Fachjournale und internationale Organisationen der Forschungsförderung.

Institut für Molekular- und Zellphysiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Bernhard Brenner

Tel.: 0511/532-6397 • E-Mail: brenner.bernhard@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/molzell.html

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

Forschungsprofil

Das Institut für Molekular- und Zellphysiologie beschäftigt sich mit den molekularen Funktionsprinzipien sog. Motorproteine. Diese treiben einen Großteil der 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 hypertrophe Kardiomyopathie (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 β -kardialen schweren Kette von Myosin 2, die zum Bild der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) führen. Die Aufklärung direkter funktioneller Auswirkungen HCM-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 HCM-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 mRNA exprimiert wird. Manche Zellen exprimieren praktisch ausschließlich wildtyp mRNA während andere Zellen fast ausschließlich mutierte mRNA 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 Fibrose und Hypertrophie 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 hypertrophen 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, ventrikulären 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 HCM-Mutationen charakterisieren zu können.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Transmission Electron Microscopy -> Single particle image analysis ->3D Reconstruction: Skeletal muscle myosin-2 sub-fragment-1

We are investigating the structure of isolated myosin sub-fragment-1 (S1) domains in different states of the cross-bridge cycle of muscle contraction using low dose transmission electron microscopy (TEM), single particle image analysis and 3D reconstruction. Due to the difficulty in crystallising them there is a dearth of crystal structures of full length isolated S1 with only one structure for a vertebrate myosin-2 and none for a mammalian myosin-2. Subfragment-1 is a 110 kDa, functional, molecular fragment of the myosin molecular motor, with an approximate length of 16.5 nm, width of 6.5 nm and depth of 4 nm. Sequence and solution studies and the few crystal structures of full length S1 suggest there are substantial differences in structure and function for different myosins and isoforms, making structural comparison important. Single particle analysis and 3D reconstruction of such a small molecule in isolation are challenging and we chose to develop a method using the relatively stable rigor state.

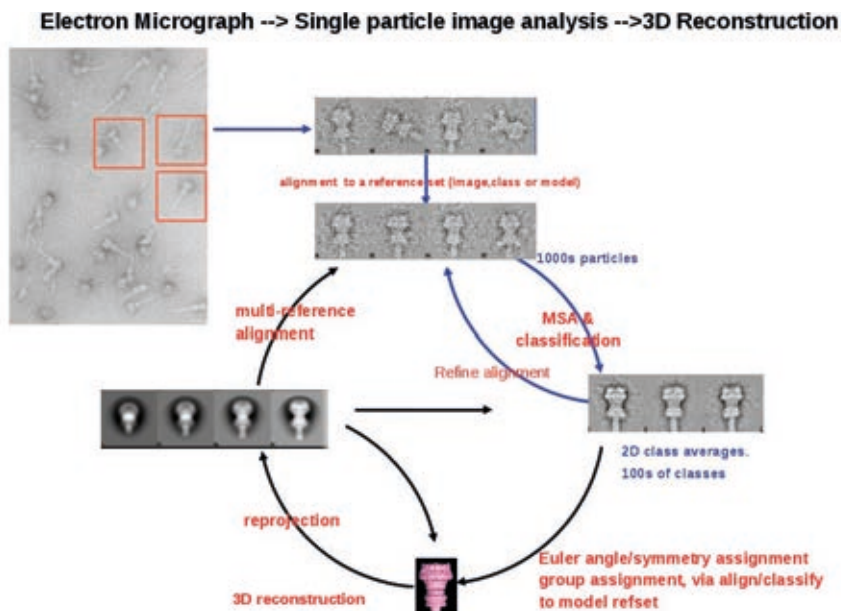


Abb. 1: Flow diagram of the basic method used to analyse data, illustrated using the method we developed for the study of the type three secretion system of the bacterium *Shigella Flexneri* (Hodgkinson et al., Nature Struct. & Mol. Biol., 2009). Starting from electron micrographs through picked particles, alignment and class averaging to improve signal to noise ratio and 3D reconstruction.

Reference free alignment and classification has been performed using EMAN subroutine refine2d.py to produce class averages without the bias of a starting set of reference projections. Evidence of light chains and a cleft in the motor domain most likely corresponding to the actin-binding cleft can be resolved in class averages, see Fig. 2, below. The visualisation of such details suggested that gross conformational changes such as lever arm position would be easily detectable for different nucleotide states in refined structures.

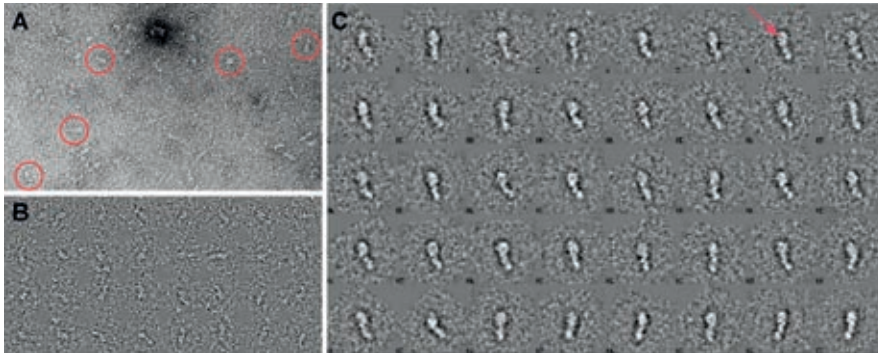


Abb. 2: Isolated S1 in rigor state. (A): TEM of a field of negatively stained molecules. (B): selection of preliminary picked, cut out, filtered particles. Motor domain/lever arm and sub-structural details are visible in individual images. (C): Selected class averages after reference-free alignment of the whole S1 in rigor state, ~760 particles. Best classes, selected by eye, did not contain substantial numbers of particles with varying lever arm orientation. Class 7 for e.g. shows actin-binding cleft (red arrow) and light chains.

The length and appearance of the majority of classes suggested a majority of side views around the long axis and allowed us to produce a 3D reconstruction and model of the isolated molecule (manuscript submitted). Studying S1 in three dimensions is an important criteria in fully understanding the structure of the motor, which is highly dynamic in it's function. This is the first full length structure of a mammalian myosin-2 sub-fragment. The method offers potential for comparing the structure of the S1 between species at a time when it is becoming increasingly clear that there are significant differences in structure which presumably help tailor function in different myosins and isoforms.

■ Projektleitung: Hodgkinson, Julie Lynne (Dr.); Kooperationspartner: Morris, Edward (Dr.), The Institute of Cancer Research, London, UK; Steffen, Walter (PD Dr.), Molekular- und Zellphysiologie, MHH

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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

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

Quantitatives Modellieren einer burst-like Transkription von wildtyp und mutiertem MYH7 Allel (β -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

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; Pabst, Brigitte (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; Förderung: DFG; StrucMed, MHH

Kardiomyozyten aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen mit Punktmutationen im β -kardialen Myosin als in vitro Modell der Familiären Hypertrophen Kardiomyopathie

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

Einfluss der Kultivierungsbedingungen auf Funktion und Proteinexpression von Kardiomyozyten aus humanen embryonalen und induzierten pluripotenten Stammzellen

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Brenner, Bernhard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Zweigerdt, Robert (Dr.) HTTG Chirurgie, MHH; Schwanke, Kristin (Dr.), HTTG Chirurgie, MHH; Martin, Ulrich (Prof. Dr.), HTTG Chirurgie, MHH; Fischer, Martin (Dr.), Neurophysiologie, MHH; Förderung: DFG

Generierung eines Schweinemodells der Hypertrophen Kardiomyopathie mit Punktmutation im β -kardialen Myosin zur Charakterisierung der Pathogenese der FHC

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

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

■ Projektleitung: Montag, Judith (Dr.); Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wissel, 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; Dos Remedios, Cris (Prof. Dr.), University of Sydney, Sydney, AUS; van der Velden, Jolanda (Prof. Dr.), Vrije Universiteit Amsterdam, NL; Ho, Carolyn, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA; Förderung: DFG

Relative Quantifizierung des Anteils an wildtyp - und mutiertem β -kardialem Myosin in Myokardgewebe von FHC-Patienten und Analyse der molekularen Mechanismen der allelischen Imbalance

■ Projektleitung: Montag, Judith (Dr.); Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Pich, Andreas (Prof. Dr.), Toxikologie, MHH; Francino, Antonio (Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Perrot, Andreas, Charité, Berlin; van der Velden, Jolanda (Prof. Dr.), Vrije Universiteit Amsterdam, NL; Ho, Carolyn, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA; Förderung: DFG

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

■ Projektleitung: Iorga, 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

Employing single molecule investigation methods to gain detailed insights into regulatory light chain's role in modulating myosin 2 heavy chain function

■ Projektleitung: Amrute-Nayak, Mamta (Dr.); Kooperationspartner: Steffen, Walter (PD Dr.), Molekular- und Zellphysiologie, MHH; Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Molekular- und Zellphysiologie, MHH; Chizhov, Igor (Dr.), Strukturbiochemie, MHH; Förderung: DFG

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

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

Wirkungsmechanismen kleinmolekularer Hemmstoffe auf mitotische Kinesinmoleküle

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

Charakterisierung der Motormechanik einzelner Dyneinmoleküle mit Hilfe der optischen Falle

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

Molekulare Grundlage der Funktionsweise von Myosin 2

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

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

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

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: Itef, Fabian, Departement Chemie, Universität Basel, Schweiz. Tsiavalariis, 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 der Tierärztlichen Hochschule Hannover. Wollert, Kai C. (Prof. Dr.), Molekulare und translationale Kardiologie, MHH. Wang, Yong (Dr.), Molekulare und translationale Kardiologie, MHH; Förderung: DFG

Die Wirkung von Training in intensiven Ultrakurzintervallen auf die Leistungsfähigkeit, Energiestoffwechsel und die Muskelfaserausstattung mit Myosin-Isoformen und Stoffwechsellenzymen

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

Charakterisierung einer Muskelzellprimärkultur vom Kaninchen mit besonders ausgeprägter Plastizität

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

Originalpublikationen

Al-Samir S, Goossens D, Cartron JP, Nielsen S, Scherbarth F, Steinlechner S, Gros G, Endeward V. Maximal Oxygen Consumption Is Reduced in Aquaporin-1 Knockout Mice. *Front Physiol* 2016;7:347

Al-Samir S, Wang Y, Meissner JD, Gros G, Endeward V. Cardiac Morphology and Function, and Blood Gas Transport in Aquaporin-1 Knockout Mice. *Front Physiol* 2016;7:181

Arias-Hidalgo M, Hegermann J, Tsiavalariis G, Carta F, Supuran CT, Gros G, Endeward V. CO₂ and HCO₃⁻ Permeability of the Rat Liver Mitochondrial Membrane. *Cell Physiol Biochem* 2016;39(5):2014-2024

Elhamine F, Iorga B, Krüger M, Hunger M, Eckhardt J, Sreeram N, Bennink G, Brockmeier K, Pfitzer G, Stehle R. Postnatal Development of Right Ventricular Myofibrillar Biomechanics in Relation to the Sarcomeric Protein Phenotype in Pediatric Patients with Conotruncal Heart Defects. *J Am Heart Assoc* 2016;5(6):DOI: 10.1161/JAHA.116.003699

Hundt N, Steffen W, Pathan-Chhatbar S, Taft MH, Manstein DJ. Load-dependent modulation of non-muscle myosin-2A function by tropomyosin 4.2. *Sci Rep* 2016;6:20554

Kraft T, Montag J, Radocaj A, Brenner B. Hypertrophic Cardiomyopathy: Cell-to-Cell Imbalance in Gene Expression and Contraction Force as Trigger for Disease Phenotype Development. *Circ Res* 2016;119(9):992-995

Pfeffer TJ, Sasse F, Schmidt CF, Lakämper S, Kirschning A, Scholz T. The natural diterpene tonantzitlolone A and its synthetic enantiomer inhibit cell proliferation and kinesin-5 function. *Eur J Med Chem* 2016;112:164-170

Tsikas D, Böhmer A, Gros G, Endeward V. Evidence of the chemical reaction of (18)O-labelled nitrite with CO₂ in aqueous buffer of neutral pH and the formation of (18)OCO by isotope ratio mass spectrometry. *Nitric Oxide* 2016;55-56:25-35

Weber N, Schwanke K, Greten S, Wendland M, Iorga B, Fischer M, Geers-Knörr C, Hegermann J, Wrede C, Fiedler J, Kempf H, Franke A, Piep B, Pfanne A, Thum T, Martin U, Brenner B, Zweigerdt R, Kraft T. Stiff matrix induces switch to pure beta-cardiac myosin

heavy chain expression in human ESC-derived cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol* 2016;111(6):68

Abstracts

2016 wurden 11 Abstracts publiziert.

Promotionen

Pfeffer, Tobias Jonathan (Dr. med.): Inhibition von Krankheits-assoziierten Kinesinmolekülen.

Bachelor

Flögel, Anna Katharina (B.Sc.): Methylierungsanalyse des MYH7-Gens in transgenen Schweinen.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

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

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

Iorga, Bogdan (Prof. Dr.): Gutachter für diverse internationale Journale.

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

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

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

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

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

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

Institut für Neurophysiologie

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

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

- **Keywords:** Palmitoylierung, G-protein gekoppelte Rezeptoren, Serotonerge Signalwege, kleine GTPasen, Neuregulin, physiologische und pathologische Prozesse im Zentralnervensystem, quantitative molekulare Mikroskopie, Förster Resonanz Energie Transfer (FRET), CLC-Anionenkanäle/Transporter, akzessorische Untereinheiten, Familiäre Hypertrophe Kardiomyopathie, Kardiomyozyten, hESC, hiPSC, kardiale Ionenkanäle, Schmerzrezeptoren, TRPV1, Patch-Clamp Technik

Forschungsprofil

Das Institut für Neurophysiologie verfolgt drei wesentliche Forschungsschwerpunkte. Ein zentrales 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 dritten Schwerpunkt unserer Forschung haben wir 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 DFG, Exzellenzcluster 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

Laktat ist ein wirksamer Inhibitor des Capsaicinrezeptors TRPV1

Die Akkumulation von Laktat (LA) im Gewebe in Folge exzessiver Muskelarbeit oder im Rahmen einer Ischämie (z.B. bei Myokardinfarkt) wird als Warnsignal des Körpers angesehen und geht infolge der Azidose mit Schmerzen einher. Sensorische Neuronen sind mit Schmerzrezeptoren wie ASIC3 (Acid-Sensing-Ion Channel 3) und TRPA1-(Transient Receptor Potential - Ankyrin 1) Kationenkanälen besetzt, die durch Protonen und LA aktiviert und sensibilisiert werden. Ein weiterer Membranrezeptor, welcher insbesondere bei Mäusen die Protonensensitivität vermittelt, ist der TRPV1 (Transient Receptor Potential - Vanilloid 1) Kanal.

Die Protonenempfindlichkeit in nozizeptiven Neuronen der menschlichen Haut wird eher von ASICs dominiert, weniger durch TRPV1. Einige Studien zeigen sogar, dass TRPV1 durch eine intrazelluläre Azidose gehemmt wird. Als Salz der Milchsäure liegt LA bei physiologischen pH-Werten überwiegend in seiner anionischen, nicht membranpermeablen Form vor. In Neuronen transportiert der Monocarboxylat-Transporter 2 das negativ geladene LA im Symport mit einem Proton durch die Membran und induziert dadurch eine intrazelluläre Azidose. Andere Wissenschaftler konnten in Rückenmarksschnitten der Ratte einen LA-abhängigen Anstieg der Protonen-induzierten CGRP-Freisetzung nachweisen, einem schmerz-assoziierten Neuropeptid. Folglich stellt sich die Frage, welche funktionelle Relevanz eine Bindung von Laktat am TRPV1-Kanal für die nozizeptive Signaltransduktion hat?

Um dieser Fragestellung auf den Grund zu gehen, wurden Patch-Clamp Messungen an TRPV1-Kanälen in heterolog exprimierten HEK293T-Zellen durchgeführt sowie intrazelluläre Ca^{2+} -Transienten und die CGRP-Freisetzung an nativen Neuronen in Anwesenheit und Abwesenheit von LA verglichen.

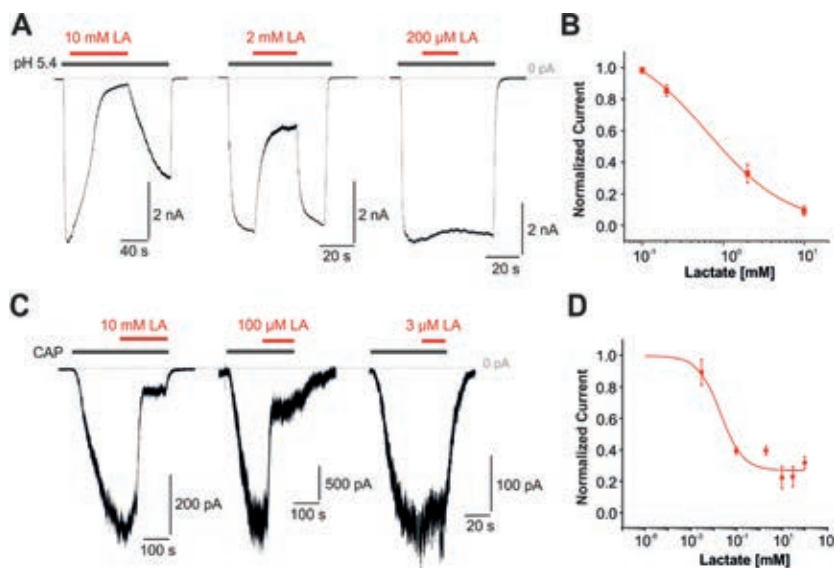


Abb. 1: Hemmung von Protonen- und Capsaicin-induzierter TRPV1-Membranströme durch LA. (A) Repräsentative Stromspuren zeigen eine dosis-abhängige Inhibition der pH 5.4-induzierten TRPV1-Stromantwort durch LA beim Haltepotenzial von -60 mV. Die Co-Applikation von LA und pH 5.4 wurde gestartet, nachdem der pH-induzierte Strom eine Sättigung erreicht hat. (B) Dosis-Wirkungskurve zur LA-Hemmung der Protonen-induzierten TRPV1-Membranströme, mit einem IC_{50} -Wert bei $0,7 \text{ mM} \pm 0,1 \text{ mM}$. Die durchgezogene Linie repräsentiert die Anpassung einer Hill-Funktion an die Messdaten. (C) Repräsentative Stromspuren zur Hemmung der Capsaicin-induzierten TRPV1-Stromantwort durch LA bei verschiedenen Konzentrationen mit einem Haltepotenzial von -60 mV sowie Co-Applikationsstartpunkt erst nach Sättigung durch Capsaicin. (D) Dosis-Wirkungskurve zur LA-Hemmung der Capsaicin-induzierten Stromantwort durch TRPV1, mit einem IC_{50} -Wert von $20 \text{ } \mu\text{M} \pm 12 \text{ } \mu\text{M}$, ermittelt durch die Anpassung einer Hill-Funktion (durchgezogene Linie).

Sowohl physiologische als auch pathophysiologische LA-Konzentrationen hemmen deutlich die TRPV1-Ströme in HEK293T-Zellen, die durch Protonen oder Capsaicin induziert werden (Abb. 1). Hierbei zeigt sich eine bevorzugte Inhibition der TRPV1-vermittelten Einwärtsströme bei negativen Haltepotenzialen, wohingegen die Hemmung der Auswärtsströme bei positiven Haltepotenzialen geringer ausfällt.

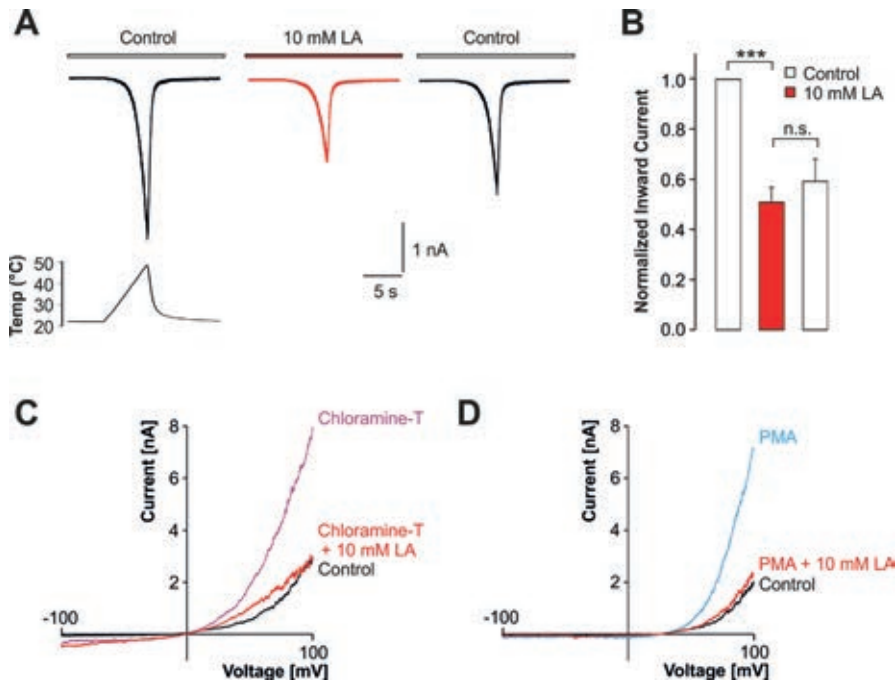


Abb. 2: Hemmung von Hitze- und proalgetisch-induzierten TRPV1 Membranströmen durch LA. (A) Repräsentative Stromspuren von Hitze-induzierten TRPV1-Membranströmen durch Temperatur-Rampen von 23°-43°C in Kontrollmessungen ohne LA (links), in Anwesenheit von LA (Mitte), sowie 1 min nach Auswaschen von LA (rechts). (B) Mittelwerte der TRPV1-evozierten Hitze-Einwärtsströme bevor, während und nach LA-Applikation, jeweils normiert auf die Stromamplituden vor der LA-Applikation. (C und D) IV-Diagramme, welche eine starke Aktivierung der TRPV1-Auswärtsströme durch die pro-algetischen Substanzen Chloramine-T und PMA aufzeigt, die durch LA vollständig gehemmt wird.

Ein weiterer Beleg für die antagonistische Wirkung von LA ist die Inhibition von TRPV1-Membranströmen, die durch Hitze und pro-algetische Substanzen erzeugt werden (Abb.2). Chloramine-T als stark oxidierende Substanz und der PKC-Aktivator PMA (Phorbol-12-myristate-13-acetate) aktivieren den TRPV1-Kanal. Ihre Wirkung wird jedoch durch Zugabe von LA deutlich reduziert.

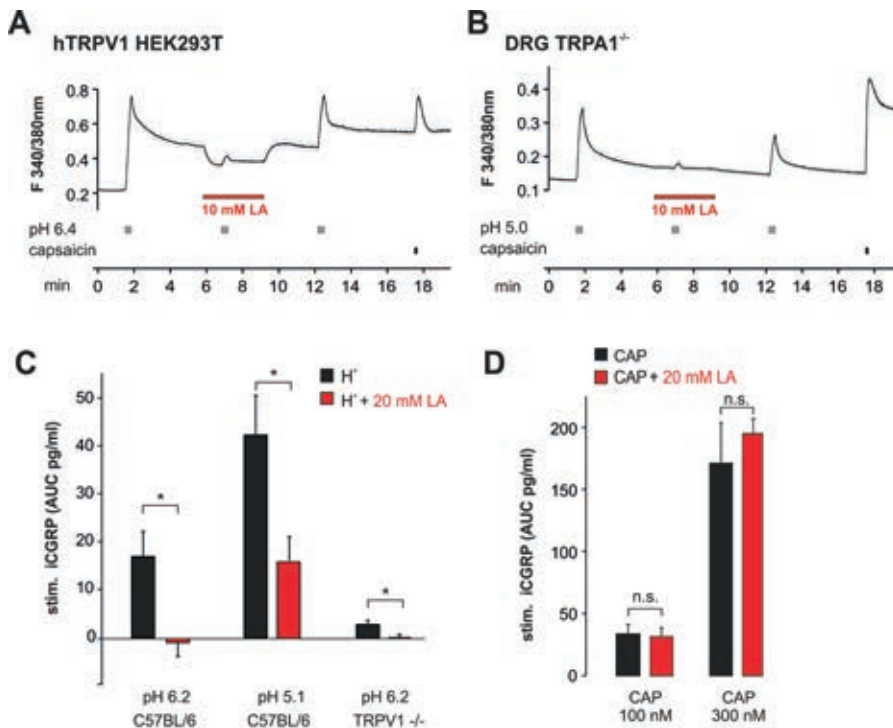


Abb. 3: Physiologische Relevanz der TRPV1-Hemmung durch LA, veranschaulicht an Experimenten zum Ca²⁺-Einstrom und zur CGRP-Freisetzung. (A) Hemmung von TRPV1-vermittelten Protonen-evozierten Ca²⁺-Transienten durch LA in HEK293T-Zellen und TRPA1^{-/-}-DRG-Zellen (B), sowie (C) Hemmung der Protonen-induzierten CGRP-Freisetzung an isolierten Neuronen der Maus durch LA. (D) Fehlende Hemmung der Capsaicin-induzierten CGRP-Freisetzung durch LA bei neutralem pH-Wert.

Um die physiologische Relevanz von LA als potenziellen Antagonisten für TRPV1-Kanäle näher zu untersuchen, erfolgten Ca²⁺-Imaging-Experimente, die eine Inhibition des Protonen-induzierten Calcium-Einstroms in HEK293T-Zellen und TRPA1^{-/-}-DRG Neuronen zeigten (Abb.3). Letztere TRPA1^{-/-}-DRG Neuronen wurden eingesetzt, um eine Beteiligung von TRPA1-Kanälen auszuschließen, die neben TRPV1 nativ in DRG-Neuronen exprimiert werden. Zusätzlich reduziert LA die Protonen-induzierte CGRP-Freisetzung an isolierten Ischias-Nerven von WT-Mäusen. Dagegen wird bei neutralem pH-Wert die Capsaicin-induzierte Freisetzung von CGRP nicht gehemmt. Dies liegt an der pH-abhängigen Permeabilität von LA. Bei saurem pH-Wert wird LA protoniert und ist daher leichter membrangängig. Auch wird die Aktivität des Monocarboxylat-Transporters gesteigert. Dadurch ist die Permeabilität von LA durch die perineurale Schicht um den Nerv erhöht und die Substanz gelangt bei Azidose verstärkt (100-fach) zum Zielort, den TRPV1 besetzten Axonen. Bei neutralem pH-Wert erreicht LA die axonale Membran kaum, wodurch das Ausbleiben der Hemmung erklärt ist.

Im Folgenden haben wir untersucht, welche molekularen Zielstrukturen des TRPV1-Proteins an der Hemmung durch LA beteiligt sind. Die spannungsabhängig verstärkte Inhibition bei negativen Potenzialen (siehe oben) weist auf ein verändertes Schaltverhalten des TRPV1-Kanals in Anwesenheit von LA hin. rTRPV1-Kanäle der Ratte öffnen und schließen durch das Zusammenspiel zweier Tore, dem oberen „Gate“ (unter Beteiligung der Aminosäure M644) und dem unteren „Gate“ (unter Beteiligung der Aminosäure I679, homolog zu I680 im humanen hTRPV1) (Abb.4).

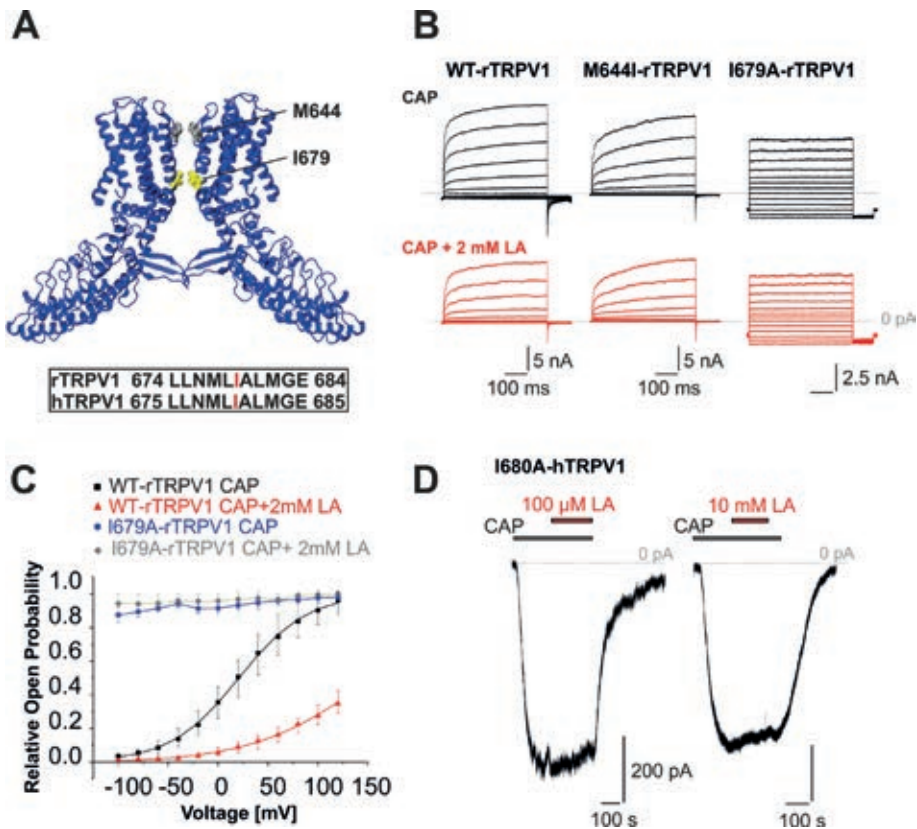


Abb. 4: LA reduziert die Offenwahrscheinlichkeit des unteren Gates des TRPV1-Kanals. (A) Struktur des rTRPV1-Kanals (Kette A und D in blau). Die Aminosäuren M644 (grau) im oberen Gate und als Teil des Selektivitätsfilters sowie I679 (gelb) im unteren Gate sind hervorgehoben. (B) Zeit- und spannungsabhängiges Schalten des WT-rTRPV1, sowie des mutierten M644I- und I679A-rTRPV1 in Anwesenheit von Capsaicin \pm LA. (C) Capsaicin-induzierte Aktivierungskurven des WT und mutierten I679A-TRPV1 Kanals mit und ohne LA. (D) Fehlende Hemmung der Ströme des I680A-hTRPV1 durch LA.

Die in unserer Studie verwendeten Mutationen dieser beiden relevanten Aminosäuren zeigen nahezu keinen Effekt für M644I rTRPV1, während die Mutation I679A nicht nur das zeitabhängige Schalten sondern auch die hemmende Wirkung von LA komplett aufhebt. Zudem ist die Aktivierungskurve für Capsaicin-induzierte Ströme, die die Spannungsabhängigkeit der relativen Offenwahrscheinlichkeiten des TRPV1-Kanals widerspiegelt, zu positiveren Potenzialen verschoben. Dies erklärt vollständig die Inhibition von TRPV1 durch LA beim physiologischen Ruhemembranpotential.

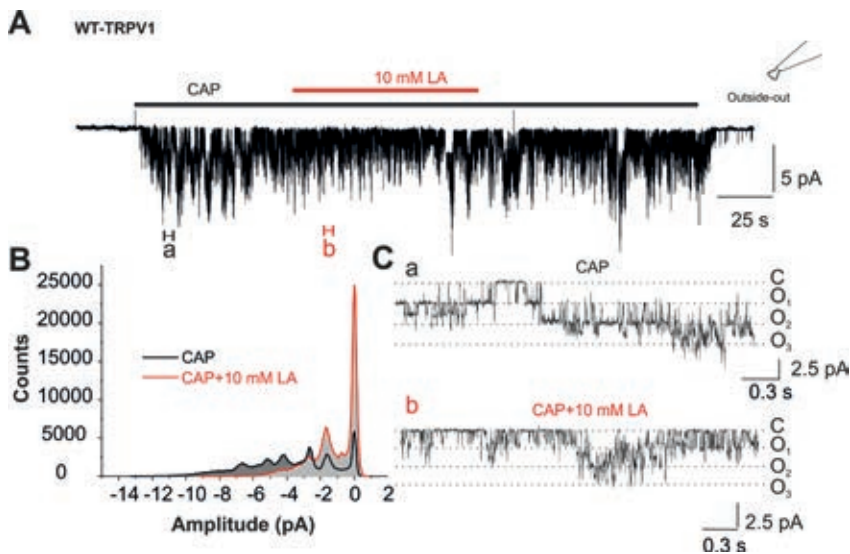


Abb. 5: LA hemmt TRPV1 durch eine extrazelluläre Bindestelle. (A) Einzelkanalmessungen in der outside-out Konfiguration zeigen bei -30 mV eine reduzierte Offenwahrscheinlichkeit des WT-hTRPV1 Kanals unter LA-Applikation (B). (C) Die Ausschnitte a und b repräsentieren 300 ms vergrößerte Zeitfenster der in (A) gezeigten Spur unter Einwirken von Capsaicin alleine (a) und einer Co-Applikation von Capsaicin und LA (b).

Mit Hilfe von Patch-Clamp Messungen in der cell-attached, inside-out und outside-out Konfiguration wurde geprüft, ob LA von intrazellulär oder extrazellulär am TRPV1-Kanal wirkt. Eine indirekte LA-Wirkung durch eine intrazelluläre Azidifizierung konnte ausgeschlossen werden, weil Makropatches belegen, dass der mutierte I679A TRPV1-Kanal von der intrazellulären Seite weiterhin durch Protonen gehemmt werden kann, aber die LA-Hemmung fehlt. Somit interagiert LA direkt mit dem Kanalprotein. Während für Einzelkanalregistrierungen im inside-out und cell-attached Modus eine Hemmung des TRPV1-Kanals durch LA fehlt, zeigen Einzelkanalmessungen in outside-out Modus eine deutliche Wirkung, die durch eine extrazellulär gelegene Bindestelle erfolgen muss. Der TRPV1-Kanal liegt in Anwesenheit von extrazellulärem LA vermehrt in seinem geschlossenen Zustand vor (Abb.5).

In vivo Studien an einem Ratten-Modell mit Thrombus-induzierten Ischämie-Schmerzen heben hervor, dass die hier induzierte mechanisch bedingte Hyperalgesie hauptsächlich durch ASICs und P2X-Rezeptoren und weniger durch TRPV1 vermittelt wird. Ebenso ist belegt, dass TRPA1 bei Nagern als Sensor für schwache Säuren und Hypoxie fungiert. Unsere Studie bekräftigt diese bereits vorliegenden Erkenntnisse und macht darüber hinaus eine Hemmung von TRPV1 durch LA deutlich. Die Nervenendigung von multimodal-sensorischen Neuronen ist mit einer Vielzahl von Rezeptoren besetzt. Als Fazit unserer Studie unterscheiden TRPV1-Neurone zwischen einer Azidose, durch die sie uneingeschränkt aktiviert werden, und einer LA-Azidose, bei der die Depolarisation der Nervenendigung durch Anwesenheit von LA als endogenem TRPV1-Antagonisten gebremst wird.

■ Projektleitung: de la Roche, Jeanne (Dr.); Kooperationspartner: Leffler, Andreas (Prof. Dr.), Anästhesiologie, MHH; Förderung: HiLF, MHH (de la Roche), IASP Early Career Research Grant (Leffler), Emerging Fields Initiative "MERIC" der Universität Erlangen (Reeh, Sauer)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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; Nagerl, Valentin (Dr.), Université de Bordeaux, France; Förderung: EU

TP Molecular Quantitative Microscopy

■ Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Gruh, Ina (Dr.), LEBAO; Chichkov, Boris (Dr.) Leibniz Universität; Förderung: DFG-Exzellenzcluster „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 Ca²⁺ signaling

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

Bedeutung der Palmitoylierung des 5-HT_{1A} Serotoninrezeptors für die Regulation von Rezeptorfunktionen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen

■ Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Naumenko, V. (Dr.), Novosibirsk; Förderung: DFG

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

■ Projektleitung: Guseva, Daria (Dr.); Kooperationspartner: Schachner, Melita (Prof. Dr.), Hamburg; Förderung: DFG

Functional role of the palmitoylation of the hyaluronan receptor CD44 in hippocampal neurons

■ Projektleitung: Labus, Josephine (Dr.); Förderung: HiLF, MHH

Kardiomyozyten aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen als in vitro Modell der Familiären Hypertrophen Kardiomyopathie: Untersuchung krankheitsverursachender Mutationen

■ 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

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

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

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.)

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 CLC Anionen-Protonen-Austauschern

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

Originalpublikationen

Bonny M, Hui X, Schweizer J, Kaestner L, Zeug A, Kruse K, Lipp P. C2-domain mediated nano-cluster formation increases calcium signaling efficiency. *Sci Rep* 2016;6:36028

Brzozka MM, Unterbarnscheidt T, Schwab MH, Rossner MJ. OSO paradigm-A rapid behavioral screening method for acute psychosocial stress reactivity in mice. *Neuroscience* 2016;314:1-11

Butzlaff M, Ponimaskin E. The role of Serotonin Receptors in Alzheimer's disease. *Opera Med Physiol* 2016;2(1):77-86

de la Roche J, Walther I, Leonow W, Hage A, Eberhardt M, Fischer M, Reeh PW, Sauer S, Leffler A. Lactate is a potent inhibitor of the capsaicin receptor TRPV1. *Sci Rep* 2016;6:36740

Hartmann D, Fiedler J, Sonnenschein K, Just A, Pfanne A, Zimmer K, Remke J, Foinquinos A, Butzlaff M, Schimmel K, Maegdefessel L, Hilfiker-Kleiner D, Lachmann N, Schober A, Froese N, Heineke J, Bauersachs J, Batkai S, Thum T. MicroRNA-based Therapy of Gata2-deficient Vascular Disease. *Circulation* 2016;134(24):1973-1990

Hassouna I, Ott C, Wüstefeld L, Offen N, Neher RA, Mitkovski M, Winkler D, Sperling S, Fries L, Goebbels S, Vreja IC, Hagemeyer N, Dittrich M, Rossetti MF, Kröhnert K, Hanneke K, Boretius S, Zeug A, Höschel C, Dandekar T, Dere E, Neher E, Rizzoli SO, Nave KA, Siren AL, Ehrenreich H. Revisiting adult neurogenesis and the role of erythropoietin for neuronal and oligodendroglial differentiation in the hippocampus. *Mol Psychiatry* 2016;21(12):1752-1767

Konopka A, Zeug A, Skupien A, Kaza B, Mueller F, Chwedowicz A, Ponimaskin E, Wilczynski GM, Dzwonek J. Cleavage of Hyaluronan and CD44 Adhesion Molecule Regulate Astrocyte Morphology via Rac1 Signalling. *PLoS One* 2016;11(5):e0155053

Kulikova EA, Bazovkina DV, Akulov AE, Tsybko AS, Fursenko DV, Kulikov AV, Naumenko VS, Ponimaskin E, Kondaurova EM. Alterations in pharmacological and behavioural responses in recombinant mouse line with an increased predisposition to catalepsy: role of the 5-HT1A receptor. *Br J Pharmacol* 2016;173(13):2147-2161

Lee YI, Li Y, Mikes M, Smith I, Nave KA, Schwab MH, Thompson WJ. Neuregulin1 displayed on motor axons regulates terminal Schwann cell-mediated synapse elimination at developing neuromuscular junctions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(4):E479-87

Lievens PM, Kuznetsova T, Kochlamazashvili G, Cesca F, Gorinski N, Galil DA, Cherkas V, Ronkina N, Lafera J, Gaestel M, Ponimaskin E, Dityatev A. ZDHHC3 Tyrosine Phosphorylation Regulates Neural Cell Adhesion Molecule Palmitoylation. *Mol Cell Biol* 2016;36(17):2208-2225

Moutin E, Nikonenko I, Stefanelli T, Wirth A, Ponimaskin E, De Roo M, Muller D. Palmitoylation of cdc42 Promotes Spine Stabilization and Rescues Spine Density Deficit in a Mouse Model of 22q11.2 Deletion Syndrome. *Cereb Cortex* 2016;DOI: 10.1093/cercor/bhw183

Timashev PS, Vedunova MV, Guseva D, Ponimaskin E, Deiwick A, Mishchenko TA, Mitroshina EV, Koroleva AV, Pimashkin AS, Mukhina IV. 3D in vitro platform produced by two-photon polymerization for the analysis of neural network formation and function. *Biomedical physics & engineering express* 2016;2(3):035001

Weber N, Schwanke K, Greten S, Wendland M, Iorga B, Fischer M, Geers-Knörr C, Hegermann J, Wrede C, Fiedler J, Kempf H, Franke A, Piep B, Pfanne A, Thum T, Martin U, Brenner B, Zweigerdt R, Kraft T. Stiff matrix induces switch to pure beta-cardiac myosin heavy chain expression in human ESC-derived cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol* 2016;111(6):68

Wirth A, Holst K, Ponimaskin E. How serotonin receptors regulate morphogenic signalling in neurons. *Prog Neurobiol* 2016;DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.03.007

Abstracts

2016 wurden 14 Abstracts publiziert.

Bachelor

Rahtz, A. (B.Sc.): Elektrophysiologische Untersuchung der ClC-/Barttin Kanalfunktion nach Substitution des Barttin N-Terminus durch Poly-Alanin Sequenzen unterschiedlicher Länge.

Stecher, K. (B.Sc.): Untersuchungen zur Auswirkung der Punktmutation V166E auf das Schaltverhalten des renalen hClC-Ka/Barttin Chloridkanals.

Stipendien

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

Sonnenberg, Simon: StrucMed-Stipendium der MHH / Influences of 5-HT4R- and L1-mediated Signalling Transduction on Neuronal Morphology.

Ackmann, Jana: StrucMed-Stipendium der MHH / Serotonin-vermittelte Aktivierung der Cyclin-abhängigen Kinase 5 (CDK5) bei neurodegenerativen Pathomechanismen wie der Alzheimer-Erkrankung.

Röhrs, Kian: StrucMed-Stipendium der MHH / Einfluss serotoninerg Signalwege auf neurodegenerative Pathomechanismen bei der Alzheimer Erkrankung.

Institut für Biophysikalische Chemie

■ Direktor: Prof. Dr. Dietmar Manstein

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

- Keywords: Myosin, Aktin, Tropomyosin, Troponin, Formin, Dynamin, G-Proteine, Apaf-1, Apoptose, Endocytose, Exocytose, UDP-Glucose-Pyrophosphorylase, 2',5'-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, höchstauflösende 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

Tropomyosin-Regulated Actomyosin-Based Contractility In Nonmuscle Cells

In diesem Projekt befassen wir uns mit der Rolle von Tropomyosin in kontraktile Prozessen, die im Cytosol in Abwesenheit eines Ca²⁺-abhängigen Troponin-Steuersystems ablaufen. Das Cytosol eukaryontischer Zellen wird von einem dichten Netzwerk bestehend aus Aktinfilamenten, Intermediärfilamenten oder Mikrotubuli durchzogen, die in ihrer Gesamtheit das Zellskelett (Cytoskelett) bilden. Die polaren Aktinfilamenten und Mikrotubuli bilden gleichzeitig Pfade für Motorproteine, die zelluläre Prozesse mittels gerichteter Bewegungen antreiben und so den Transport von Vesikeln, die Kontraktion von Zellmembranen und die Organisierung von Zellkompartimenten vermitteln. Alle mit Aktinfilamenten wechselwirkenden Motoren gehören zur großen Familie der Myosine. Die sogenannten Nicht-Muskelymyosine der Klasse-2 (NM-2s) bestehen aus zwei schweren Myosinketten von denen jede eine leichte essentielle und eine

regulatorische Myosinkette binden. Die resultierenden Hexamere lagern sich in der Zelle überwiegend in Form bipolarer Bündel zusammen, die in verschiedenen kontraktile Strukturen der Zelle integriert sind. In dieser assemblierten Form sind die NM2s essentiell für grundlegende Zellprozesse, u.a. Zellfortbewegung, Zelladhäsion, Zellteilung sowie Endo- und Exozytose. NM2s können auch wichtige zelluläre Funktionen ausüben, wenn sie nicht in bipolare Bündel integriert sind. Wie genau sie diese Funktionen wahrnehmen und mit welchen Partnerproteinen sie dabei in Kontakt stehen untersuchen wir gegenwärtig.

NM-2s werden in drei Isoformen unterteilt (NM-2A, NM-2B und NM-2C), die von drei individuellen Genen (MYH9, MYH10 bzw. MYH14) exprimiert werden. Die drei Isoformen unterscheiden sich grundsätzlich in ihren Motoreigenschaften und sind alle für verschiedene Zellprozesse essentiell. Allgemein sind Myosine in der Lage, ihre Motorfunktion an die mechanischen Anforderungen anzupassen. Es wird angenommen, dass das Aktinfilament selbst eine wichtige Rolle bei der Modulierung der Motoreigenschaften von Myosinen spielt. Dabei sind weitere aktinbindende Proteine in entscheidender Weise beteiligt. Die Tropomyosine (Tpm) umfassen mehr als 40 verschiedene Isoformen und sind bekannt als wichtige Regulatoren des Aktinzytoskeletts. Diese alpha-helikale Proteine binden in den Spalten entlang der Längsachse des Aktinfilaments und erweitern die Oberfläche des Aktins. Damit ermöglichen sie eine größere strukturelle Variabilität von Aktinfilamenten und gestatten die Bildung diskreter Subpopulationen von Aktinfilamenten in der Zelle. Es wurde gezeigt, dass die Dekoration von Aktinfilamenten mit verschiedenen Tropomyosinen die Motoreigenschaften von Myosinen beeinflussen kann. Die zugrundeliegenden Mechanismen blieben jedoch weitestgehend unerforscht.

Ziel unserer Arbeiten war die Aufklärung von Struktur, dynamischem Verhalten und Funktion von Komplexen, die aus genau definierten Kombinationen aus Aktin-, Myosin- und Tpm-Isoformen zusammengesetzt sind. In einer Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Stefan Raunser, dem Direktor der Abteilung Strukturbiochemie des Max-Planck-Instituts für Molekulare Physiologie, ist es uns gelungen verschiedene Komplexe mit Hilfe der Kryoelektronenmikroskopie und Röntgenkristallographie in hoher Auflösung darzustellen. Im Rahmen einer Zusammenarbeit mit Dr. Walter Steffen, Institut für Molekular- und Zellphysiologie, haben wir Kraftmessungen auf der Ebene einzelner Moleküle benutzt um den Einfluss von Tropomyosin 4.2 (Tpm4.2) auf die Motoraktivität von NM-2A zu bestimmen. In Zellen wurde beobachtet, dass Tpm4.2 während der Bildung von Stressfasern daran beteiligt ist, NM-2A zu den Aktinfilamenten zu rekrutieren. Die von uns durchgeführten Experimente lassen darauf schließen, dass die Rekrutierung von NM-2A auf Tpm4.2-dekorierte Filamente durch einen beschleunigten Übergang des Myosins zu stark aktinbindenden Zuständen erreicht wird. Die mit Hilfe von optischen Fallen durchgeführten Experimente zeigen, dass NM-2A in der Lage ist prozessive Läufe auf Aktinfilamenten durchzuführen. In Anwesenheit einer der Vorwärtsbewegung des Myosins entgegen gerichteten Last, wird die Schrittrate während der prozessiven Läufe deutlich verlangsamt. Diese Empfindlichkeit von NM-2A gegenüber einer äußeren Last wird in Anwesenheit von Tpm4.2-dekorierten Filamenten noch weiter verstärkt. Auf diese Weise, wird NM-2A von einem schwach-prozessiven Motor bei niedriger Last zu einem Motor mit hoher Prozessivität bei hoher Last. Diese Ergebnisse unterstreichen die Rolle von NM-2A bei der Aufrechterhaltung von Zugkräften und der Kontraktion von zellulären Aktinnetzwerken.

Zusammengenommen zeigen die durchgeführten Studien wie Tropomyosine die Interaktion von cytoskeletalem Aktin und Myosin kritisch beeinflussen und in Bezug auf einzelne zelluläre Funktionen optimiert. Tropomyosine bilden eine zusätzliche Interaktionsfläche wenn sie an Aktin binden, die eine selektive Rekrutierung ganz bestimmter, geeigneter Myosinisoformen unterstützt. Durch die Komplexbildung werden die funktionellen Eigenschaften des Myosinmotors zudem in ganz entscheidender Weise moduliert.

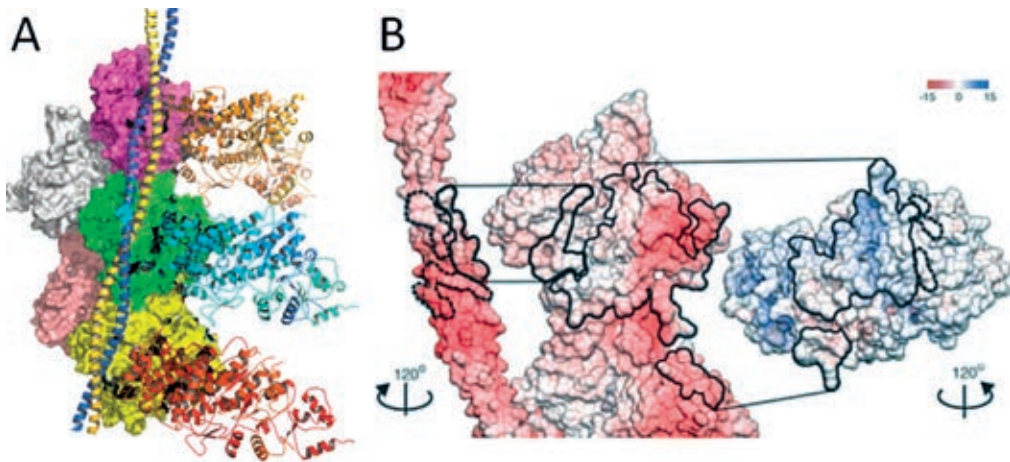


Abb. 1: Struktur eines aus Aktin, Myosinmotordomänen und Tropomyosin bestehenden Proteinkomplexes. (A) Übersicht des A-M-Tpm Komplexes. Drei Myosinmotordomänen und das Tpm-Filament sind in Form von Bändern abgebildet. Die fünf Aktinfilamente sind in einer Oberflächenansicht dargestellt. (B) Darstellung der Kontaktflächen zwischen den einzelnen Komponenten des Komplexes. Das berechnete elektrostatische Oberflächenpotential bei pH 7,2 ist dargestellt.

■ 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

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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

Allosterie und Proteostase des regulierten Aktomyosinsystems in humanen Herzmuskelzellen

■ Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Gunning, Peter (Prof. Dr.), UNSW, Sydney, Australien; Raunser, Stefan (Dr.), MPI f Molekulare Physiologie, Dortmund; Hilfiker-Kleiner (Prof. Dr.), 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

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

Inward H⁺ pump xenorhodopsin: mechanism and alternative optogenetic approach

■ Projektleitung: Chizhov, Igor (Dr.), Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Gordeliy, Valentin (Prof. Dr.), Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia; Bamberg, Ernst (Prof. Dr.), Max Planck Institute

of Biophysics, Frankfurt am Main, Germany; Förderung: Land Niedersachsen, MPG, ANR France, Russian Science Foundation, ERA.Net RUS Plus

COALITION - Communities allied in Infection

■ Projektleitung: Eschenburg, Susanne (Dr.); Kooperationspartner: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Institut für Virologie, MHH; Förderung: MWK

Establishment and evaluation of a cell and animal model for the molecular discovery of renal phenotypes in Charcot-Marie-tooth-Diseases (CMT)

■ Projektleitung: Eschenburg, Susanne (Dr.); Kooperationspartner: Schiffer, Mario (Prof. Dr.), Klinik für Nephrologie, MHH; Förderung: Fritz Thyssen Stiftung

Strukturelle und mechanistische Aufklärung des start-of-power stroke-Zustands im Myosin Motor und seine Bedeutung für die Kraftentfaltung

■ Projektleitung: Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Preller, Matthias (Prof. Dr.), Institut für Biophysikalische Chemie, MHH; Förderung: DFG

Strukturelle und mechanistische Aufklärung des Start-of-Power Stroke Zustandes im Myosin Motor und seine Bedeutung für die Kraftentfaltung

■ Projektleitung: Preller, Matthias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.), Institut für Biophysikalische Chemie, MHH; Förderung: DFG

Ena/ VASP proteins in cell motility and adhesion

■ 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

Die Funktion kortikaler Formine bei der Zellmigration und Zytokinese

■ Projektleitung: Faix, Jan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Merkel, Rudolf (Prof. Dr.) Institute of Complex Systems, Forschungszentrum Jülich, Jülich; Rottner, Klemens (Prof. Dr.), Zoologische Institut, TU Braunschweig; Witte, Gregor (Dr.), Genzentrum, LMU München; Curth, Ute (Prof. Dr.) Institut f. Biophysikalische Chemie, MHH; 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

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

Regulation of processive actin-filament assembly by Ena/VASP Proteins

■ Projektleitung: Faix, Jan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dickinson, Richard (Prof. PhD) Dept. Chemical Engineeringm, University of Gainesville, FL, USA, Curth, Ute (Prof. Dr.), Institut f. Biophysikalische Chemie, MHH; Scita, Giorgio (Prof. Dr.), IFOM, Universität Milan, Italien; Förderung: DFG

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

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

Stress fibre contraction and microparticle shedding - the question is how?

■ Projektleitung: Latham, Sharissa Louise (Dr.); Kooperationspartner: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.), Institut für Biophysikalische Chemie, MHH; Taft, Manuel (Dr.), Institut für Biophysikalische Chemie, MHH; Zweigerdt, Robert Dr., HTTG, MHH; Förderung: HILF

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

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

Originalpublikationen

Aggarwal N, Korenbaum E, Mahadeva R, Immenschuh S, Grau V, Dinarello CA, Welte T, Janciauskiene S alpha-Linoleic acid enhances the capacity of alpha-1 antitrypsin to inhibit lipopolysaccharide-induced IL-1beta in human blood neutrophils. *Mol Med* 2016;22:DOI: 10.2119/molmed.2016.00119

Arias-Hidalgo M, Hegermann J, Tsiavaliaris G, Carta F, Supuran CT, Gros G, Endeward V CO₂ and HCO₃- Permeability of the Rat Liver Mitochondrial Membrane. *Cell Physiol Biochem* 2016;39(5):2014-2024

Awah CU, Tamm S, Hedtfeld S, Steinemann D, Tummler B, Tsiavaliaris G, and Stanke F Mechanism of allele specific assembly and disruption of master regulator transcription factor complexes of NF-KBp50, NF-KBp65 and HIF1a on a non-coding FAS SNP. *Biochim Biophys Acta* 2016;1859: 1411-1428

Hundt N, Steffen W, Pathan-Chhatbar S, Taft MH, Manstein DJ Load-dependent modulation of non-muscle myosin-2A function by tropomyosin 4.2. *Sci Rep* 2016;6:20554

Junemann A, Filic V, Winterhoff M, Nordholz B, Litschko C, Schwel-lenbach H, Stephan T, Weber I, Faix J A Diaphanous-related formin links Ras signaling directly to actin assembly in macropinocytosis and phagocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(47):E7464-E7473

Krausze J, Probst C, Curth U, Reichelt J, Saha S, Schafflick D, Heinz DW, Mendel RR, Kruse T Dimerization of the plant molybdenum insertase Cnx1E is required for synthesis of the molybdenum cofactor. *Biochem J* 2017;474(1):163-178

Schuster-Gossler K, Cordes R, Müller J, Geffers I, Delany-Heiken P, Taft M, Preller M, Gossler A Context-Dependent Sensitivity to Mutations Disrupting the Structural Integrity of Individual EGF Repeats in the Mouse Notch Ligand DLL1. *Genetics* 2016;202(3):1119-1133

Schadzek P, Schlingmann B, Schaarschmidt F, Lindner J, Koval M, Heisterkamp A, Ngezahayo A, Preller M Data of the molecular dynamics simulations of mutations in the human connexin46 docking interface. *Data Brief* 2016; 7:93-99

Schadzek P, Schlingmann B, Schaarschmidt F, Lindner J, Koval M, Heisterkamp A, Preller M, Ngezahayo A The cataract related mutation N188T in human connexin46 (hCx46) revealed a critical role for residue N188 in the docking process of gap junction channels. *Biochim Biophys Acta* 2016;1858:57-66

Vámosi G, Mücke N, Müller G, Krieger JW, Curth U, Langowski J, Tóth K EGFP oligomers as natural fluorescence and hydrodynamic standards. *Sci Rep* 2016;6:33022

von der Ecken J, Heissler SM, Pathan-Chhatbar S, Manstein DJ, Raunser S Cryo-EM structure of a human cytoplasmic actomyosin complex at near-atomic resolution. *Nature* 2016;534(7609):724-728

Zumbrägel FK, Machtens DA, Curth U, Lüder CG, Reubold TF, Eschenburg S Survivin does not influence the anti-apoptotic action of XIAP on caspase-9. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;482(4):530-535

Übersichtsarbeiten

Manstein DJ, Mulvihill DP Tropomyosin-mediated Regulation of Cytoplasmic Myosins. *Traffic* 2016;17(8):872-877

Buchbeiträge, Monografien

Winterhoff M, Brühmann S, Franke C, Breitsprecher D, Faix J Visualization of Actin Assembly and Filament Turnover by In Vitro Multicolor TIRF Microscopy. *Methods Mol. Biol.* 2016; 1407:287-306

Abstracts

2016 wurden 35 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Fedorov R (Dr. rer. nat.): Enzymatic Activity and Allosteric Regulation (2016) Kumulative Habilitationsschrift der Medizinischen Hochschule Hannover zur Erlangung der Venia Legendi für das Fach Biophysikalische Chemie.

Promotionen

Malliou-Becher, Maria-Nefeli (Dr. med.): The influence of maternal age on superovulation, cytoskeletal morphology and cohesion complex organization during meiosis II using high resolution confocal microscopy.

Cramer, Johannes (Dr. rer. nat.): Structure–Function Relationship of UDP-sugar pyrophosphorylases.

Master

Franz, Peter (M. Sc.): Untersuchungen zur Auswirkung der Kardiomyopathie-assoziierten Mutation M305L auf die Struktur und Funktion des humanen α -kardialen Aktins.

Ehlert, Janna (M. Sc.): Optimierung von Apicomplexa Glideosom Inhibitoren durch bioisosteren Ersatz: Synthese und in vitro Charakterisierung der Wirksamkeit.

Zeymer, Ole (M. Sc.): Structural Studies of UDP-Sugar Pyrophosphorylases from Trypanosoma Family of Pathogens.

Forschungseinrichtung Strukturanalyse

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

■ **Ansprechpartner:** Dr. Roman Fedorov

Tel.: 0511/532-3700; 0511/532-3705 • E-Mail: manstein.dietmar@mh-hannover.de; fedorov.roman@mh-hannover.de

• www.mh-hannover.de/structureanalysis.html

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

Forschungsprofil

Die Arbeiten der Forschungseinrichtung für Strukturbiochemie zielen auf ein besseres Verständnis der dynamischen Wechselwirkung von Proteinen und ihren Liganden. Da die Geschwindigkeit der Sequenzierung ganzer Genome die Möglichkeiten der Sequenzierungszentren bei weitem übertrifft die 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 strukturbiochemischen Ansätzen und molekularen Simulationsmethoden eine wichtige Rolle. Strukturbiochemische Versuchsreihen mit einer Vielzahl von Verbindungen stellen einen wichtigen Teil eines jeden Wirkstoffforschungsprogramms dar. Der zusätzliche Einsatz molekularer Simulationsmethoden kann die Suche nach neuen Wirkstoffen und die gezielte Verbesserung bekannter Leitstrukturen erleichtern und beschleunigen. Die methodischen Schwerpunkte der Forschungseinrichtung bilden, neben der Röntgenkristallstrukturanalyse, Verfahren zur schnellen zeitaufgelösten CD-, UV/VIS- und Fluoreszenz Spektroskopie, die dynamische Differenz-Kalorimetrie (DSC), die optisch erzeugte Thermophorese (Microscale Thermophoresis), die isotherme Titrationskalorimetrie (ITC), Einzelmolekülmikroskopie, hydrodynamische Methoden wie die analytische Ultrazentrifugation mit Absorptions- und Fluoreszenzdetektion und Methoden zur Computermodellierung von Proteindynamik und Enzym-Liganden Wechselwirkungen. In der Lehre sind die wissenschaftlichen Mitarbeiter der Forschungseinrichtung an den Studiengängen Biologie, Biomedizin, Biochemie und an der Ausbildung von Doktoranden im Rahmen der HBRS School of Excellence beteiligt.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Allosterie und Proteostase des regulierten Aktomyosinsystems in humanen Herzmuskelzellen

Proteine dienen in unserem Körper als Katalysatoren von Stoffwechselreaktionen, als strukturgebende Bausteine, molekulare Maschinen und Motoren. Im Alter nehmen sowohl die Produktion neuer Proteine als auch die Leistungsfähigkeit körpereigener Reparaturmechanismen ab. Die Aktivität, Genauigkeit und strukturelle Integrität von Proteinen wird dadurch zunehmen verringert. Wirkstoffe die ein Protein stabilisieren, seine Aktivität verstärken und dafür zu sorgen, dass sich das Protein, nachdem es entfaltet wurde, wieder richtig zurückfaltet können somit Alterungsprozessen

entgegenwirken. Zurzeit werden mehr als zehn Millionen Europäer wegen einer Herzinsuffizienz ärztlich behandelt. Die Tatsache, dass die Erkrankung vor allem ältere Menschen betrifft, ist ein Hinweis auf eine Beteiligung körpereigener Reparaturmechanismen. Pharmakologische Chaperone können in diesen Fällen gezielt der Entwicklung einer Herzinsuffizienz entgegenwirken.

In unseren Herzmuskelzellen ist das kardiale beta-Myosin von besonderer Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Kontraktionsleistung. Zu den Faktoren, die seine Funktion einschränken können zählen mechanischer und metabolischer Stress, sowie eine große Anzahl bekannter Gendefekte. Im Rahmen des Forschungsprojekts konnten wir zeigen, dass verschiedene Naturstoffe sowie eine Reihe kleiner organische Moleküle die Stresstoleranz und Stabilität von kardialen beta-Myosin in erheblichem Umfang erhöhen können. Die Substanzen, die unterschiedlichen Stoffgruppen angehören, entfalten ihre Wirkung als pharmakologische Chaperone nach Bindung in einer allosterischen Bindungstasche, die sich in der N-terminalen Motordomäne des kardialen beta-Myosins befindet. Die Zugabe dieser pharmakologischen Chaperone zu Hitze-behandeltem kardialen beta-Myosin führt zu einer vollständigen Rückfaltung und einer damit einhergehenden Reaktivierung von ATPase- und Motoraktivitäten.

Unsere weiteren Arbeiten zielen zum einen auf die Aufklärung des molekularen Mechanismus, welcher der Rückfaltung und Reaktivierung der Motoraktivität zugrunde liegt. Diese Ergebnisse sollten die Entwicklung von therapeutischen Strategien für andere Myopathien und Proteinfehlfaltungserkrankungen unterstützen. Zum anderen arbeiten wir gemeinsam mit einem Industriepartner an der gezielten Weiterentwicklung der bekannten pharmakologischen Chaperone für das kardiale beta-Myosin, um hier geeignete Wirkstoffe zur Behandlung von Herzinsuffizienz bereitzustellen.

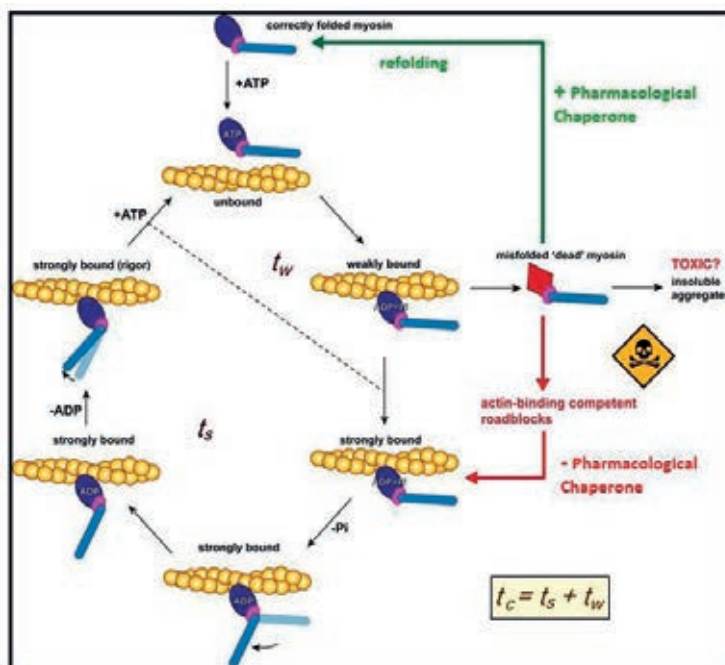


Abb. 1: Einfluss von pharmakologischen Chaperonen auf die Funktion des Aktomyosinsystems in Anwesenheit von stressinduziertem, entfaltetem Myosin. Pharmakologischen Chaperone verhindern die Ausbildung eines Rigorkomplexes zwischen Aktinfilament und inaktivem Myosin. Die Ausbildung eines Rigorkomplexes zwischen Aktinfilament und inaktivem Myosin stört die Funktion die Sarkomers in zwei kritischen Aspekten. Aktive Myosinmotoren werden durch die als "roadblock" wirkenden Rigorkomplexe auf den Aktinfilamenten in ihrer Bewegung behindert. Außerdem behindern Rigorkomplexe die Bewegung des Tropomyosin-Troponin-Steuersystem auf der Oberfläche der Aktinfilamente und damit die Ca^{2+} -abhängige Regulation des Sarkomers.

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

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Allosterie und Proteostase des regulierten Aktomyosinsystems in humanen Herzmuskelzellen

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

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

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

Time-resolved characterization of Dye-decolorizing Peroxidases

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

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: HiLF, MHH, DFG, EU

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, EU

Structural Characterization 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, EU

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, EU

Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung Strukturanalyse

Aggarwal N, Korenbaum E, Mahadeva R, Immenschuh S, Grau V, Dinarello CA, Welte T, Janciauskiene S. α -Linoleic acid enhances the capacity of α -1 antitrypsin to inhibit lipopolysaccharide-induced IL-1 β in human blood neutrophils. *Mol Med* 2016;22:DOI: 10.2119/molmed.2016.00119

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

von der Ecken J, Heissler SM, Pathan-Chhatbar S, Manstein DJ, Raunser S. Cryo-EM structure of a human cytoplasmic actomyosin complex at near-atomic resolution *Nature* 2016;534(7609):724-728

Hundt N, Steffen W, Pathan-Chhatbar S, Taft MH, Manstein DJ. Load-dependent modulation of non-muscle myosin-2A function by tropomyosin 4.2. *Sci Rep* 2016;6:20554

Krausze J, Probst C, Curth U, Reichelt J, Saha S, Schafflick D, Heinz DW, Mendel RR, Kruse T. Dimerization of the plant molybdenum insertase Cnx1E is required for synthesis of the molybdenum cofactor *Biochem J* 2017;474(1):163-178

Schadzek P, Schlingmann B, Schaarschmidt F, Lindner J, Koval M, Heisterkamp A, Ngezahayo A, Preller M. Data of the molecular

dynamics simulations of mutations in the human connexin46 docking interface. *Data Brief* 2016;7:93-99

Schadzek P, Schlingmann B, Schaarschmidt F, Lindner J, Koval M, Heisterkamp A, Preller M, Ngezahayo A. The cataract related mutation N188T in human connexin46 (hCx46) revealed a critical role for residue N188 in the docking process of gap junction channels. *Biochim Biophys Acta* 2016;1858(1):57-66

Vámosi G, Mücke N, Müller G, Krieger JW, Curth U, Langowski J, Tóth K. EGFP oligomers as natural fluorescence and hydrodynamic standards *Sci Rep* 2016;6:33022

Zumbrägel FK, Machtens DA, Curth U, Luder CG, Reubold TF, Eschenburg S. Survivin does not influence the anti-apoptotic action of XIAP on caspase-9. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;482(4):530-535

Übersichtsarbeiten

Manstein DJ, Mulvihill DP. Tropomyosin-mediated Regulation of Cytoplasmic Myosins. *Traffic* 2016;17(8):872-877

Abstracts

2016 wurden 27 Abstracts publiziert.

Institut für Klinische Biochemie

■ **Kommissarische Leitung: Prof. Dr. Anne Jörns** (ab 01.10.2015)

Tel.: 0511/532-2874 • E-Mail: clinbiochemistry@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/klinische_biochemie.html

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

Forschungsprofil

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

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

Die Förderung der Projekte erfolgte durch folgende Drittmittelgeber:

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Exzellenzcluster 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

Anterior-posteriore Musterbildung des humanen definitivem Endoderms am Beispiel der in vitro Differenzierung humaner embryonaler Stammzellen

Die Entwicklung humaner embryonaler Stammzellen (ES-Zellen) in insulinproduzierende Beta-Zellen umfasst die schrittweise Nachstellung der in vivo Organogenese des Pankreas durch in vitro Differenzierungsprotokolle. Die initiale Differenzierung in das definitive Endoderm ist mittlerweile etabliert. Zur Induktion dieses Keimblatts sind im Wesentlichen die Agonisten der Wnt/Beta-Catenin- und TGF-beta/Nodal-Signalwege verantwortlich. Die weiteren Mechanismen zur Musterbildung der anterior-posterioren Achse des Vorderdarms (SOX2-positiv) sowie des Mitteldarms und Hinterdarms (jeweils CDX2-positiv) sind hingegen noch unklar. An verschiedenen Tiermodellen der Embryogenese, wie z.B. dem Huhn, dem Zebrafisch und der Maus, wurde bereits gezeigt, dass die Aktivitäten von Faktoren der BMP/TGF-beta-, Wnt/beta-Catenin-, FGF- und Retinolsäure-Signalwege an diesem Prozess beteiligt sind. Wie sich diese Signalwege in ein in vitro Differenzierungsverfahren für ES-Zellen übertragen lassen, ist bislang nicht hinreichend geklärt. In unserer Studie wurden dazu zwei humane ES-Zelllinien mit einem etablierten Protokoll in das definitive Endoderm differenziert und durch magnetische Zellsortierung auf annähernd 100%ige Reinheit angereichert. Anschließend wurden die Effekte der Faktoren von den aufgeführten Signalwegen anhand verschiedener Kombinationen von Liganden und Inhibitoren untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die Entwicklung in das SOX2-positive anteriore Endoderm des Vorderdarms von der Inhibition zweier Signalwege, nämlich des BMP- und Wnt/beta-Catenin-Signalwegs abhing. Im Gegensatz dazu war der aktive Wnt/beta-Catenin-Signalweg der entscheidende Faktor bei der Generierung des CDX2-positiven Mittel- bzw. Hinterdarms. Mit Hilfe eines Konzentrationsgradienten von Retinolsäure wurde die Vorderdarmdomäne weiter entwickelt, wobei hohe Konzentrationen von Retinolsäure notwendig waren, um die Pankreasaussprossungen am Ende des Vorderdarms an der Grenze zum Mitteldarm in vitro nachzuzeichnen. Als erste pankreatische Vorläuferzellen

wurden die für den Transkriptionsfaktor PDX1 positiven Zellen identifiziert. Aus dieser Population können während der weiteren Differenzierung alle exokrinen und endokrinen Zelltypen des Pankreas gebildet werden. Aufgrund dieser Ergebnisse können weitere standardisierte in vitro Verfahren zur Differenzierung humaner ES-Zellen auf dem Weg zu insulinproduzierenden Beta-Zellen entwickelt werden. Dabei soll die in vivo Organogenese des Pankreas als Richtschnur berücksichtigt werden. Die Frage, inwieweit diese somatischen Zellen vom Immunsystem erkannt und im Rahmen eines wiederkehrenden Autoimmunprozesses angegriffen werden, wird aktuell in einem gerade von der DFG geförderten Projekt in den Mittelpunkt gestellt.

■ Projektleitung: Naujok, Ortwin (PD Dr.); Diekmann, Ulf (Dr.); Förderung: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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.); Kooperationspartner: Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.) Institut für Experimentelle Diabetologie der MHH; Ishikawa, Daishi (Dr.) University of Tokushima, Tokushima, Japan; Förderung: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Analyse der Wasserstoffperoxid-Permeabilität von Zellmembranen in Insulin-sezernierenden Zellen durch Organell-spezifische membrangebundene HyPer-Varianten

■ Projektleitung: Elsner, Matthias (PD Dr.); Laporte, Anna; Kooperationspartner: Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.) Institut für Experimentelle Diabetologie der MHH; Marc Fransen (Prof. Dr.) Laboratory of Lipid Biochemistry and Protein Interactions, KU Leuven, Leuven, Belgium; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft Research Training Group (Graduiertenkolleg) (BiOx)

Sensitivität der neuen humanen Beta-Zelllinie EndoC- β H1 gegenüber proinflammatorischen Zytokinen

■ Projektleitung: Gurgul-Convey, Ewa (PD Dr.); Mehmeti, Ilir (Dr.); Tyka, Karolina; Plötz, Thomas; Jörns, Anne (Prof. Dr.); Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

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.); Kooperationspartner: Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.) Institut für Experimentelle Diabetologie der MHH; Wedekind, Dirk (PD Dr.) Institut für Versuchstierkunde der MHH; Mordes, John (Prof. Dr.) Department of Medicine, UMass Medical School, Worcester, USA; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Funktionelle Bedeutung der Dock8 Mutation als die für die Manifestation des insulinpflichtigen Diabetes und der T-Zellvariabilität verantwortliche Mutation in der LEW.1AR1-iddm Ratte, einem Tiermodells des Typ 1 Diabetes mellitus

■ Projektleitung: Arndt, Tanja (Dr.); Jörns, Anne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.) Institut für Experimentelle Diabetologie der MHH; Wedekind, Dirk (PD Dr.) Institut für Versuchstierkunde der MHH; Förderung: Stiftung „Das zuckerkranken Kind“

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

■ Projektleitung: Mehmeti, Ilir (Dr.); Lortz, Stephan (PD Dr.); Kooperationspartner: Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.) Institut

für Experimentelle Diabetologie der MHH; Ron, David (Prof. Dr.) Cambridge Institute for Medical Research, University of Cambridge, GB; Förderung: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Der Einfluss des durch die oxidative Proteinfaltung von Insulin gebildetem Wasserstoffperoxid auf die Betazellfunktion

■ Projektleitung: Lortz, Stephan (PD Dr.); Mehmeti, Ilir (Dr.); Förderung: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Untersuchungen zum Mechanismus des Prolactin-vermittelten Schutzes gegenüber reaktiven Sauerstoffspezies und zytotoxischen Zytokinen

■ Projektleitung: Lortz, Stephan (PD Dr.); Terra, Leticia F (Dr.); Förderung: Europäische Diabetes Stiftung (EFSD)

Regulation des Pubertätsbeginns durch übergeschaltete Kontrollmechanismen und Umweltfaktoren

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

Die Rolle von MCPIP1 und SPL in der zytokininduzierten Zelldysfunktion und Zerstörung von insulinproduzierenden Zellen

■ Projektleitung: Gurgul-Convey, Ewa (PD Dr.); Hahn, Claudine; Tyka, Karolina; Jörns, Anne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Plötz, Thomas Institut für Experimentelle Diabetologie der MHH; Eizirik Decio (Prof. Dr.) Center for Diabetes Research, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

Mechanismen der Lipotoxizität in insulinproduzierenden Zellen beim Typ 2 Diabetes mellitus

■ Projektleitung: Elsner, Matthias (PD Dr.); Laporte, Anna; Kooperationspartner: Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Plötz, Thomas Institut für Experimentelle Diabetologie der MHH

Untersuchungen zu den molekularen Mechanismen der Proteostase und des oxidativen ER-Stresses in pankreatischen Beta-Zellen

■ Projektleitung: Mehmeti, Ilir (Dr.); Kooperationspartner: Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.) Institut für Experimentelle Diabetologie der MHH

Originalpublikationen

Davenport C, Diekmann U, Budde I, Detering N, Naujok O Anterior-Posterior Patterning of Definitive Endoderm Generated from Human Embryonic Stem Cells Depends on the Differential Signaling of Retinoic Acid, Wnt-, and BMP-Signaling. *Stem Cells* 2016;DOI: 10.1002/stem.2428

Gurgul-Convey E, Mehmeti I, Plötz T, Jörns A, Lenzen S Sensitivity profile of the human EndoC-betaH1 beta cell line to proinflammatory cytokines. *Diabetologia* 2016;59(10):2125-2133

Plötz T, Hartmann M, Lenzen S, Elsner M The role of lipid droplet formation in the protection of unsaturated fatty acids against palmitic acid induced lipotoxicity to rat insulin-producing cells. *Nutr Metab (Lond)* 2016;13:16

Rebiger L, Lenzen S, Mehmeti I Susceptibility of brown adipocytes to pro-inflammatory cytokine toxicity and reactive oxygen species. *Biosci Rep* 2016;36(2):10.1042/BSR20150193

Sauer MG, Herbst J, Diekmann U, Rudd CE, Kardinal C SHP-1 acts as a key regulator of alloresponses by modulating LFA-1-mediated adhesion in primary murine T cells. *Mol Cell Biol* 2016;36(24):3113-3127

Scullion SM, Hahn C, Tyka K, Flatt PR, McClenaghan NH, Lenzen S, Gurgul-Convey E Improved antioxidative defence protects insulin-producing cells against homocysteine toxicity. *Chem Biol Interact* 2016;256:37-46

Thiesler CT, Cajic S, Hoffmann D, Thiel C, van Diepen L, Hennig R, Sgodda M, Weissmann R, Reichl U, Steinemann D, Diekmann U, Huber NM, Oberbeck A, Cantz T, Kuss AW, Korner C, Schambach A, Rapp E, Buettner FF Glycomic characterization of induced pluripotent stem cells derived from a patient suffering from phosphomannomutase 2 congenital disorder of glycosylation. *Mol Cell Proteomics* 2016;15(4):1435-1452

Tschernig T, Neuner F, Albrecht AS, Lang I, Meier C, Jörns A, Pabst R Tertiary Lymphoid Tissue Occurs in the Porcine Pancreas. *Pancreas* 2016;45(3):e6-e7

Abstracts

2016 wurden 8 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Lortz, Stephan (PD Dr. rer. nat.): Vergleichende Betrachtungen zur Bedeutung von Mitochondrien und endoplasmatischem Retikulum für die zytokinvermittelte Toxizität in insulinsezernierenden Zellen.

Promotionen

Davenport, Claudia (Dr. rer. nat.): TALE-Nukleasen vermittelte homologe Rekombination in pluripotenten Stammzellen.

Ertekin, Ümüs Gül (Dr. med.): TNF- α Antikörper Therapie in Kombination mit dem T-Zell-spezifischen Antikörper, anti-TCR, zur Umkehr der diabetisch metabolischen Stoffwechsellage im Tiermodell, der LEW.1AR1-iddm Ratte.

Master

Münchhoff, Julia (M.Sc.): Darstellung PDX1-positiver duodener Zellen, differenziert aus humanen embryonalen Stammzellen.

Nordenbrock, Anke (M.Sc.): Licht-induzierte intrazelluläre Wasserstoffperoxid-Bildung durch eine kombinierte Expression von Superoxiddismutase und des Fluoreszenzproteins KillerRed.

Bachelor

Kazmierski, J. (B.Sc.): Vergleichende Analyse von vier Differenzierungsprotokollen für PDX1-positve Zellen generiert aus embryonalen Stammzellen.

Seeger, C. (B.Sc.): FGF-2 als Repressor der pankreatischen Entwicklung durch die para- und/oder autokrine Wirkung von SHH.

Wissenschaftspreis

Diekmann, Ulf: Förderpreis, Deutsche Diabetes-Gesellschaft.

Auszeichnung

Mehmeti, Ilir: Forschungsförderung, Stiftung „Das zucker-kranke Kind“.

Niedersachsenprofessur Experimentelle Diabetologie

■ Direktor: Prof. Dr. Sigurd Lenzen

Tel.: 0511/532-6547 • E-Mail-Adresse: Lenzen.Sigurd@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/34806.html

■ Keywords: Typ 1 Diabetes mellitus, Typ 2 Diabetes mellitus, Humane Betazellen des Pankreas

Forschungsprofil

Am 1. Oktober 2015 startete die Niedersachsenprofessur für Experimentelle Diabetologie. Die zugehörige Abteilung „Experimentelle Diabetologie“ ist dem Zentrum Biochemie unter der Org.Nr. 4360 zugeordnet.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Präklinische Entwicklung kurativer Therapien für Patienten mit Diabetes mellitus

Hauptanliegen der Forschung ist die Entwicklung von Therapien mit kurativem Potential in präklinischen experimentellen Modellen des humanen Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus mit dem Ziel der Translation auf den Menschen. Beim Typ 1 Diabetes sind dies antikörperbasierte Kombinationstherapien zur Reversion des betazellzerstörenden Autoimmunprozesses in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas, mit dem Ziel der Restitution einer Normoglykämie, verbunden mit einer Regeneration der Betazellmasse im Pankreas. Beim Typ 2 Diabetes ist es das Ziel, Behandlungsformen zu entwickeln, die die durch Fehlernährung bedingte diabetische Stoffwechsellage wieder normalisiert. Dabei liegt der besondere Fokus auf der Identifikation und dem Ausschluss von Nahrungskomponenten mit diabetogenem Potential.

■ Projektleitung und Mitarbeiter: Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Jörns, Anne (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie der MHH; Förderung: MWK (Niedersachsenprofessur)

Weitere Projekte

Charakterisierung humaner Betazellen hinsichtlich Zytokintoxizität im Typ 1 Diabetes mellitus und Lipotoxizität im Typ 2 Diabetes mellitus

■ Projektleitung und Mitarbeiter: Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Plötz, Thomas; Krümmel, Bastian

Bedeutung des ER-Stresses und vergleichend des oxidativen Stresses für die Betazellfunktion im Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus.

■ Projektleitung und Mitarbeiter: Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Plötz, Thomas; Krümmel, Bastian; Kooperationspartner: Mehmeti, Ilir (Dr.), Institut für Klinische Biochemie der MHH

Originalpublikationen

Gurgul-Convey E, Mehmeti I, Plötz T, Jörns A, Lenzen S. Sensitivity profile of the human EndoC-betaH1 beta cell line to proinflammatory cytokines. *Diabetologia* 2016, 59:2125-2133

Plötz T, Hartmann M, Lenzen S, Elsner M. The role of lipid droplet formation in the protection of unsaturated fatty acids against palmitic acid induced lipotoxicity to rat insulin-producing cells. *Nutr Metab (Lond)* 2016, 13:16

Institut für Physiologische Chemie

■ Direktor: Prof. Dr. Matthias Gaestel

Tel.: 0511/532-2825 • E-Mail: gaestel.matthias@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/200.html

■ Keywords: Protein Phosphorylierung, Signaltransduktion, Posttranskriptionale Genregulation, Septine, RNA-Bindeproteine

Forschungsprofil

Innerhalb des Instituts für Zellbiochemie (bis 2016 Institut 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, nicht-kodierenden RNAs (lncRNAs) und die Analyse der Funktion der GTP-bindenden Septinproteine ergänzt. Die Signalmechanismen von intrazellulären Proteinkinasen stehen im Mittelpunkt der Arbeiten der Gruppen von Prof. Gaestel/Dr. Kotlyarov, 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 p38^{MAPK}-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 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

Characterization of the physiological functions of the septin cytoskeleton using the Sept7 conditional knockout model

Septins are unique cytoskeletal GTP-binding proteins which were initially identified in yeast as crucial mediators of cytoplasmic division during budding or septum formation. Septin genes have been identified in almost all organisms except higher plants and certain algae and were shown to have an evolutionarily conserved role in cytokinesis (Figure

1A & B) [1]. The thirteen family members of septins expressed in mouse/human are classified into 4 groups based on their sequence homology, which includes SEPT3 group (SEPT3, 9 & 12), SEPT2 group (SEPT1, 2, 4 & 5), SEPT6 group (SEPT6, 8, 10, 11 & 14) and SEPT7 group (SEPT7). Septins form non-polar heteropolymers which can take complex and unique higher order structures like rings and cages. The most well characterized basic repeating units of the septin cytoskeleton consists of a hexamer [SEPT7:6:2:2:6:7] or octamer [SEPT9:7:6:2:2:6:7:9], wherein the individual subunits can be replaced by members of the same group (Figure 1C & D)[1]. SEPT7 being the only member of its group, cannot be replaced and more importantly, depletion of this septin has been shown to lead to the co-depletion of the other core heteromer subunits ending in general septin deficiency. Thus, a Sept7 conditional knockout model was generated for understanding the role of septins in development and physiology. Sept7-deletion in whole animal was embryonic lethal and the deletion of Sept7 in fibroblasts led to obligate multinucleation associated with hyper-acetylation of microtubules [2]. In contrast to this, deletion of Sept7 in hematopoietic lineages was well tolerated (Figure 1E). Considering the fact that most of the epithelial cancer lines are susceptible to septin depletion, this opens an opportunity for septin targeting against cancers with minimum off-target effects on hematopoiesis (Abb 1F).

To effectively target septin cytoskeleton with small molecule inhibitors, it is essential to identify the targetable

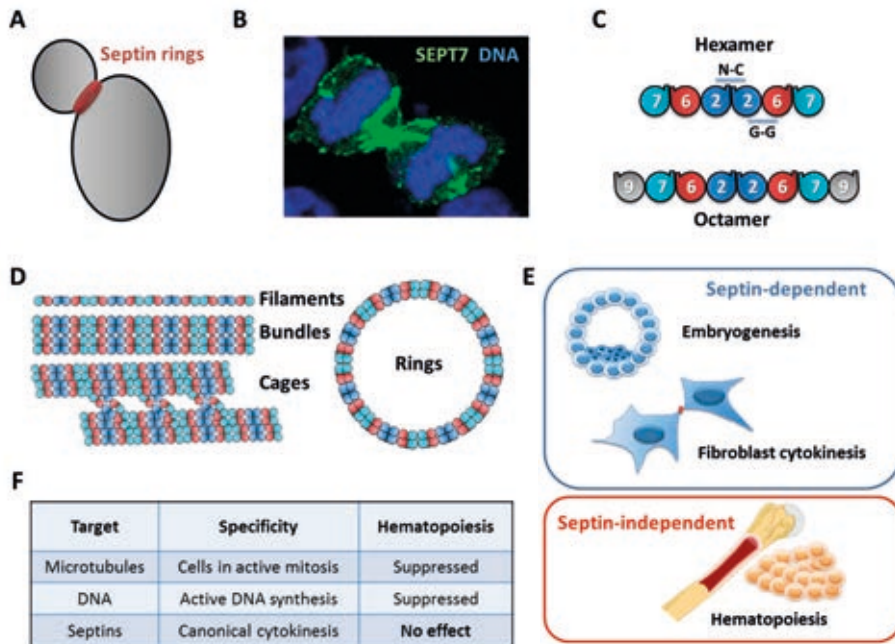


Abb. 1: Septins: unique cytoskeletal components with cell-type specific role in cytokinesis. **A.** Depiction of septin double-ring in budding yeast, marking the bud-neck. **B.** Immunofluorescence staining for SEPT7 in mouse fibroblasts undergoing cytokinesis, showing significant enrichment at the division interface. **C.** Canonical hetero-oligomeric repeat units of the septin cytoskeleton. **D.** Schematic representation of higher order septin assemblies. **E.** Conclusions from the conditional Sept7 knockout model. Early embryogenesis and fibroblast proliferation requires septins, while hematopoiesis follows septin independent routes for cytokinesis. **F.** Differences between conventional chemotherapeutic targeting and possible septin-targeted therapy [3].

subdomains of the septin heteropolymer. Since septins are GTPases and polymerize by alternate GTPase (G)-G domain and N-C terminal domain interfaces (Figure 1C & 2A), a screen for GTP/ATP analogs binding specifically to their central domains seems to be a viable option. Homo-dimerization of the SEPT7 G-domain is crucial for the heteropolymer assembly of the hexameric unit. To prove the targetability of this interface, we generated point mutations at multiple

conserved residues in the SEPT7 G-domain and monitored them for filament formation, GTPase activity and functional role in cytokinesis. Interestingly, two of the mutations analyzed led to a strong defect in SEPT7-homopolymerization properties, suggesting that these residues participate in the G-domain dimerization (Figure 2B) [4]. These mutants with low affinity for homo-dimerization also displayed higher GTPase turnover than wild-type SEPT7, most probably due to the lack of dimerization mediated masking of bound nucleotides. To monitor the functional role of the G-G interface in fibroblast cytokinesis, a doxycycline-inducible rescue model was generated (Figure 2C). The obligate multinucleation phenotype of *Sept7*^{-/-} fibroblasts could be rescued by all the mutants including those incapable of homo-dimerization via the G-G interface, suggesting that SEPT7-homodimerization is not critical for fibroblast proliferation (Figure 2D) [4]. Interestingly, the SEPT7-homodimerization mutants are capable of interaction with SEPT9, making it possible to generate octameric core-units. Thus the octameric hetero-oligomers rather than hexamer seem to be crucial for cytokinesis, wherein SEPT9 homo-dimerization could drive higher order septin assembly (Figure 2E). This hypothesis will be further verified by using SEPT9 non-interacting mutants of SEPT7 in the rescue model, which could confirm the targetability of SEPT7-SEPT9 interface for chemotherapy against septin-dependent cytokinesis. [Abbildung 2]

In addition to the identification of a targetable interface, chemotherapeutic targeting of the septin-dependent

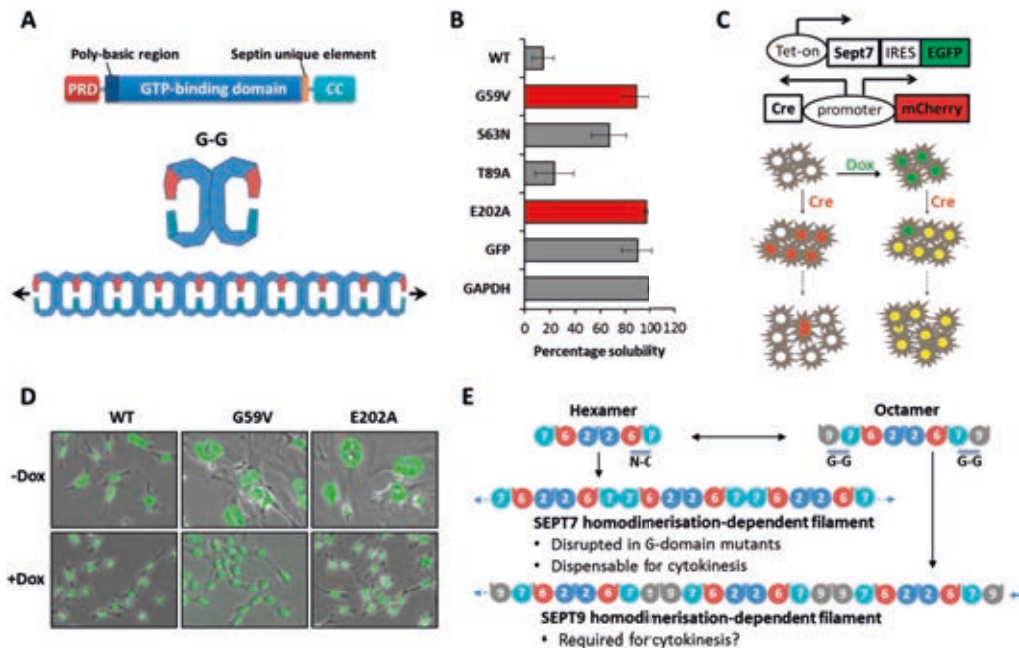


Abb. 2: Monitoring the role of SEPT7-GTPase domain in filament formation and function. **A.** General primary structure of septins with the N-terminal proline-rich domain (PRD), central GTPase domain, C-terminal coiled coil (CC) and other domains as indicated. The schematics show the role of G-domains in polymerization. **B.** Capability of GFP-SEPT7 wildtype (WT) and G-domain mutant proteins to homo-polymerize and create insoluble structures in transfected cells as monitored by triton solubility. **C.** Sept7 KO-rescue model: Sept7-floxed fibroblasts are transduced with a doxycycline (dox)-inducible SEPT7 wt/mutant expressing retroviral vector encoding EGFP from an IRES element and re-transduced with a bidirectional Cre/mCherry vector. In the absence of dox, mCherry positive (Sept7^{-/-}) cells will disappear from the population due to cytokinetic defects and multinucleation, while dox-induced expression of functional SEPT7 proteins will rescue proliferation of GFP/mCherry double positive cells. **D.** WT and mutant SEPT7 rescued single cell clones isolated and monitored in the presence and absence of dox, multinucleation visible in the absence of dox. **E.** SEPT9 homo-dimerization dependent filaments and not the SEPT7/SEPT7 G-G interface seem to be required for cytokinesis [4].

cytokinesis in cancer will rely on two additional aspects. The first aspect, as a direct necessity, is the generation of small molecules specifically and effectively interfering with septin dynamics. The second aspect is to identify and characterize possible non-canonical functions of septins in the hematopoietic system, which will eventually determine the therapeutic index of anti-septin cancer chemotherapy. Interestingly, septins were recently shown to regulate calcium signaling, which could be relevant in immune cell activation [5]. Active research in these aspects, aided by the diverse conditional Sept7-deletion models, will reveal opportunities for therapeutic septin targeting in inflammation and cancer.

References

1. Mostowy, S. and P. Cossart, Septins: the fourth component of the cytoskeleton. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012. 13(3): p. 183-94.
2. Menon, M.B., et al., Genetic deletion of SEPT7 reveals a cell type-specific role of septins in microtubule destabilization for the completion of cytokinesis. *PLoS Genet*, 2014. 10(8): p. e1004558.
3. Menon, M.B. and M. Gaestel, Sep(t)arate or not - how some cells take septin-independent routes through cytokinesis. *J Cell Sci*, 2015. 128(10): p. 1877-86.
4. Abbey, M., et al., GTPase domain driven dimerization of SEPT7 is dispensable for the critical role of septins in fibroblast cytokinesis. *Scientific Reports*, 2016. 6: p. 20007.
5. Sharma, S., et al., An siRNA screen for NFAT activation identifies septins as coordinators of store-operated Ca²⁺ entry. *Nature*, 2013. 499(7457): p. 238-42.

■ Projektleitung: Menon, Manoj B. (Dr.); Kotlyarov, Alexey (Dr.); Gaestel, Matthias (Prof. Dr.)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Charakterisierung und Modifikation der Substratspezifität clostridialer Neurotoxine

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr.); Förderung: Ipsen Innovation S.A.S.

Untersuchung eines durch Interleukin 1 aktivierten Mechanismus der Translationskontrolle

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

Funktionelle Analyse der Wirkungsmechanismen der fasertypspezifischen Genregulation im Skelettmuskel: Modulation der NFAT-Funktionen durch posttranslationale Modifikationen

■ Projektleitung: Scheibe, Renate (PD Dr.); Kooperationspartner: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.), Zellbiochemie/MHH; Niedenthal, Rainer (Dr.), Zellbiochemie/MHH; Meissner, Joachim D. (Dr.), Molekular- und Zellphysiologie/MHH; Pich, Andreas (Prof. Dr.), Core Unit Massenspektrometrie/MHH; Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.), Sportmedizin/MHH; Eigendorf, Julian, Sportmedizin/MHH; Engeli, Stefan (Prof. Dr.), Klinische Pharmakologie/MHH; Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.), Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum für Transplantation IFB-Tx/MHH; Melk, Anette, (Prof. Dr.), Klinik für pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen/MHH; Förderung: DFG

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

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

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

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

Identifizierung von tumorfördernden oder -hemmenden Signalen in Lebergewebe mit Hilfe von „precision-cut liver slices“ (PCLS)

■ Projektleitung: Koch, Alexandra (Dr.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

Analyse TrkA-regulierter tumorfördernder Gene

■ Projektleitung: Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr.); Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH

Die Zfp36-Familie als Zielgene in der Kinderkrebstherapie

■ Projektleitung: Tiedje, Christopher (Dr.); Förderung: Stiftung Kinderkrebshilfe

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.)

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.)

Characterization of the physiological functions of the septin cytoskeleton using the Sept7 conditional knockout model

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

Untersuchungen zur Bedeutung von Peptidyl-Prolyl-Isomerasen für die Funktion MAPKAP Kinase MK2

■ Projektleitung: Niedenthal, Rainer (Dr.); Kooperationspartner: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.), Kotlyarov, Alexey (Dr.), Zellbiochemie/MHH

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

■ Projektleitung: Windheim, Mark (Dr.)

Originalpublikationen

Azarnia Tehran D, Pirazzini M, Leka O, Mattarei A, Lista F, Binz T, Rossetto O, Montecucco C Hsp90 is involved in the entry of clostridial neurotoxins into the cytosol of nerve terminals. *Cell Microbiol* 2016;DOI: 10.1111/cmi.12647

Drube S, Kraft F, Dudeck J, Müller AL, Weber F, Göpfert C, Meininger I, Beyer M, Irmeler I, Häfner N, Schütz D, Stumm R, Yakovleva T, Gaestel M, Dudeck A, Kamradt T MK2/3 Are Pivotal for IL-33-Induced and Mast Cell-Dependent Leukocyte Recruitment and the Resulting Skin Inflammation. *J Immunol* 2016;197(9):3662-3668

Gaestel M MAPK-Activated Protein Kinases (MKs): Novel Insights and Challenges. *Front Cell Dev Biol* 2016;3:88

Herbert BA, Steinkamp HM, Gaestel M, Kirkwood KL MK2 Signaling Shapes Macrophage Plasticity in Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced Bone Loss. *Infect Immun* 2017;85(1):e000552-16

Lalaoui N, Hanggi K, Brumatti G, Chau D, Nguyen NY, Vasilikos L, Spilgies LM, Heckmann DA, Ma C, Ghisi M, Salmon JM, Matthews GM, de Valle E, Moujalled DM, Menon MB, Spall SK, Glaser SP, Richmond J, Lock RB, Condon SM, Gugasyan R, Gaestel M, Guthridge M, Johnstone RW, Munoz L, Wei A, Ekert PG, Vaux DL, Wong WW, Silke J Targeting p38 or MK2 Enhances the Anti-Leukemic Activity of Smac-Mimetics. *Cancer Cell* 2016;29(2):145-158

Lievins PM, Kuznetsova T, Kochlamazashvili G, Cesca F, Gorinski N, Galil DA, Cherkas V, Ronkina N, Lafera J, Gaestel M, Ponimaskin E, Dityatev A ZDHHC3 Tyrosine Phosphorylation Regulates Neural Cell Adhesion Molecule Palmitoylation. *Mol Cell Biol* 2016;36(17):2208-2225

Menon MB, Gaestel M TPL2 meets p38MAPK: emergence of a novel positive feedback loop in inflammation. *Biochem J* 2016;473(19):2995-2999

Meunier I, Lenaers G, Bocquet B, Baudoin C, Piro-Megy C, Cubizolle A, Quiles M, Jean-Charles A, Cohen SY, Merle H, Gaudric A, Labesse G, Manes G, Pequignot M, Cazevielle C, Dhaenens CM, Fichard A, Ronkina N, Arthur SJ, Gaestel M, Hamel CP A dominant mutation in MAPKAPK3, an actor of p38 signaling pathway, causes a new retinal dystrophy involving Bruch's membrane and retinal pigment epithelium. *Hum Mol Genet* 2016;25(5):916-926

Ronkina N, Lafera J, Kotlyarov A, Gaestel M Stress-dependent phosphorylation of myocardin-related transcription factor A (MRTF-A) by the p38(MAPK)/MK2 axis. *Sci Rep* 2016;6:31219

Rust A, Leese C, Binz T, Davletov B Botulinum neurotoxin type C protease induces apoptosis in differentiated human neuroblastoma cells. *Oncotarget* 2016;7(22):33220-33228

Stauber M, Weidemann M, Dittrich-Breiholz O, Lobschat K, Alten L, Mai M, Beckers A, Kracht M, Gossler A Identification of FOXJ1 effectors during ciliogenesis in the foetal respiratory epithelium and embryonic left-right organiser of the mouse. *Dev Biol* 2016;DOI: 10.1016/j.ydbio.2016.11.019

Tiedje C, Diaz-Munoz MD, Trulley P, Ahlfors H, Laass K, Blackshear PJ, Turner M, Gaestel M The RNA-binding protein TTP is a global post-transcriptional regulator of feedback control in inflammation. *Nucleic Acids Res* 2016;44(15):7418-7440

Tran DD, Koch A, Allister A, Saran S, Ewald F, Koch M, Nashan B, Tamura T Treatment with MAPKAP2 (MK2) inhibitor and DNA methylation inhibitor, 5-aza dC, synergistically triggers apoptosis in hepatocellular carcinoma (HCC) via tristetraprolin (TTP). *Cell Signal* 2016;28(12):1872-1880

Tran DD, Koch A, Saran S, Armbrrecht M, Ewald F, Koch M, Wahlicht T, Wirth D, Braun A, Nashan B, Gaestel M, Tamura T Extracellular-signal regulated kinase (Erk1/2), mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 (MK2) and tristetraprolin (TTP) comprehensively regulate injury-induced immediate early gene (IEG) response in in vitro liver organ culture. *Cell Signal* 2016;28(5):438-447

Tran DD, Saran S, Koch A, Tamura T mRNA export protein THOC5 as a tool for identification of target genes for cancer therapy. *Cancer Lett* 2016;373(2):222-226

Vor der Nolte AP, Chodisetti G, Yuan Z, Busch F, Riederer B, Luo M, Yu Y, Menon MB, Schneider A, Striepecke R, Nikolovska K, Yeruva S, Seidler U Na⁺/H⁺ Exchanger NHE1 and NHE2 have Opposite Effects on Migration Velocity in the Rat Gastric Surface Cells. *J Cell Physiol* 2016;DOI: 10.1002/jcp.25758

Vučičević D, Gehre M, Dhajija S, Friis-Hansen L, Meierhofer D, Sauer S, Ørom UA The long non-coding RNA PARROT is an upstream regulator of c-Myc and affects proliferation and translation. *Oncotarget* 2016;7(23):33934-33947

Wetzel F, Mittag S, Cano-Cortina M, Wagner T, Krämer OH, Niedenthal R, Gonzalez-Mariscal L, Huber O SUMOylation regulates the intracellular fate of ZO-2. *Cell Mol Life Sci* 2017;74(2):373-392

Windheim M Interleukin-1-induced gene expression requires the membrane-raft-dependent internalization of the interleukin-1 receptor. *Cell Signal* 2016;28(10):1520-1529

Windheim M, Höning S, Leppard KN, Butler L, Seed C, Ponnambalam S, Burgert HG Sorting Motifs in the Cytoplasmic Tail of the Immunomodulatory E3/49K Protein of Species D Adenoviruses Modulate Cell Surface Expression and Ectodomain Shedding. *J Biol Chem* 2016;291(13):6796-6812

Zornetta I, Azarnia Tehran D, Arrigoni G, Anniballi F, Bano L, Leka O, Zanotti G, Binz T, Montecucco C The first non Clostridial botulinum-like toxin cleaves VAMP within the juxtamembrane domain. *Sci Rep* 2016;6:30257

Abstracts

2016 wurden 12 Abstracts publiziert.

Promotionen

Freund, Robert (Dr. rer. nat.): Untersuchungen zur Funktion des Nuclear Factor of Activated T cells c1 und zur Regulation der SR Ca²⁺-ATPase 2a im Skelett- und Herzmuskel.

Master

Haskamp, Stefan (M.Sc. Biochemie): Entwicklung eines 32-plex Microarray-Formats für die RNAExpressionsanalyse zur flexiblen Anwendung im klinischdiagnostischen Bereich und in der Grundlagenforschung.

Stipendien

Niehus, Svenja: Identification of novel target genes involved in hepatocellular carcinoma (HCC) formation and development of chemical compounds for HCC therapy.

Auszeichnungen

Holtmann, Helmut (Prof. Dr.): "Beste interdisziplinäre Publikation 2014/15", Verein der Freunde und Förderer des Helmholtz-Zentrums München.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Binz, Thomas (Dr.): Gutachter für die Science Foundation Ireland.

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 *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *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 National Health and Medical Research council, Australien; National Science Centre, Poland; Zeitschrift *Oncogene*, *Oncotarget*.

Institut für Zelluläre Chemie

■ Direktor: Prof. Dr. Rita Gerardy-Schahn

Tel.: 0511/532-9801, 9802 • E-Mail: gerardy-schahn.rita@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zellulaere_chemie.html

■ Keywords: Glykobiologie, Nukleotidzuckertransporter, Glykosyltransferasen, Zell-Zell-Interaktionen, Organogenese (Gehirn, Niere, Herz), Stammzellendifferenzierung, Wirt-Pathogen-Interaktionen, 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

Neue Wege zur Herstellung sicherer und günstiger Impfstoffe

Viele pathogene Bakterien sind von einer Kapsel aus Polysacchariden umgeben, die mit einer Dicke von bis zu 400 nm maßgeblich zur Stabilität der bakteriellen Zelle beiträgt. Das Kapselpolysaccharid (KPS) bildet eine wasserspeichernde Struktur, die das Bakterium während der Transmission von Wirt zu Wirt vor dem Austrocknen schützt. Als äußerste Grenze der bakteriellen Zelle besteht die wichtigste Funktion der Kapsel jedoch im Schutz vor dem angeborenen Immunsystem des Wirts. Neben dieser für die Virulenz des Pathogens bedeutenden Funktionen, spielt das KPS in der präventiven Medizin eine wichtige Rolle: Es dient als Antigen in der Impfstoffentwicklung.

Emil C. Gotschlich und Kollegen konnten bereits 1969 zeigen, dass die Vakzinierung mit gereinigtem KPS von Meningokokken (*Neisseria meningitidis*), dem Haupterreger bakterieller Hirnhautentzündung, welcher im Fokus der Forschungsaktivität des Instituts für Zelluläre Chemie liegt, einen effektiven Schutz gegenüber Meningokokken-Infektionen verleiht. Mit diesen bedeutenden Arbeiten war die Möglichkeit zur Nutzung von isoliertem KPS für die Herstellung von Impfstoffen zur Bekämpfung von bekapselten bakteriellen Erregern klar bewiesen und es folgten Lizenzierungen von Vakzinen nicht nur gegen *Neisseria meningitidis* sondern auch gegen *Haemophilus influenzae* und *Streptococcus pneumoniae*.

Moderne Impfstoffe zur Bekämpfung der durch Meningokokken hervorgerufenen Sepsis und Meningitis enthalten Glykokonjugate, die aus gereinigtem KPS bestehen, welches an Trägerproteine (z.B. die inaktive Form des Diphtherietoxins) gekoppelt ist. Da diese Glykokonjugate eine T-Zell abhängige Immunantwort induzieren, wird ein immunologisches Gedächtnis und damit Langzeitschutz aufgebaut.

Obwohl Glykokonjugat-Impfstoffe weltweit den Goldstandard im Kampf gegen bakterielle Infektionskrankheiten darstellen, birgt die mit ihrer Produktion einhergehende Biogefährdung ein großes Problem, denn das KPS muss zunächst im großen Maßstab aus Meningokokkenkulturen isoliert werden. Im Anschluss sind umfangreiche und aufwändige Reinigungsschritte notwendig, um hochreines (pyrogenfreies) Ausgangsmaterial herzustellen. Und schließlich verlangt die fachgerechte Entsorgung der Bakterienkulturen einen erheblichen technischen und finanziellen Aufwand. Die genannten Produktionsprozesse erfordern zudem eine hoch entwickelte Infrastruktur, die in den Ländern des Afrikanischen Meningokokkengürtels - jener Region, in der *Neisseria meningitidis* das größte Problem darstellt und wo regelmäßig Epidemien verzeichnet werden - nicht vorhanden ist.

Aus diesem Grund hat es sich das Institut für Zelluläre Chemie zur Aufgabe gemacht, nach einer einfachen Alternative zur Herstellung von Impfstoffen gegen *Neisseria meningitidis* zu suchen, die auch in strukturschwachen Ländern Anwendung finden kann. Im Zentrum unserer Anstrengungen steht dabei die chemo-enzymatische Synthese des KPS. Hierzu wird ein Ansatz verfolgt, der sich die Enzyme zunutze macht, welche im Bakterium für den Zusammenbau des KPS verantwortlich sind - die sogenannten Kapselpolymerasen. Kapselpolymerasen sind Teil eines Multienzymkomplexes, welcher im Zytoplasma beginnt, den periplasmatischen Raum überspannt und bis zur Außenmembran des Bakteriums reicht (Abbildung 1). Der Großteil der Enzyme dieses Komplexes ist für die Initiation und Kontrolle der Kapselexpression sowie für den Transport der Polymere auf die Zelloberfläche verantwortlich, wohingegen für die eigentliche Synthese des KPS lediglich die Kapselpolymerase sowie in einigen Fällen KPS-modifizierende Enzyme benötigt werden (Schritt 4 und 5 in Abbildung 1).

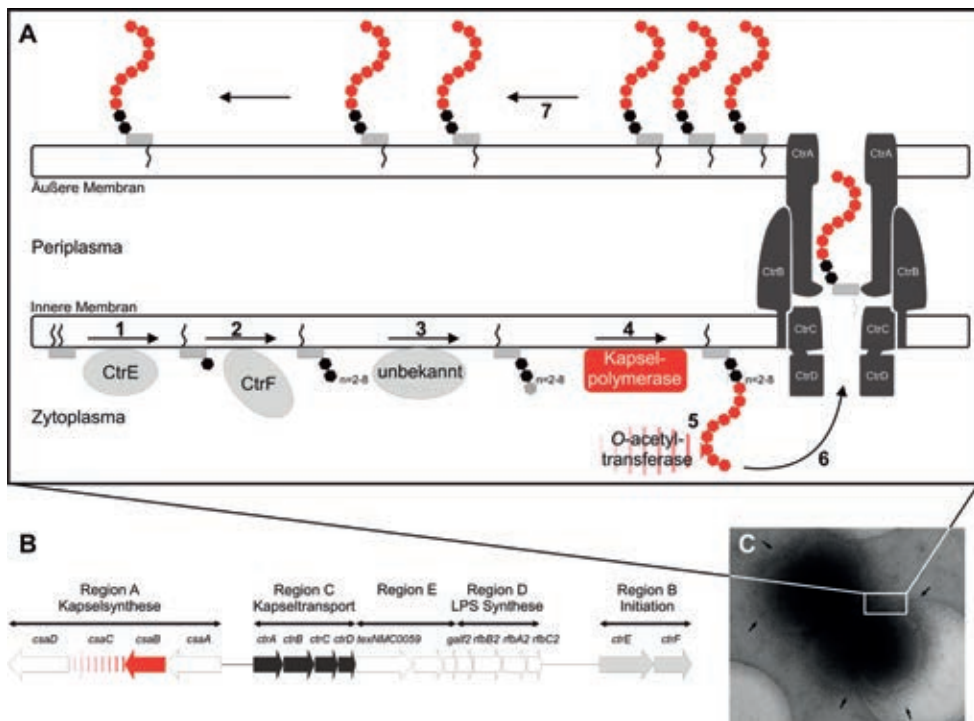


Abb. 1: Schematische Darstellung des Kapselbiosynthesekomplexes. (A) An der Innenseite der Zytoplasmamembran wird durch drei aufeinanderfolgende Enzymreaktionen ein Glycerophospholipid generiert (Schritte 1-3), welches den Kapselpolymerasen als Initiator bzw. Startmolekül der KPS Elongation dient (Schritt 4). In einigen Bakterienstämmen wird das KPS von Glykosyltransferasen oder O-Acetyltransferasen modifiziert (Schritt 5) bevor es mittels eines ABC-Transporter-Komplexes an die Zelloberfläche transloziert wird (nach Willis and Whitfield, PNAS 110 (51): 20753 (2013) und Willis and Whitfield, Carbohydr. Res. 378: 35 (2013)). (B) Die für den Kapselbiosynthesekomplex kodierenden Gene liegen in einer konservierten Region. Die Farbkodierung ist identisch zu Abbildung 1A (nach Harrison et al., Emerg. Infect. Dis. J. 19: 566 (2013)). (C) Elektronenmikroskopische Aufnahmen von bekapselten Meningokokken. Das KPS ist mit Pfeilen gekennzeichnet (nach Uria et al., J. Exp. Med. 205:1423 (2008)).

Während für die herkömmliche Vakzinherstellung der Krankheitserreger *Neisseria meningitidis* kultiviert werden muss, nutzt die vom Institut für Zelluläre Chemie entwickelte Methode ausschließlich gereinigte Enzyme in einem gänzlich Bakterien-freien, in vitro - sprich im Reagenzglas - stattfindenden Reaktionsansatz. Zur Gewinnung der benötigten Kapselpolymerase wird das entsprechende Gen kloniert und in einem *E. coli* Sicherheitsstamm eingebracht, der keinerlei Gefährdung für Mensch und Umwelt darstellt, da er nur die Kapselpolymerase, aber keine Kapsel produziert. Im Anschluss werden die kultivierten *E. coli* Zellen aufgeschlossen, die Kapselpolymerase wird über einen zuvor ins Gen eingebrachten Affinitätstag an eine Säulenmatrix gekoppelt und in einem einfachen Schritt von allen bakteriellen Bestandteilen gereinigt. Wird nun ein Reaktionsgemisch aus Nukleotidzuckern und kurzen Akzeptormolekülen - die zwei Substrate der Kapselpolymerasen - über die Säule gepumpt, synthetisieren die an die Säulenmatrix gekoppelten Enzyme die für die Vakzinproduktion benötigten Kapselpolymere. Die Tatsache, dass die Polymerasen fest an die Säulenmatrix gebunden sind, macht zusätzliche Reinigungsschritte überflüssig und ermöglicht die wiederholte Nutzung der mit Enzym beladenen Säule. Die Verwendung dieser Technologie zur Generierung eines ersten vollsynthetischen Vakzins gegen Meningokokken der Serogruppe X wurde zum Patent angemeldet und im November 2016 in der Fachzeitschrift *npj Vaccines* beschrieben (Fiebig et al., *npj Vaccines* 1:B71 (2016)).

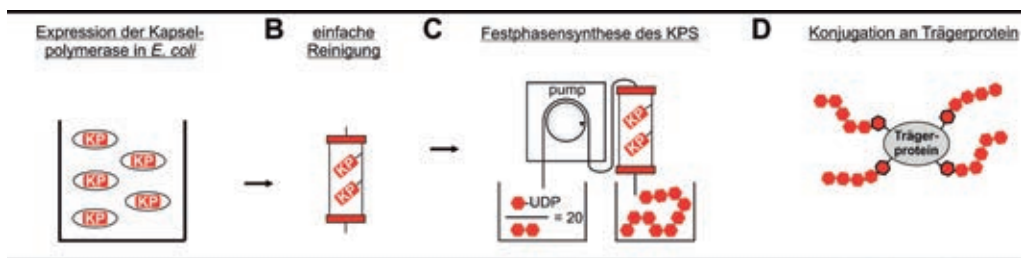


Abb. 2: Schematische Darstellung des am Institut für Zelluläre Chemie entwickelten Protokolls zur chemo-enzymatischen Synthese von Glykokonjugatvakzinen. (A) Das aus der genomischen DNA von Meningokokken (vgl. Abb. 1B) in einen Expressionsvektor klonierte Kapselpolymerasegen wird in einem *E. coli* Sicherheitsstamm exprimiert. Die Zellen werden aufgeschlossen und (B) die Kapselpolymerase (KP) über einen Affinitätstag an eine Säulenmatrix gekoppelt, welche eine hochselektive Reinigung ermöglicht. (C) Ein Gemisch aus mit Uridindiphosphat aktivierten Zuckern (Nucleotidzuckern) und kurzen KPS Fragmenten wird über die Säule geleitet und durch die gekoppelten Kapselpolymerasen zu langem KPS polymerisiert. (D) Zur abschließenden Generierung des Glykokonjugates wird das KPS funktionalisiert und an ein Trägerprotein gekoppelt.

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

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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

DFG, Exzellenzcluster 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

Cellular regulation, mechanisms of action, and functions of newly identified polysialic acid-modified proteins in microglia

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

Glycoproteomic Alterations of Leukaemia Cells

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Kooperationspartner: von Itzstein, Mark (Prof. Dr.), Institute for Glycomics, Griffith University, Australia; Heisterkamp, Nora (Prof. Dr.), Childrens Hospital Los Angeles, USA; Förderung: Leukemia Research Foundation, Australia

Enzyme Bioengineering Project

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Kooperationspartner: von Itzstein, Mark (Prof. Dr.), Institute for Glycomics, Griffith University, Australia; Förderung: Leukemia Research Foundation, Australia

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

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

Subtyping cardiomyocytes via the glycome and glycoproteome

■ Projektleitung: Konze, Sarah (Dr.); Kooperationspartner: Pich, Andreas (Prof. Dr.), Institut für Toxikologie, MHH; Rapp, Erdmann (Dr.), Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme, Magdeburg; Förderung: HiLF, MHH

The capsule polymerase of Neisseria meningitidis Serogroup L: A model to study structure-function-relationships in the stealth protein family

■ Projektleitung: Fiebig, Timm (Dr.); Kooperationspartner: Claus, Heike (PD Dr.), Institute for Hygiene and Microbiology, University of Würzburg; Routier, Françoise (Prof. Dr.), Institute for Cellular Chemistry, MHH; Roman Fedorov, Roman (PD Dr.), Institute for Biophysical Chemistry, MHH; Berti, Francesco (Dr.), GSK, Research, Siena, Italy; Förderung: HiLF, MHH

Frontiers in Sialic Acid Research Conference - From Structural Diversity to Functional Glycobiology

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

Frontiers in Sialic Acid Research Conference - From Structural Diversity to Functional Glycobiology

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Förderung: Fond der Chemischen Industrie

Originalpublikationen

Behrens W, Schweinitzer T, McMurry JL, Loewen PC, Buettner FF, Menz S, Josenhans C Localisation and protein-protein interactions of the *Helicobacter pylori* taxis sensor TlpD and their connection to metabolic functions. *Sci Rep* 2016;6:23582

Fiebig T, Romano MR, Oldrini D, Adamo R, Tontini M, Brogioni B, Santini L, Berger M, Costantino P, Berti F, Gerardy-Schahn R An efficient cell free enzyme-based total synthesis of a meningococcal vaccine candidate. *Npj Vaccines* 2016;1:16017

Kallolimath S, Castilho A, Strasser R, Grünwald-Gruber C, Altmann F, Strubl S, Galuska CE, Zlatina K, Galuska SP, Werner S, Thiesler H, Werneburg S, Hildebrandt H, Gerardy-Schahn R, Steinkellner H Engineering of complex protein sialylation in plants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(34):9498-9503

Kempf H, Olmer R, Haase A, Franke A, Bolesani E, Schwanke K, Robles-Diaz D, Coffee M, Göhring G, Dräger G, Pötz O, Joos T, Martinez-Hackert E, Haverich A, Buettner FF, Martin U, Zweigert R Bulk cell density and Wnt/TGFbeta signalling regulate mesendodermal patterning of human pluripotent stem cells. *Nat Commun* 2016;7:13602

Li LX, Ashikov A, Liu H, Griffith CL, Bakker H, Doering TL *Cryptococcus neoformans* UGT1 encodes a UDP-Galactose/UDP-GalNAc transporter. *Glycobiology* 2017;27(1):87-98

Szewczyk LM, Brozko N, Nagalski A, Röckle I, Werneburg S, Hildebrandt H, Wisniewska MB, Kuznicki J ST8SIA2 promotes oligodendrocyte differentiation and the integrity of myelin and axons. *Glia* 2017;65(1):34-49

Thiesler CT, Cajic S, Hoffmann D, Thiel C, van Diepen L, Hennig R, Sgodda M, Weissmann R, Reichl U, Steinemann D, Diekmann U, Huber NM, Oberbeck A, Cantz T, Kuss AW, Korner C, Schambach A, Rapp E, Buettner FF Glycomic characterization of induced pluripotent stem cells derived from a patient suffering from phosphomannomutase 2 congenital disorder of glycosylation. *Mol Cell Proteomics* 2016;15(4):1435-1452

Werneburg S, Buettner FF, Erben L, Mathews M, Neumann H, Mühlenhoff M, Hildebrandt H Polysialylation and lipopolysaccharide-induced shedding of E-selectin ligand-1 and neuropilin-2 by microglia and THP-1 macrophages. *Glia* 2016;64(8):1314-1330

Übersichtsarbeiten

Mehrabian M, Hildebrandt H, Schmitt-Ulms G NCAM1 Polysialylation: The Prion Protein's Elusive Reason for Being? *ASN Neuro* 2016;8(6):1759091416679074

Abstracts

2016 wurden 30 Abstracts publiziert.

Promotionen

Cramer, Johannes Thomas (Dr. rer. nat.): Structure - function relationship of UDP-sugar pyrophosphorylases.

Hoppe, Carolin Maria (Dr. rer. nat. M.Sc. Biochemistry): Glycosylation pathways in protozoan parasites.

Master

Meyer, Isabel (M.Sc. Animal Biology): Einfluss der ST8SIA2-vermittelten Polysialinsäuresynthese auf die Motilität kortikaler Interneurone.

Möller, Janika (M.Sc. Animal Biology): Charakterisierung von Mäusen mit konditionaler Deletion der ST8SIA2 in Thalamus und Cortex.

Wedekind, Henri (M.Sc. Biochemie): Studien zur Glykosylierung des Schlitzmembranproteins Nephrin.

Stipendien

Fiebig, Timm (Dr.): Travel Grant der GlaxoSmithKline Foundation zur Teilnahme am Symposium Microbial Glycobiology (FASEB), 12.-17.6.2016 West Palm Beach, Florida, USA.

Borst, Kristina: Travel Award, Sialoglyco 14.-17.11.2016, Santa Barbara, USA.

Abeln, Markus: Travel Award, Sialoglyco 14.-17.11.2016, Santa Barbara, USA.

Abeln, Markus: Travel Award, Annual Meeting of the Society for Glycobiology 19.-22.11.2016, New Orleans, USA.

Shcherbakova, Aleksandra: Travel Award, Annual Meeting of the Society for Glycobiology 19.-22.11.2016, New Orleans, USA.

Cramer, Johannes (Dr.): Travel Grant der GlaxoSmithKline Foundation zur Teilnahme an der Tagung Microbial Glycobiology (FASEB), 12.-17.6.2016 West Palm Beach, Florida, USA.

Schuster, Ute: Reisekostenstipendium der Graduiertenakademie Hannover zur Teilnahme am 46th Annual Meeting of the Society for Neuroscience (SfN), San Diego, USA und dem Annual Meeting of the Society for Glycobiology 2016, New Orleans, USA

Wissenschaftspreise

Kabuss, Roland (Dr.): Lehrpreis der Studierendenschaft 2016 für das Modul Chemie im 1. Studienjahr des Studiengangs Zahnmedizin.

Cramer, Johannes (Dr.): Poster-Preis, Microbial Glycobiology (FASEB), 12.-17.6.2016 West Palm Beach, Florida, USA.

Schuster, Ute: Poster-Preis, Annual Meeting of the Society for Glycobiology 19.-22.11.2016, New Orleans, USA.

Hoppe, Carolin (Dr.): Poster-Preis, Annual Meeting of the Society for Glycobiology 19.-22.11.2016, New Orleans, USA.

Wolling, Hanna: Poster-Preis, EMBL-Wellcome Trust Conference: Proteomics in Cell Biology and Disease Mechanisms 14.-17.09.2016, Heidelberg, Deutschland.

Auszeichnungen

Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.): "Peter Gallagher Memorial Glycomics Scholar" der Griffith Universität, Australien.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.): DFG-Fachgutachterin in der Study Section „Molekulare Biologie“; Board Member der Glycobiology Society; Editorial Board Member von Glycobiology; seit 01.07.2016 Associate Editor des Journal of Biological Chemistry; Ad-hoc-Gutachter für diverse internationale Fachgesellschaften und Journale.

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

Francoise (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeit für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und diverse Journale.

Mühlenhoff, Martina (PD Dr.): Mitglied im Editorial Board des Glycoconjugate Journals und Gutachter für diverse Journale.

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

Patente

Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Kühnel, Florian (PD Dr.); Martin, Nikolas (Dr.); Schwarzer, David (Dr.): Anti-tumour medicament based on adenovirus (EP15165130.4).

Fiebig, Timm (Dr.); Keys, Tim (Dr.); Freiburger, Friedrich (Dr.); Romanow, Angela (Dr.); Bethe, Andrea; Berger, Monika; Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.): Means and Methods for Producing Neisseria Meningitidis Capsular Polysaccharides of Low Dispersity (WO2015158898 A3; PCT/EP2015/058399).

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

■ Direktor: Prof. Dr. Michael Manns

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

■ Keywords: Forschungsprojekte Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie & Endokrinologie AG Immuntoleranz (Jaeckel, Elmar (Dr.))

Forschungsprofil

Organtransplantation

Durch die Verwendung moderner immunsuppressiver Medikamente nach solider Organtransplantation hat sich die Rate an akuten und chronischen Abstossungen deutlich verringert. Die Verlängerung des Transplantatüberlebens ist in den letzten 20 Jahren jedoch überwiegend auf operativ, technische Verbesserungen und ein verbessertes 12 Monatsüberleben zurückzuführen. Die Rate an chronischem Transplantatverlust hat sich in den letzten 20 Jahren jedoch kaum verändert.

Daneben hat der Spendermangel in Deutschland zur vermehrten Verwendung von marginalen Spenderorganen geführt. Zusammen mit immer älteren und kränkeren Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation hat dies in Deutschland im internationalen Vergleich zu einer deutlich schlechteren Prognose nach Lebertransplantation geführt. Daneben treten bei Patienten mit Langzeitüberleben die Nebenwirkungen der Immunsuppression wie Infektionen, Malignome und Einschränkung der Nierenfunktion in den Vordergrund. Da moderne Möglichkeiten der Zell- und Gentherapie neue Möglichkeiten der gezielten Immunintervention erlauben, werden zunehmend Möglichkeiten der Toleranzinduktion nach Organtransplantation getestet.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Toleranz nach Organtransplantation

Durch die Verwendung moderner immunsuppressiver Medikamente nach solider Organtransplantation hat sich die Rate an akuten und chronischen Abstossungen deutlich verringert. Die Verlängerung des Transplantatüberlebens ist in den letzten 20 Jahren jedoch überwiegend auf operativ, technische Verbesserungen und ein verbessertes 12 Monatsüberleben zurückzuführen. Die Rate an chronischem Transplantatverlust hat sich in den letzten 20 Jahren jedoch kaum verändert (Fig. 1).

Daneben hat der Spendermangel in Deutschland zur vermehrten Verwendung von marginalen Spenderorganen geführt. Zusammen mit immer älteren und kränkeren Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation hat dies in Deutschland im internationalen Vergleich zu einer deutlich schlechteren Prognose nach Lebertransplantation geführt (Fig. 1). Daneben treten bei Patienten mit Langzeitüberleben die Nebenwirkungen der Immunsuppression wie Infektionen, Malignome und Einschränkung der Nierenfunktion in den Vordergrund. Da moderne Möglichkeiten der Zell- und Gentherapie neue Möglichkeiten der gezielten Immunintervention erlauben, werden zunehmend Möglichkeiten der Toleranzinduktion nach Organtransplantation getestet.

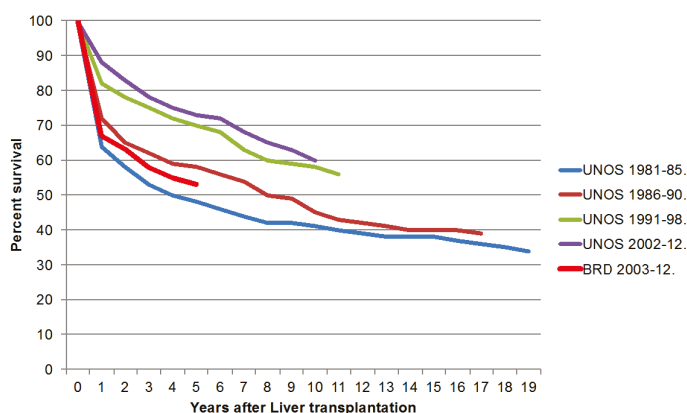


Abb. 1: Überleben nach Lebertransplantation. Das Überleben nach Lebertransplantation hat sich in den vergangenen 35 Jahren im UNOS-Gebiet kontinuierlich durch ein besseres 1-Jahresüberleben verbessert. Die Rate der chronischen Transplantatdysfunktion ist aber gleich geblieben. Die Ergebnisse in Deutschland liegen aufgrund des geringen Spendenaufkommens und der Transplantation grenzwertiger Organe in sehr kranke Empfänger deutlich unter den internationalen Ergebnissen (Quelle: Wong et al Clin Transplant 2014; DSO Report 2014)

Rolle von regulatorischen T Zellen nach Lebertransplantation

Eine Möglichkeit der gezielten Immunintervention stellen CD4+CD25high FOXP3+ regulatorische T Zellen (Tregs) dar. Aufgrund ihrer großen Bedeutung zur Toleranzinduktion und -erhaltung in Tiermodellen, nahm man an, dass ein Mangel an Tregs nach solider Organtransplantation in Patienten zu Abstossungen führen kann. Wir entwickelten deshalb im Rahmen der Forschungsarbeiten im SFB738 und des IFB-Tx eine neue Methode, mit welcher wir zuverlässig Tregs in transplantierten Geweben färben können. An Proben des Protokollbiopsieprogramms nach Lebertransplantation konnten wir zeigen, dass eine akute zelluläre Abstoßung (ACR) nicht zu einem Abfall sondern zu einem supraproportionalen Anstieg von Tregs in der Leber führt (Fig. 2)(Taubert et al., 2012). Das körpereigene Immunsystem versucht also die

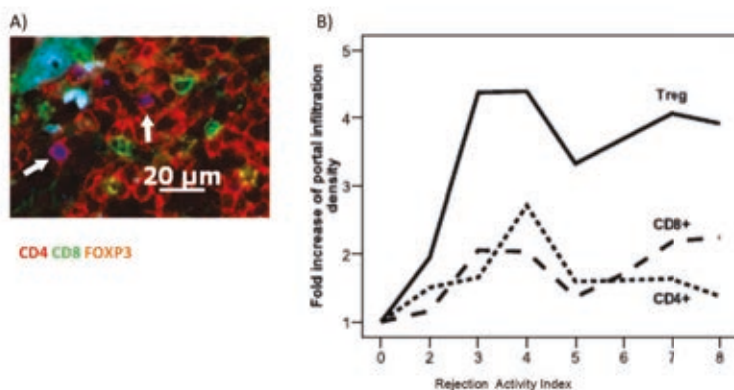


Abb. 2: Supraproportionaler Anstieg von Tregs in der Leber während akuter zellulärer Abstoßung. Mit zunehmender Schwere einer akuten Abstoßung nehmen die Immuninfiltrate an Lymphozyten in der transplantierten Leber zu (A). Die Anzahl an Tregs nimmt aber deutlich stärker als die der Effektor T Zellen. Dies zeigt, dass ein Mangel an Tregs nicht die Ursache von akuten Abstoßungen ist (B).

überschießende Immunantwort mit eigenen Mitteln zu kontrollieren. Gleiche Veränderungen wurden nicht im Blut der Patienten gesehen, was die Bedeutung der Untersuchung von spenderspezifischen Immunantworten im Organ unterstreicht. Einige Patienten haben nach Lebertransplantation in der Leberbiopsie geringe entzündliche Infiltrate mit jedoch normalen Lebertransaminasen. Wir konnten zeigen, dass diese subklinischen Abstoßungen (SCR) eine gute Langzeitprognose ohne Entwicklung folgender Abstoßungsepisoden oder einer Fibroseentwicklung haben (Baumann et al., 2016). Vergleicht man Patienten mit subklinischer Abstoßung mit Patienten mit akuter Abstoßung kann man im Transplantat erkennen, dass Patienten mit subklinischer Abstoßung deutlich mehr immunregulatorische Tregs besitzen als Patienten mit akuter Abstoßung (Baumann et al., 2016).

Zum Schluss konnten wir die Rolle von Tregs in Patienten untersuchen, in welche nach Lebertransplantation die Immunsuppression komplett ausgeschlichen wurde (Weaning). Diese Patienten wurden nach 1, 3 und 5 Jahren kontrolliert und zeigten keine Organfibrose oder Abstoßungen. Sie waren also operational tolerant. In der quantitativen Auswertung der Immuninfiltrate zeigten sich nach 1 und 3 Jahren zunehmend große Entzündungsinfiltrate (Taubert et al., 2016). Ein Jahr nach Beendigung der Immunsuppression waren diese Infiltrate von Tregs dominiert. Gleichzeitig zeigte sich auf Transkriptionsebene eine deutliche Aktivität pro- und anti-inflammatorischer Gene (Fig. 3). Nach drei Jahren beruhigte sich die immunologische Aktivität auf Transkriptionsebene und gleichzeitig ging die Zahl der Tregs auf das Ausgangsniveau zurück (Taubert et al., 2016). Diese Daten zeigen, dass gewebsspezifische Toleranz nach Organtransplantation ein langandauernder Prozess ist, welcher sehr wahrscheinlich aktiv durch Tregs reguliert wird. Außerdem konnten wir zusammen mit der Arbeitsgruppe um A. Sanchez-Fueyo vom King's College ein Transkriptomsignatur identifizieren, welche den Erfolg des Weanings der Immunsuppression in selektionierten Patienten vorhersagen kann (Bohne et al., 2014; Bohne et al., 2012). Diese Arbeiten haben zu einer großen klinischen Multicenterstudie geführt, in der das Weaning mittels Biomarkern prospektiv untersucht werden soll (LIFT Trial). Die MHH ist hier für Deutschland Leiter der klinischen Prüfung. Zusammengefasst unterstreichen die Arbeiten die große Rolle von Tregs nach Lebertransplantation in der Kontrolle allospezifischer Immunantworten. Es stellt sich deshalb die Frage ob durch einen adoptiven Transfer dieser Zellen die intrahepatische Immunregulation gestärkt werden kann.

Transfer von regulatorischen T Zellen zur Toleranzinduktion nach Transplantation

Im Rahmen des SFB738 untersuchten wir im Mausmodell die Bedingungen zur Toleranzinduktion mittels Transfer von regulatorischen T Zellen. Wir und andere konnten früh zeigen, dass ein Transfer polyspezifischer Tregs alleine nicht ausreichend ist, eine Toleranz zu induzieren. Verwendeten wir jedoch Graft-spezifische Tregs, welche das Transplantat direkt und indirekt erkennen reichte ein einmaliger Transfer von nur wenigen Tregs eine dauerhafte Toleranz gegenüber Hauttransplantaten in einem sehr immunogenen Mausmodell zu erreichen (Fig. 4). Als Mechanismen der Toleranz konnten wir lokale Akkumulation und Langzeitpersistenz der antigenspezifischen Tregs identifizieren. Auch 100 Tage nach Transplantation zeigten die Gewebe eine starke Infiltration mit den zuvor transferierten Tregs. Die Toleranz war sogar durch das Graft übertragbar, während das Immunsystems des Empfängers keine generelle Toleranz zeigte. Wir konnten also durch den einmaligen Transfer allospezifischer Tregs eine gewebsspezifische Toleranz unter Erhalt der generellen Immunkompetenz erzeugen.

Erzeugung antigenspezifischer humaner Tregs

Der Erfolg antigenspezifischer Tregs im Mausmodell, stellte die Frage, wie humane antigenspezifische Tregs unter GMP geeigneten Bedingungen zu identifizieren und expandieren sind.

A) Expansion mit Donor B Zellblasten

Wir entwickelten zunächst eine Methode um allogene Spender B Zellen mit CD40L zu aktivieren. Diese allogenen B Zellblasten verwendeten wir für die Stimulation polyspezifischer humaner Tregs (Noyan et al., 2013). Nach einer initialen antigenspezifischen Expansion und einer weiteren Expansion mittels CD3/CD28 Beads erreichten wir eine 200-fache Expansion allospezifischer Tregs (Noyan et al., 2013). Diese allospezifischen Tregs konnten Immunantworten deutlich

stärker hemmen als polyspezifische Tregs (Fig. 5). Das von uns entwickelte und erstmalig publizierte Verfahren wird derzeit von der GMP Unit der University of California in San Francisco im Rahmen klinischer Studien getestet.

B) Identifikation antigenspezifischer Tregs mittels GARP

In einem weiteren Ansatz testeten wir verschiedene Aktivierungsmarker auf Tregs nach Antigenstimulation. Wir konnten zeigen, dass der Rezeptor Glycoprotein A repetitions predominant (GARP) und sein Bindungspartner Latency Associated Peptide-TGF-b (LAP) 24h Stunden nach Aktivierung spezifische Marker für aktivierte Tregs darstellen. Eine gleichzeitige Depletion von CD40L positiven Zellen erhöhte die Reinheit an Tregs in epigenetischen Analysen auf über 80% (Noyan et al., 2014). Das Verfahren der Aufreinigung antigenspezifischer Tregs mittels CD154 Depletion gefolgt von einer Anreicherung LAP oder GARP positiver Zellen wurde von der MHH patentiert und wird derzeit von der Firma Miltenyi Biotech weiterverfolgt.

C) Generierung allospezifischer chimärer Antigenrezeptoren

Der innovativste Ansatz zur Generierung antigenspezifischer Tregs besteht in der Transduktion on nTregs mit einem chimären Antigenrezeptor (CAR).

CAR bestehen aus einer extrazellulären Antikörperdomäne (scFv) und einem intrazellulären Signaltransduktionsmolekül, welches zur Aktivierung der T Zellen führt. CARs werden derzeit erfolgreich in der Tumorummunologie z.B. gegen CD19 positive B Zell Lymphome. In der Therapie solider Tumore besteht jedoch häufig das Problem, dass es keine tumorspezifischen Oberflächenantigene gibt und es somit außerhalb des Tumors zu Off-Target Aktivierungen der T Zellen kommt. In der Transplantation handelt es sich jedoch um antransplantierte Neoantigene, so dass hier nur Effekte im transplantierten Organ/Gewebe zu erwarten sind. Wir generierten einen HLA-A2 spezifischen CAR der 2. Generation(Noyan et al., 2016). Nach Transduktion in nTregs erhielten wir sehr aktive donorspezifische Tregs, welche in vitro und in vivo deutlich potenter waren als klassische Tregs. Wir konnten durch den einmaligen Transfer in humanisierten Mausmodellen sogar eine Toleranz gegenüber A2 positiven menschlichen Hauttransplantaten erreichen(Noyan et al., 2016). Auch dieses Verfahren wurde von der MHH patentiert. CAR-Tregs stellen in unseren Augen eine hervorragende Möglichkeit zur lokalen Toleranzinduktion dar und ihr Potential wird derzeit von uns im Rahmen von Allo-, Xenotransplantation und Autoimmunität getestet. Da eine japanische Arbeitsgruppe vor kurzem erstmalig in Patienten nach Lebertransplantation zeigen konnte, dass eine frühes Weaning der Immunsuppression nach Zelltherapie möglich ist(ToDo et al., 2016), könnte die Entwicklung der CAR-spezifischen Tregs ein bedeutender Schritt auf dem Weg zu einer Toleranz nach Organtransplantation sein.

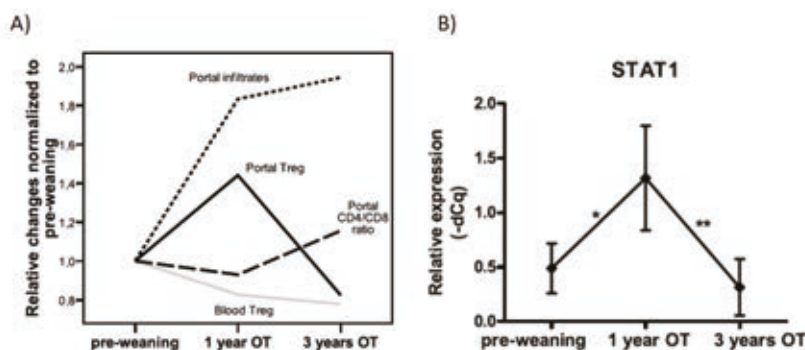


Abb. 3: Tregs kontrollieren initial die operationale Toleranz nach Lebertransplantation. In Patienten, welche komplett von der Immunsuppression nach Lebertransplantation geweant wurden, zeigen sich insbesondere nach einem Jahr Immunitätsinfiltrate, welche von Tregs dominiert werden (A). Parallel dazu zeigt sich eine Aktivierung von Inflammationsmarkern hier am Beispiel von STAT1 in der qPCR.

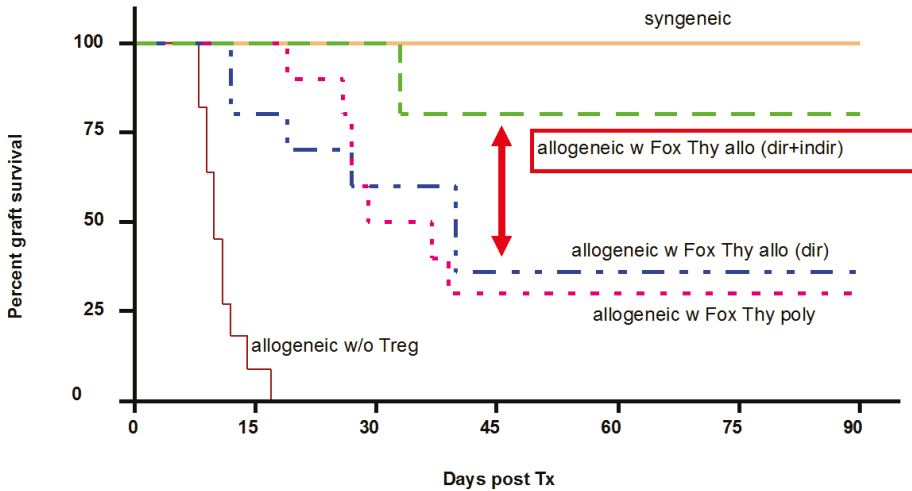


Abb. 4: Donor-spezifische Tregs können Toleranz erzeugen. Im immunogenen C57BL/6 auf BALB/c Hauttransplantationsmodell ist der alleinige Transfer von Tregs, welche das Transplantat direkt und indirekt erkennen können, ausreichend um eine dauerhafte Toleranz zu erzeugen.

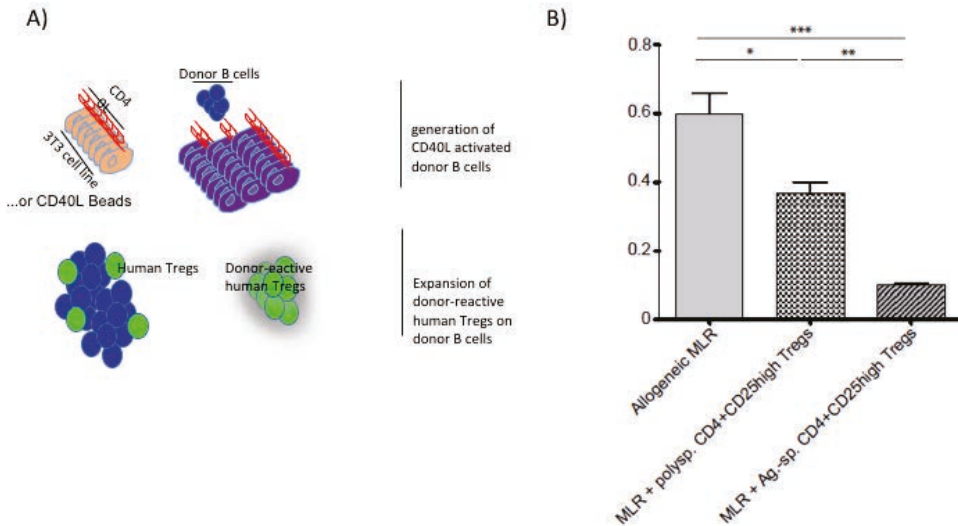


Abb. 5: Donor-spezifische B Zellblasten zur Herstellung donorspezifischer Tregs. Nach Stimulation mit CD40L können B Zellblasten des Spenders antigenspezifische Tregs des Empfängers expandieren. Diese sind deutlich potenter als derzeit verwendete polyspezifische Tregs in der Inhibition von Alloimmunantworten.

■ Projektleitung: Jaeckel, Elmar (Dr.)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

CEGICLIN (Centre for Gastrointestinal Clinical Studies)

■ Projektleitung: Bachmann, Oliver (PD Dr.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), München, Autenrieth, Ingo (Prof. Dr.), Tübingen, Gerhard, Markus (Prof. Dr.), München; Förderung: BMBF/DZIF, TTU „Gastrointestinale Infektionen“

SPECTRUM Study - Interdependence of gut microbiota, risk factors and biomarkers in C. difficile-associated diarrhea (CDAD)

■ Projektleitung: Bachmann, Oliver (PD Dr.), Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.); Förderung: BMBF/DZIF, TTU „Gastrointestinale Infektionen“

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

Identifizierung von Mechanismen der Therapieresistenz beim HCC

■ Projektleitung: Bantel, Heike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schulze-Osthoff, K. (Prof. Dr.), Interfaculty Institute of Biochemistry, University of Tübingen; Förderung: Deutsche Krebshilfe; Förderkennzeichen No.111929

Rolle der TNFR1-Inhibition bei NAFLD

■ Projektleitung: Bantel, Heike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Pfizenmaier, K. (Prof. Dr.), Institute of Cell Biology and Immunology, University of Stuttgart; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft; Förderkennzeichen BA 2092/11-1

Chinesisch-Deutsche Kooperationsgruppe: Acute on chronic liver failure: molecular mechanisms of liver cell death and regeneration

■ Projektleitung: Dooley, Steven (Prof. Dr.), University of Heidelberg; Hai Li (Dr.), Shanghai Jiaotong University; Kooperationspartner: Bantel, H. (Prof. Dr.), Dept. of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, MHH; Förderung: Chinesisch Deutsches Zentrum für Wissenschaftsförderung; Förderkennzeichen GZ 1263

HBV Cure: Immune monitoring of HBV patients

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.), Bantel, Heike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: DZIF Partner Univ. München, Hamburg, Heidelberg, Giessen, Freiburg; Förderung: DZIF; Förderkennzeichen: 101-4-8-05.806

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.); 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.), 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 DFG, Exzellenzcluster REBIRTH, Förderkennzeichen EXC 62/3

MicroRNAs in der Leberregeneration

■ Projektleitung: Sharma, Amar (PhD); Kooperationspartner: Cantz, Tobias (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover; Ott, Michael (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover; Thum, Thomas (Prof. Dr., 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 DFG, Exzellenzcluster REBIRTH, Förderkennzeichen EXC 62/3 sowie Sachbeihilfe SH 640/1-2

Hepatobiliäre Regeneration

■ Projektleitung: Cantz, Tobias (Prof. Dr.), Vogel, Arndt (Prof. Dr.); 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 DFG, Exzellenzcluster REBIRTH, Förderkennzeichen EXC 62/3

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

■ Projektleitung: Cantz, Tobias (Prof. Dr.), 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

ELSA: HumArGam: Humane artifizielle Gameten. Erzeugung und genetische Veränderung von aus humanen pluripotenten Stammzellen differenzierten Gameten und ihre ethische und rechtliche Bedeutung - TP 3 Biologie

■ Projektleitung: Cantz, Tobias (Prof. Dr.); 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 01GP1604C

ELSA: REALiGN-HD: Ethische und rechtliche Konzepte für die Anwendung neuer Techniken einer präzisen Genomeditierung bei hereditären Erkrankungen - TP 3: Biomedizinische Aspekte und Gedankenexperimente

■ Projektleitung: Cantz, Tobias (Prof. Dr.); 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 01GP1616C

W2-Professur für Infektiologie mit Schwerpunkt Hepatologie

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Förderkennzeichen: 8001705702

HBV Cure: Immune monitoring of HBV patients

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Bantel, Heike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: DZIF Partner; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF); Förderkennzeichen: 8027805806

TTU 05.802 „Establishment of biomarkers for achieving clinical cure of chronic hepatitis CB: HBsAg/anti HBs seroconversion“

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. 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), Förderkennzeichen: 80001013

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 (Prof. Dr.), Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), (SFB 900/2)

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

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

Quantitatives HBsAg im natürlichen Verlauf der chronischen Hepatitis B

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

Speciality Lab Services - CW90498 (HBs proteins)

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

Einfluss von Checkpoint-Inhibitoren auf virus-spezifische T- Zellrezeptorrepertoires

■ Projektleitung: Kraft, Anke (Dr.); Kooperationspartner: Cornberg, Markus (Dr.); Förderung: DFG Einzelantrag

Graft-specific tolerance after transplantation

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

Identification, isolation and molecular characterization of immunomodulatory cells

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

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

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

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

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

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

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

Immunologische Untersuchungen zur Pathogenese und Pathophysiologie der Autoimmunhepatitis

■ Projektleitung: Hardtke-Wolenski, Matthias (PD Dr.); Förderung: DFG, HA 6880/2-1

Clinical characterization, immunophenotyping and molecular microscopy of late subclinical rejection in human liver allografts

■ Projektleitung: Taubert, Richard (Dr.); Kooperationspartner: Jaeckel, Elmar (Dr.); Förderung: Junge Akademie, MHH

Immunmonitoring der pädiatrischen Autoimmunhepatitis

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

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

■ Projektleitung: Lee, Young Seon (Dr.); Kooperationspartner: Jaeckel, Elmar (Dr.); Förderung: Junge Akademie, MHH

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)

Untersuchungen zum Einfluss des Tumormikromilieus im Rahmen neoadjuvanter Therapien mit Gemcitabine und onkolytischen Viren bei resezierbaren transgenen hepatobiliären Tumoren

■ Projektleitung: Gürlevik, Engin (Dr.), Florian Kühnel (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), ‚Eigene Stelle/Engin Gürlevik‘, Förderkennzeichen GÜ 1508/1-1

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 Tumormutanom-spezifischer T-Zell Immunantworten

■ Projektleitung: Woller, Norman (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), ‚Eigene Stelle-Fortsetzungsantrag‘, Förderkennzeichen WO 1933/1-2

Effects of anti-inflammatory treatment on inflammation and epithelial transport function in chronic murine intestinal inflammation

■ Projektleitung: Lenzen, Henrike (Dr.); Kooperationspartner: Jörns, Anne (Prof. Dr.), Klinische Biochemie; Seidler, Ursula (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie Hepatologie und Endokrinologie; Förderung: Ellen-Schmidt-Habilitationsförderung, HiLF, MHH

Microbiota and its role in ischemic type biliary lesion (ITBL) in patients after liver transplantation

■ Projektleitung: Lenzen, Henrike (Dr.); Heidrich, Benjamin (Dr.); Solbach, Philipp (Dr.); Kooperationspartner: Vondran, Florian (Dr.), Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie; Pieper, Dietmar (Prof. Dr.), Helmholtz

Zentrum für Infektionsforschung (Mikrobielle Interaktionen und Prozesse); Förderung: IBF-Tx Projekt CORE_8/SU-F07

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

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

Origin and function of cancer-associated fibroblasts in liver metastasis

■ Projektleitung: Mederacke, Ingmar (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, ME3723/2-1

In vivo tissue engineering of patient specific chimeric liver tissue for whole organ transplantation.

■ Projektleitung: Ott, Michael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Niemann, Heiner (Prof. Dr.), FAL Mariensee; Förderung: Koselleck-Projekt, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen Ot 131/7-1

Gentherapie angeborener metabolischer Lebererkrankungen durch gezielte Genmodifikation

■ Projektleitung: Ott, Michael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Charpentier, Emanuelle (Prof. Dr.), Max-Planck Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Berlin; Förderung: DFG, Förderkennzeichen OT 131/6-101

Analyse von microRNAs als therapeutische Zielstrukturen beim hepatozellulärem Karzinom

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

DFG, Exzellenzcluster REBIRTH-2 RG, Unit 3.5: "Hepatic cell transplantation and genetic modification"

■ Projektleitung: Ott, Michael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Zahlreiche „DFG, Exzellenzcluster REBIRTH“-Gruppen; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Exzellenzförderung

DFG, Exzellenzcluster REBIRTH-2 RG, Unit 9.1: "Large Animal Models"

■ Projektleitung: Ott, Michael (Prof. Dr.); Niemann, Heiner (Prof. Dr.), Cantz Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Zahlreiche „DFG, Exzellenzcluster REBIRTH“-Gruppen; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Exzellenzförderung

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

Vergleich verschiedener quantitativer elastographischer Verfahren bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen

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

Quantitative Analyse der Echokonstrastsonographie - Bolus vs Perfusor-Prinzip

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

Evaluation und Entwicklung alternativer/additiver Verfahren zur quantitativen eindimensionalen dynamischen transienten Elastographie

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

Prognostische Bedeutung der quantitativen eindimensionalen dynamischen transienten Elastographie (ARFI) nach Lebertransplantation

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (PD Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.);

Rolle der quantitativen Elastographie zur Beurteilung des Therapieansprechens, Relapse und Prognose bei Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (PD Dr.);

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

Polycystic Liver Disease Network An international cohort study on the progression of polycystic liver disease

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (PD Dr.), Aerts, Rene van (Dr.), Drenth, Jost (Prof. Dr.), Frederik Nevens (Prof. Dr.), Vicente E. Torres (Prof. Dr.), Albert C.M. Ong (Prof. Dr.) Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Medical Centre, P.O. Box 9101, 6500 HB Nijmegen, Niederlande;

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

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (PD Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.);

Functional Evaluation and Therapeutic Implications of Frequently Mutated Epigenetic Regulators in Cholangiocarcinoma

■ Projektleitung: Saborowski, Anna (Dr.); Kooperationspartner: Kessel, M. (Prof. Dr.); Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen; Zuber, Johannes (Dr.), IMP Wien; Förderung: Else Kröner-Fresenius Stiftung, 2015_A225

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

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

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

Die Bedeutung der lipid raft Mikrodomänen in der PDZ-Adaptorprotein-vermittelten Regulation der Na⁺/H⁺ Austauscher Isoform NHE3

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Kennzeichen SE460/21-1

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

Implementierung eines Ernährungsmanagements sowie konsequente Codierung der Mangelernährung in der MHH in einem Pilotprojekt mit der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

■ Projektleitung: Schneider, Andrea (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.); Kooperationspartner: Klinik Kinderchirurgie, Dingemann, Jens (PD Dr.); Förderung: Firma Braun

Transition von Patienten mit Ösophagusatresie oder anorektaler Fehlbildung

■ Projektleitung: Schneider, Andrea (Dr.); Kooperationspartner: Dingemann, Jens (PD Dr.), Klinik Kinderchirurgie; Förderung: Firma Braun

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)

Molekulare Mikroskopie von humanen Lebertransplantaten

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

Nicht invasive Diagnostik und Vorhersage des Therapieansprechens der Autoimmunhepatitis

■ Projektleitung: Taubert, Richard (Dr.), Jaeckel, Elmar (Dr.), Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Else-Kröner-Fresenius-Stiftung im Rahmen des klinischen StrucMed-Programms

Teilprojekt B2: Immunological and viral determinants of graft hepatitis C after liver transplantation in the context of novel antiviral therapies

■ Projektleitung: Ciesek, Sandra (PD Dr.), von Hahn, Thomas (Prof. Dr.), Wedemeyer, Heiner (Prof. 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

Novel therapeutic strategies for functional cure of Hepatitis D Virus infection; Subproject (WP4): Mechanisms of immune control in HDV infection

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), TTU/ TI Hepatitis; TTU 05.807

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: Manns, Michael (Prof. Dr. med), Klempnauer, Jürgen (Prof. Dr. med), Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Ciesek, Sandra (Prof. Dr. med.), von Hahn, Thomas (Prof. Dr. med); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung- Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation

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

■ Projektleitung: 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 Arzneimittel GmbH & Co. KG

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

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

Evaluation of low HCV viremia during IFN-free antiviral therapy of chronic hepatitis

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Maasoumy, Benjamin (Dr.); Förderung: Abbott Arzneimittel GmbH Molecular

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

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

PBMC Platine Network

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

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

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

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

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

Untersuchung von rekombinanten replikationsdefizienten LCMV Vektoren in der Tumorthherapie

■ 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, Zender, Lars (Prof. Dr.), Leiter der Sektion für Translationale Gastrointestinale Onkologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, 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, Geffers, Robert (Dr. rer. nat.), Leiter der AG „Genomanalytik“, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; 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 (Univ.-Prof. Dr.), Lehr- und Forschungsgebiet Onkologische Pathologie Leitung - AG Oncological Hepatopathology, Institut für Pathologie, Uniklinik RWTH Aachen, 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, Hannover; Förderung: Nachwuchsprogramm Junge Akademie, MHH

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

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

Investigation of therapy-induced senescence and concomitant immune response in metastatic liver cancer

■ Projektleitung: Yeysa, Tetyana (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Vondran, Florian (PD, Dr.), Allgemein-, Viszeral und Transplantationschirurgie, MHH, 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, Jeron, Andreas (Dr. rer. nat.), Institut für medizinische Mikrobiologie, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg und AG „Immunregulation“, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Gereke, Marcus (Dr. rer. nat.), AG „Immunregulation“, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Zender, Lars (Prof. Dr.), Leiter der Sektion für Translationale Gastrointestinale Onkologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, Longerich, Thomas (Prof. Dr. med.), Lehr- und Forschungsgebiet Onkologische Pathologie Leitung - AG Oncological Hepatopathology, Institut für Pathologie, Uniklinik RWTH Aachen, Hori, Shohei (Ph.D.), Team Leader, Laboratory for Immune Homeostasis, RCAI, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences (RCAI-IMS), Japan, Guzman, Carlos A. (Prof. Dr.), Leiter der Abteilung Vakzinologie und angewandte Mikrobiologie, HZI, Braunschweig; Förderung: Fritz Thyssen Stiftung, Ref. 10.16.1.031MN

HepNet Study-House

■ Projektleitung: Hardtke, Svenja (Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.) Kooperationspartner: Deutsche Leberstiftung; Förderung: DZIF TTU Hepatitis Projekt 05.701 ; Förderkennzeichen 8042705701

HIDIT-2: A multicenter randomised study comparing the efficacy of pegylated interferon-alfa-2a plus placebo vs. pegylated interferon-alfa-2a plus tenofovir for the treatment of chronic delta hepatitis – The Hep-Net International Delta Hepatitis Interventional Trial II

■ Projektleitung: Manns, Michael P. (Prof. Dr.), Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hardtke, Svenja (Dr.) HepNet Study-House der Deutschen Leberstiftung; Förderung: Roche Pharma AG, Gilead Science; DZIF TTU Hepatitis Projekt 05.701

aHCV 4- Study: Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination – The HepNet Acute IV Study;

■ Projektleitung: Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: HepNet Study-House der Deutschen Leberstiftung; Förderung: Gilead Science; DZIF TTU Hepatitis Projekt 05.701

Originalpublikationen

Atreya R, Bloom S, Scaldaferrri F, Gerardi V, Admyre C, Karlsson A, Knittel T, Kowalski J, Lukas M, Löfberg R, Nancey S, Petryka R, Rydzewska G, Schnabel R, Seidler U, Neurath MF, Hawkey C. Clinical Effects of a Topically Applied Toll-like Receptor 9 Agonist in Active Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2016;10(11):1294-1302

Attia D, Bantel H, Lenzen H, Manns MP, Gebel MJ, Potthoff A. Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse elastography in overweight and obese patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(4):366-379

Bauer TM, Schuler M, Berardi R, Lim WT, Van Geel R, De Jonge M, Azaro A, Gottfried M, Han JY, Lee DH, Wollner M, Hong D, Vogel A, Delmonte A, Krohn A, Zhang Y, Squires M, Giovannini M, Akimov M, Kim DW. MINI01.03: Phase (Ph) I Study of the Safety and Efficacy of the cMET Inhibitor Capmatinib (INC280) in Patients with Advanced cMET+ NSCLC: Topic: Medical Oncology. *J Thorac Oncol* 2016;11(11S):S257-S258

Baumann AK, Schlue J, Noyan F, Hardtke-Wolenski M, Lehner F, Barg-Hock H, Klempnauer J, Manns MP, Taubert R, Jaeckel E. Preferential accumulation of T helper cells but not cytotoxic T cells characterizes benign subclinical rejection of human liver allografts. *Liver Transpl* 2016;22(7):943-955

Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, Stallmach A, Schreiber S, Vedolizumab Germany Consortium. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice—a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(10):1090-1102

Becker H, Stahmeyer JT, Manns MP, Krauth C, Cornberg M. Veränderungen der Laboranforderungen zur Diagnostik von Virushepatitiden unter Fortentwicklung von Leitlinien. *Z Gastroenterol* 2017;55(1):32-38

Behrends M, Stiller G, Dudzinska A, Schneidewind S. Various Cinematic Forms of Educational Videos About the Physical Examination - Are There Differences in the Evaluation by Medical Students? *Stud Health Technol Inform* 2016;226:97-100

Behrendt P, Bremer B, Todt D, Brown RJ, Heim A, Manns MP, Steinmann E, Wedemeyer H. Hepatitis E Virus (HEV) ORF2 Antigen Levels Differentiate Between Acute and Chronic HEV Infection. *J Infect Dis* 2016;214(3):361-368

Behrendt P, Lüth S, Dammermann W, Drave S, Brown RJ, Todt D, Schnoor U, Steinmann E, Wedemeyer H, Pischke S, Iking-Konert C. Exacerbation of hepatitis E virus infection during anti-TNFalpha treatment. *Joint Bone Spine* 2016;DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.09.017

Berhane S, Toyoda H, Tada T, Kumada T, Kagebayashi C, Satomura S, Schweitzer N, Vogel A, Manns MP, Benckert J, Berg T, Ebker M, Best J, Dechêne A, Gerken G, Schlaak JF, Weinmann A, Wörns MA, Galle P, Yeo W, Mo F, Chan SL, Reeves H, Cox T, Johnson P. Role of the GALAD and BALAD-2 Serologic Models in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma and Prediction of Survival in Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(6):875-886.e6

Bhardwaj S, Ahmad F, Wedemeyer H, Cornberg M, Schulze Zur Wiesch J, van Lunzen J, Sarin SK, Schmidt RE, Meyer-Olson D. Increased CD56(bright) NK cells in HIV-HCV co-infection and HCV mono-infection are associated with distinctive alterations of their phenotype. *Virology* 2016;13:67

Blake SJ, Stannard K, Liu J, Allen S, Yong MC, Mittal D, Aguilera AR, Miles JJ, Lutzky VP, de Andrade LF, Martinet L, Colonna M, Takeda K, Kühnel F, Gurlevik E, Bernhardt G, Teng MW, Smyth MJ. Suppression of Metastases Using a New Lymphocyte Checkpoint Target for Cancer Immunotherapy. *Cancer Discov* 2016;6(4):446-459

Bock B, Hasdemir D, Wandrer F, Rodt T, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bantel H. Serum cell death biomarker mirrors liver cancer regression after transarterial chemoembolisation. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(7):747-754

Boggs K, Venkatesan N, Mederacke I, Komatsu Y, Stice S, Schwabe RF, Mistretta CM, Mishina Y, Liu HX. Contribution of Underlying Connective Tissue Cells to Taste Buds in Mouse Tongue and Soft Palate. *PLoS One* 2016;11(1):e0146475

Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, Lehr T, Lempp FA, Wedemeyer H, Haag M, Schwab M, Haefeli WE, Blank A, Urban S. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/Ila study. *J Hepatol* 2016;65(3):490-498

Brouwer WP, Chan HL, Brunetto MR, Martinot-Peignoux M, Arends P, Cornberg M, Cherubini B, Thompson AJ, Liaw YF, Marcellin P, Janssen HL, Hansen BE, Good Practice in using HBsAg in Chronic Hepatitis B Study Group (GPS-CHB Study Group). Repeated Measurements of Hepatitis B Surface Antigen Identify Carriers of Inactive HBV During Long-term Follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(10):1481-1489.e5

Ciesek S, Proske V, Otto B, Pischke S, Costa R, Lüthgehetmann M, Polywka S, Klempnauer J, Nashan B, Manns MP, von Hahn T, Lohse AW, Wedemeyer H, Mix H, Sterneck M. Efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of patients with hepatitis C virus re-infection after liver transplantation. *Transpl Infect Dis* 2016;18(3):326-332

Cloherly G, Chevaliez S, Sarrazin C, Herman C, Holzmayer V, Dawson G, Maasoumy B, Vermehren J, Wedemeyer H, Feld

- JJ, Pawlowsky JM. Hepatitis C RNA assay differences in results: Potential implications for shortened therapy and determination of Sustained Virologic Response. *Sci Rep* 2016;6:35410
- Collepriest BJ, Burke ZD, Griffiths LP, Chen Y, Yu WY, Jover R, Bock M, Biddlestone L, Quinlan JM, Ward SG, Mark Farrant J, Slack JM, Tosh D. Hnf4alpha is a key gene that can generate columnar metaplasia in oesophageal epithelium. *Differentiation* 2016;93:39-49
- Dauch D, Rudalska R, Cossa G, Nault JC, Kang TW, Wuestefeld T, Hohmeyer A, Imbeaud S, Yevsa T, Hoenicke L, Pantsar T, Bozko P, Malek NP, Longerich T, Laufer S, Poso A, Zucman-Rossi J, Eilers M, Zender L. A MYC-aurora kinase A protein complex represents an actionable drug target in p53-altered liver cancer. *Nat Med* 2016;22(7):744-753
- Deterding K, Spinner CD, Schott E, Welzel TM, Gerken G, Klinker H, Spengler U, Wiegand J, Zur Wiesch JS, Pathil A, Cornberg M, Umgelter A, Zöllner C, Zeuzem S, Papkalla A, Weber K, Hardtke S, von der Leyen H, Koch A, von Witzendorff D, Manns MP, Wedemeyer H, HepNet Acute HCV IV Study Group. Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis* 2017;17(2):215-222
- Dietrich CF, Sahai AV, D'Onofrio M, Will U, Arcidiacono PG, Petrone MC, Hocke M, Braden B, Burmester E, Möller K, Saftoiu A, Ignee A, Cui XW, Iordache S, Potthoff A, Iglesias-Garcia J, Fusaroli P, Dong Y, Jenssen C. Differential diagnosis of small solid pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2016;84(6):933-940
- Drave SA, Debing Y, Walter S, Todt D, Engelmann M, Friesland M, Wedemeyer H, Neyts J, Behrendt P, Steinmann E. Extra-hepatic replication and infection of hepatitis E virus in neuronal-derived cells. *J Viral Hepat* 2016;23(7):512-521
- Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, Rahma O, Wedemeyer H, Pratt D, Davis JL, Hughes MS, Heller T, ElGindi M, Uppala A, Korangy F, Kleiner DE, Figg WD, Venzon D, Steinberg SM, Venkatesan AM, Krishnasamy V, Abi-Jaoudeh N, Levy E, Wood BJ, Greten TF. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017;66(3):545-551
- Eggenschwiler R, Moslem M, Fraguas MS, Galla M, Papp O, Naujock M, Fonfara I, Gensch I, Wähler A, Beh-Pajooh A, Mussolino C, Tauscher M, Steinemann D, Wegner F, Petri S, Schambach A, Charpentier E, Cathomen T, Cantz T. Improved bi-allelic modification of a transcriptionally silent locus in patient-derived iPSC by Cas9 nickase. *Sci Rep* 2016;6:38198
- Eggert T, Wolter K, Ji J, Ma C, Yevsa T, Klotz S, Medina-Echeverez J, Longerich T, Forgues M, Reisinger F, Heikenwalder M, Wang XW, Zender L, Greten TF. Distinct Functions of Senescence-Associated Immune Responses in Liver Tumor Surveillance and Tumor Progression. *Cancer Cell* 2016;30(4):533-547
- Emmanouilidis N, Peters R, Ringe BP, Güner Z, Ramackers W, Bektas H, Lehner F, Manns M, Klempnauer J, Schrem H. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Single Center Resume Overlooking Four Decades of Experience. *J Transplant* 2016;2016:7895956
- Endig J, Buitrago-Molina LE, Marhenke S, Reisinger F, Saborowski A, Schütt J, Limbourg F, Könecke C, Schreder A, Michael A, Misslitz AC, Healy ME, Geffers R, Clavel T, Haller D, Unger K, Finegold M, Weber A, Manns MP, Longerich T, Heikenwälder M, Vogel A. Dual Role of the Adaptive Immune System in Liver Injury and Hepatocellular Carcinoma Development. *Cancer Cell* 2016;30(2):308-323
- Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johans J, Gao LL, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel JF, Tulassay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV Jr, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P, UNIFI-IM-UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016;375(20):1946-1960
- Feld JJ, Maan R, Zeuzem S, Kuo A, Nelson DR, Di Bisceglie AM, Manns MP, Sherman K, Frazier LM, Sterling R, Mailliard M, Schmidt M, Akushevich L, Vainorius M, Fried MW. Effectiveness and Safety of Sofosbuvir-Based Regimens for Chronic HCV Genotype 3 Infection: Results of the HCV-TARGET Study. *Clin Infect Dis* 2016;63(6):776-783
- Flanagan L, Meyer M, Fay J, Curry S, Bacon O, Duesmann H, John K, Boland KC, McNamara DA, Kay EW, Bantel H, Schulze-Bergkamen H, Prehn JH. Low levels of Caspase-3 predict favourable response to 5FU-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: Caspase-3 inhibition as a therapeutic approach. *Cell Death Dis* 2016;7:e2087
- Folprecht G, Pericay C, Saunders MP, Thomas A, Lopez Lopez R, Roh JK, Chistyakov V, Höhler T, Kim JS, Hofheinz RD, Ackland SP, Swinson D, Kopp M, Udovitsa D, Hall M, Iveson T, Vogel A, Zalberg JR. Oxaliplatin and 5-FU/folinic acid (modified FOLFOX6) with or without aflibercept in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the AFFIRM study. *Ann Oncol* 2016;27(7):1273-1279
- Fraguas MS, Eggenschwiler R, Hoepfner J, Schiavinato JL, Haddad R, Oliveira LH, Araujo AG, Zago MA, Panepucci RA, Cantz T. MicroRNA-29 impairs the early phase of reprogramming process by targeting active DNA demethylation enzymes and Wnt signaling. *Stem Cell Res* 2016;19:21-30
- Franz J, Brinkmann BF, König M, Hüve J, Stock C, Ebnet K, Riethmüller C. Nanoscale Imaging Reveals a Tetraspanin-CD9 Coordinated Elevation of Endothelial ICAM-1 Clusters. *PLoS One* 2016;11(1):e0146598
- Girke J, Seipt C, Markowski A, Luettig B, Schettler A, Momma M, Schneider AS. Quality of Life and Nutrition Condition of Patients Improve Under Home Parenteral Nutrition: An Exploratory Study. *Nutr Clin Pract* 2016;31(5):659-665
- Gisa A, Suneetha PV, Behrendt P, Pischke S, Bremer B, Falk CS, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H, Kraft AR. Cross-genotype-specific T-cell responses in acute hepatitis E virus (HEV) infection. *J Viral Hepat* 2016;23(4):305-315

- Gürlevik E, Fleischmann-Mundt B, Brooks J, Demir IE, Steiger K, Ribback S, Yevsa T, Woller N, Kloos A, Ostroumov D, Armbricht N, Manns MP, Dombrowski F, Saborowski M, Kleine M, Wirth TC, Oettle H, Ceyhan GO, Esposito I, Calvisi DF, Kubicka S, Kühnel F. Administration of Gemcitabine After Pancreatic Tumor Resection in Mice Induces an Antitumor Immune Response Mediated by Natural Killer Cells. *Gastroenterology* 2016;151(2):338-350.e7
- Hagel S, Fischer A, Ehlermann P, Frank T, Tueffers K, Sturm A, Link A, Demir M, Siebenhaar A, Storr M, Glueck T, Siegel E, Solbach P, Goeser F, Koelbel CB, Lohse A, Luebbert C, Kandzi U, Maier M, Schuerle S, Lerch MM, Tacke D, Cornely OA, Stallmach A, Vehrenschild M, German Clinical Microbiome Study Group (GCMMSG). Fecal Microbiota Transplant in Patients With Recurrent *Clostridium Difficile* Infection. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113(35-36):583-589
- Hampel A, Solbach P, Cornberg M, Schmidt RE, Behrens GM, Jablonka A. Aktuelle Seroprävalenz, Impfstatus und prädiktiver Wert der Leberenzyme für Hepatitis B bei Flüchtlingen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 2016;59(5):578-583
- Hardtke-Wolenski M, Dywicki J, Fischer K, Hapke M, Sievers M, Schlue J, Anderson MS, Taubert R, Noyan F, Manns MP, Jäckel E. The influence of genetic predisposition and autoimmune hepatitis inducing antigens in disease development. *J Autoimmun* 2017;78:39-45
- Heidrich B, Steinmann E, Plumeier I, Kirschner J, Sollik L, Ziegert S, Engelmann M, Lehmann P, Manns MP, Pieper DH, Wedemeyer H. Frequent detection of HCV RNA and HCVcoreAg in stool of patients with chronic hepatitis C. *J Clin Virol* 2016;80:1-7
- Hengst J, Strunz B, Deterding K, Ljunggren HG, Leeansyah E, Manns MP, Cornberg M, Sandberg JK, Wedemeyer H, Björkstam NK. Nonreversible MAIT cell-dysfunction in chronic hepatitis C virus infection despite successful interferon-free therapy. *Eur J Immunol* 2016;46(9):2204-2210
- 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, Shin HO, Kaercher D, Hasdemir D, Murray T, Kaireit T, Lutat C, Vogel A, Meyer BC, Wacker FK, Rodt T. Parametric response mapping of contrast-enhanced biphasic CT for evaluating tumour viability of hepatocellular carcinoma after TACE. *Eur Radiol* 2016;26(10):3447-3455
- Hoepfner J, Kleinsorge M, Papp O, Ackermann M, Alfken S, Rinas U, Solodenko W, Kirschning A, Sgodda M, Cantz T. Biphasic modulation of Wnt signaling supports efficient foregut endoderm formation from human pluripotent stem cells. *Cell Biol Int* 2016;40(5):534-548
- Höner Zu Siederdisen C, Rinker F, Maasoumy B, Wiegand SB, Filmann N, Falk CS, Deterding K, Port K, Mix C, Manns MP, Herrmann E, Wedemeyer H, Kraft AR, Cornberg M. Viral and Host Responses After Stopping Long-term Nucleos(t)ide Analogue Therapy in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *J Infect Dis* 2016;214(10):1492-1497
- Hübner J, Hoseini SS, Suerth JD, Hoffmann D, Maluski M, Herbst J, Maul H, Ghosh A, Eiz-Vesper B, Yuan Q, Ott M, Heuser M, Schambach A, Sauer MG. Generation of Genetically Engineered Precursor T-Cells From Human Umbilical Cord Blood Using an Optimized Alpharetroviral Vector Platform. *Mol Ther* 2016;24(7):1216-1226
- Jablonka A, Solbach P, Happle C, Hampel A, Schmidt RE, Behrens GM. Hohe Hepatitis-A-Immunitätsrate bei Flüchtlingen in Deutschland. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2016;DOI: 10.1007/s00063-016-0203-7
- Jablonka A, Solbach P, Happle C, Hampel A, Schmidt RE, Behrens GM. Hohe Hepatitis-A-Immunitätsrate bei Flüchtlingen in Deutschland. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2016;DOI: 10.1007/s00063-016-0203-7
- Jablonka A, Solbach P, Nothdorft S, Hampel A, Schmidt RE, Behrens GM. Niedrige Seroprävalenz von Syphilis und HIV bei Flüchtlingen in Deutschland im Jahr 2015. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(14):e128-32
- Jablonka A, Solbach P, Nothdorft S, Hampel A, Schmidt RE, Behrens GM. Niedrige Seroprävalenz von Syphilis und HIV bei Flüchtlingen in Deutschland im Jahr 2015. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(14):e128-32
- Jablonka A, Solbach P, Ringe B, Schleenvoigt BT, Dopfer C, Hampel A, Schmidt RE, Behrens GMN. Niedrige Seroprävalenz von Hepatitis C bei Flüchtlingen in Deutschland im Jahr 2015. *Notfall Rettungsmed* 2017;20(1):1-5
- Jakobs P, Schulz P, Ortman C, Schürmann S, Exner S, Reboldido-Rios R, Dreier R, Seidler DG, Grobe K. Bridging the gap: heparan sulfate and Scube2 assemble Sonic hedgehog release complexes at the surface of producing cells. *Sci Rep* 2016;6:26435
- Ji SG, Juran BD, Mucha S, Folseraas T, Jostins L, Melum E, Kumasaoka N, Atkinson EJ, Schlicht EM, Liu JZ, Shah T, Gutierrez-Achury J, Boberg KM, Bergquist A, Vermeire S, Eksteen B, Durie PR, Farkkila M, Müller T, Schramm C, Sterneck M, Weismüller TJ, Gotthardt DN, Ellinghaus D, Braun F, Teufel A, Laudes M, Lieb W, Jacobs G, Beuers U, Weersma RK, Wijmenga C, Marschall HU, Milkiewicz P, Pares A, Kontula K, Chazouillères O, Invernizzi P, Goode E, Spiess K, Moore C, Sambrook J, Ouwehand WH, Roberts DJ, Danesh J, Floreani A, Gulamhusein AF, Eaton JE, Schreiber S, Coltescu C, Bowls CL, Luketic VA, Odin JA, Chopra KB, Kowdley KV, Chalasani N, Manns MP, Srivastava B, Mells G, Sandford RN, Alexander G, Gaffney DJ, Chapman RW, Hirschfield GM, de Andrade M, UK-PSC Consortium, International IBD Genetics Consortium, International PSC Study Group, Rushbrook SM, Franke A, Karlsen TH, Lazaridis KN, Anderson CA. Genome-wide association study of primary sclerosing cholangitis identifies new risk loci and quantifies the genetic relationship with inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2017;49(2):269-273
- Jüngst C, Gräber S, Klahn D, Wedemeyer H, Lammert F. Häufigkeit und Risikofaktoren medikamentös-toxischer Leberschäden:

eine umfragebasierte Studie in Apotheken. *Z Gastroenterol* 2016;54(2):131-138

Kirstein MM, Schweitzer N, Ay N, Boeck C, Lappas K, Hinrichs JB, Voigtländer T, Wacker F, Manns MP, Rodt T, Vogel A. Experience from a real-life cohort: outcome of 606 patients with hepatocellular carcinoma following transarterial chemoembolization. *Scand J Gastroenterol* 2017;52(1):116-124

Kirstein MM, Schweitzer N, Ay N, Boeck C, Lappas K, Hinrichs JB, Voigtländer T, Wacker F, Manns MP, Rodt T, Vogel A. Experience from a real-life cohort: outcome of 606 patients with hepatocellular carcinoma following transarterial chemoembolization. *Scand J Gastroenterol* 2017;52(1):116-124

Knocke S, Fleischmann-Mundt B, Saborowski M, Manns MP, Kühnel F, Wirth TC, Woller N. Tailored Tumor Immunogenicity Reveals Regulation of CD4 and CD8 T Cell Responses against Cancer. *Cell Rep* 2016;17(9):2234-2246

Krawczyk M, Rau M, Schattenberg JM, Bantel H, Pathil A, Demir M, Kluwe J, Boettler T, Lammert F, Geier A, NAFLD Clinical Study Group. Combined effects of the PNPLA3 rs738409, TM6SF2 rs58542926, and MBOAT7 rs641738 variants on NAFLD severity: a multicenter biopsy-based study. *J Lipid Res* 2017;58(1):247-255

Lankisch TO. Schwere oder nicht so schwere akute Pankreatitis: Ist der erste Eindruck entscheidend? *Z Gastroenterol* 2016;54(3):257-258

Lauermann 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

Lim KT, Lee SC, Gao Y, Kim KP, Song G, An SY, Adachi K, Jang YJ, Kim J, Oh KJ, Kwak TH, Hwang SI, You JS, Ko K, Koo SH, Sharma AD, Kim JH, Hui L, Cantz T, Schöler HR, Han DW. Small Molecules Facilitate Single Factor-Mediated Hepatic Reprogramming. *Cell Rep* 2016;DOI: 10.1016/j.celrep.2016.03.071

Lunemann S, Martus G, Hölzemer A, Chapel A, Ziegler M, Körner C, Garcia Beltran W, Carrington M, Wedemeyer H, Altfeld M. Sequence variations in HCV core-derived epitopes alter binding of KIR2DL3 to HLA-C *03:04 and modulate NK cell function. *J Hepatol* 2016;65(2):252-258

Lutterkort GL, Wranke A, Yurdaydin C, Budde E, Westphal M, Lichtenhagen R, Stift J, Bremer B, Hardtke S, Keskin O, Idilman R, Koch A, Manns MP, Dienes HP, Wedemeyer H, Heidrich B. Non-Invasive Fibrosis Score for Hepatitis Delta. *Liver Int* 2017;37(2):196-204

Maan R, van Tilborg M, Deterding K, Ramiji A, van der Meer AJ, Wong F, Fung S, Sherman M, Manns MP, Cornberg M, Hansen BE, Wedemeyer H, Janssen HL, de Knegt RJ, Feld JJ. Safety and Effectiveness of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment of Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(12):1821-1830.e6

Maan R, Zaim R, van der Meer AJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Manns MP, Zeuzem S, Hansen BE, Janssen H, Veldt BJ, de Knegt RJ, Uyl-de Groot CA. Real-world medical costs of antiviral therapy among patients with chronic HCV infection and advanced hepatic fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(11):1851-1859

Maasoumy B, Vermehren J, Welker MW, Bremer B, Perner D, Höner Zu Siederdisen C, Deterding K, Lehmann P, Cloherty G, Reinhardt B, Pawlotsky JM, Manns MP, Zeuzem S, Cornberg M, Wedemeyer H, Sarrazin C. Clinical value of on-treatment HCV RNA levels during different sofosbuvir-based antiviral regimens. *J Hepatol* 2016;65(3):473-482

Manns M. Behandlung der Virushepatitiden - Revolution in 50 Jahren. *Drug Res (Stuttg)* 2016;66(S 01):S13-S14

Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, Prieto M, Calleja JL, Peck-Radosavljevic M, Müllhaupt B, Agarwal K, Angus P, Yoshida EM, Colombo M, Rizzetto M, Dvory-Sobol H, Denning J, Arterburn S, Pang PS, Brainard D, McHutchison JG, Dufour JF, Van Vlierberghe H, van Hoek B, Fornis X, SOLAR-2 investigators. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16(6):685-697

Nalpas B, Ichaï P, Jamot L, Carbonell N, Rudler M, Mathurin P, Durand F, Gerken G, Manns M, Trautwein C, Larrey D, Radenne S, Duvoux C, Leroy V, Bernuau J, Favier J, Moniaux N, Bréchet C, Amouyal G, Amouyal P, Samuel D. A Proof of Concept, Phase II Randomized European Trial, on the Efficacy of ALF-5755, a Novel Extracellular Matrix-Targeted Antioxidant in Patients with Acute Liver Diseases. *PLoS One* 2016;11(3):e0150733

Niro GA, Smedile A, Fontana R, Olivero A, Ciancio A, Valvano MR, Pittaluga F, Coppola N, Wedemeyer H, Zachou K, Marrone A, Fasano M, Lotti G, Andreone P, Iacobellis A, Andriulli A, Rizzetto M. HBsAg kinetics in chronic hepatitis D during interferon therapy: on-treatment prediction of response. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(6):620-628

Noyan F, Zimmermann K, Hardtke-Wolenski M, Knoefel A, Schulte E, Geffers R, Hust M, Huehn J, Galla M, Morgan M, Jokuszies A, Manns MP, Jaeckel E. Prevention of allograft rejection by use of regulatory T cells with a MHC-specific chimeric antigen receptor. *Am J Transplant* 2016;DOI: 10.1111/ajt.14175

Piratvisuth T, Komolmit P, Chan HL, Tanwandee T, Sukeepaisarnjaroen W, Pessoa MG, Fassio E, Ono SK, Bessone F, Daruich J, Zeuzem S, Manns M, Uddin A, Dong Y, Trylesinski A. Efficacy of telbivudine with conditional tenofovir intensification in patients with chronic hepatitis B: results from the 2-year roadmap strategy. *Drugs Context* 2016;5:212294

Puttur F, Francozo M, Solmaz G, Bueno C, Lindenberg M, Gohmert M, Swallow M, Tufa D, Jacobs R, Lienenklaus S, Kühl AA, Borkner L, Cicin-Sain L, Holzmann B, Wagner H, Berod L, Sparwasser T. Conventional Dendritic Cells Confer Protection against Mouse

- Cytomegalovirus Infection via TLR9 and MyD88 Signaling. *Cell Rep* 2016;17(4):1113-1127
- Reddy KR, Lim JK, Kuo A, Di Bisceglie AM, Galati JS, Morelli G, Everson GT, Kwo PY, Brown RS Jr, Sulkowski MS, Akushevich L, Lok AS, Pockros PJ, Vainorius M, Terrault NA, Nelson DR, Fried MW, Manns MP, HCV-TARGET Study Group. All-oral direct-acting antiviral therapy in HCV-advanced liver disease is effective in real-world practice: observations through HCV-TARGET database. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(1):115-126
- Regueiro M, Feagan BG, Zou B, Johans J, Blank MA, Chevrier M, Plevy S, Popp J, Cornillie FJ, Lukas M, Danese S, Gionchetti P, Hanauer SB, Reinisch W, Sandborn WJ, Sorrentino D, Rutgeerts P, PREVENT Study Group. Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. *Gastroenterology* 2016;150(7):1568-1578
- Reinhardt A, Yevsa T, Worbs T, Lienenklaus S, Sandrock I, Oberdörfer L, Korn T, Weiss S, Förster R, Prinz I. Interleukin-23-Dependent gamma/delta T Cells Produce Interleukin-17 and Accumulate in the Entesis, Aortic Valve, and Ciliary Body in Mice. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(10):2476-2486
- Riemann A, Schneider B, Gündel D, Stock C, Gekle M, Thews O. Acidosis Promotes Metastasis Formation by Enhancing Tumor Cell Motility. *Adv Exp Med Biol* 2016;876:215-220
- Ritorto MS, Rhode H, Vogel A, Borlak J. Regulation of glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins and GPI-phospholipase D in a c-Myc transgenic mouse model of hepatocellular carcinoma and human HCC. *Biol Chem* 2016;397(11):1147-1162
- Roy S, Benz F, Alder J, Bantel H, Janssen J, Vucur M, Gautheron J, Schneider A, Schüller F, Loosen S, Luedde M, Koch A, Tacke F, Luedde T, Trautwein C, Roderburg C. Down-regulation of miR-192-5p protects from oxidative stress-induced acute liver injury. *Clin Sci (Lond)* 2016;130(14):1197-1207
- Sarrazin C, Manns M, Calleja JL, Garcia-Samaniego J, Forns X, Kaste R, Bai X, Wu J, Stern JO. HCVso3: An Open-Label, Phase IIb Study of Faldaprevir and Deleobuvir with Ribavirin in Hepatitis C Virus Genotype-1b-Infected Patients with Cirrhosis and Moderate Hepatic Impairment. *PLoS One* 2016;11(12):e0168544
- Schirdewahn T, Grabowski J, Sekyere SO, Bremer B, Wranke A, Lunemann S, Schlaphoff V, Kirschner J, Hardtke S, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H, Suneetha PV. The third signal cytokine IL-12 rather than immune checkpoint inhibitors contribute to the functional restoration of hepatitis D virus-specific T-cells. *J Infect Dis* 2017;215(1):139-149
- Schmidt C, Ahmad T, Tulassay Z, Baumgart DC, Bokemeyer B, Howaldt S, Stallmach A, Büning C, AEGIS Study Group. Ferric maltol therapy for iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: long-term extension data from a Phase 3 study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(3):259-270
- Schölmerich J, Fellermann K, Seibold FW, Rogler G, Langhorst J, Howaldt S, Novacek G, Petersen AM, Bachmann O, Matthes H, Heselbarth N, Teich N, Wehkamp J, Klaus J, Ott C, Dilger K, Greinwald R, Mueller R, International TRUST-2 Study Group. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial of *Trichuris suis ova* in Active Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2016;DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw184
- Schönemeier B, Metzger J, Klein J, Husi H, Bremer B, Armbrrecht N, Dakna M, Schanstra JP, Rosendahl J, Wiegand J, Jäger M, Mullen W, Breuil B, Plentz RR, Lichtinghagen R, Brand K, Kühnel F, Mischak H, Manns MP, Lankisch TO. Urinary Peptide Analysis Differentiates Pancreatic Cancer From Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 2016;45(7):1018-1026
- Song G, Pacher M, Balakrishnan A, Yuan Q, Tsay HC, Yang D, Reetz J, Brandes S, Dai Z, Putzer BM, Arauzo-Bravo MJ, Steinemann D, Luedde T, Schwabe RF, Manns MP, Schöler HR, Schambach A, Cantz T, Ott M, Sharma AD. Direct Reprogramming of Hepatic Myofibroblasts into Hepatocytes In Vivo Attenuates Liver Fibrosis. *Cell Stem Cell* 2016;18(6):797-808
- Suhling H, Gottlieb J, Bara C, Taubert R, Jäckel E, Schiffer M, Bräsen JH. Chronische Abstoßung: Unterschiede und Ähnlichkeiten bei verschiedenen soliden Organtransplantationen. *Internist (Berl)* 2016;57(1):25-37
- Suk KT, Mederacke I, Gwak GY, Cho SW, Adeyemi A, Friedman R, Schwabe RF. Opposite roles of cannabinoid receptors 1 and 2 in hepatocarcinogenesis. *Gut* 2016;65(10):1721-1732
- Tacke F, Günther R, Buggisch P, Klinker H, Schober A, John C, Lutz T, Pfeiffer-Vornkahl H, Niederau C, Cornberg M, Sarrazin C, Mauss S. Treatment of HCV genotype 2 with sofosbuvir and ribavirin results in lower sustained virological response rates in real life than expected from clinical trials. *Liver Int* 2017;37(2):205-211
- Thiesler CT, Cajic S, Hoffmann D, Thiel C, van Diepen L, Hennig R, Sgodda M, Weissmann R, Reichl U, Steinemann D, Diekmann U, Huber NM, Oberbeck A, Cantz T, Kuss AW, Korner C, Schambach A, Rapp E, Buettner FF. Glycomic characterization of induced pluripotent stem cells derived from a patient suffering from phosphomannomutase 2 congenital disorder of glycosylation. *Mol Cell Proteomics* 2016;15(4):1435-1452
- Todt D, François C, Anggakusuma, Behrendt P, Engelmann M, Kne-gendorf L, Vieyres G, Wedemeyer H, Hartmann R, Pietschmann T, Duverlie G, Steinmann E. Antiviral Activities of Different Interferon Types and Subtypes against Hepatitis E Virus Replication. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(4):2132-2139
- Todt D, Gisa A, Radonic A, Nitsche A, Behrendt P, Suneetha PV, Pischke S, Bremer B, Brown RJ, Manns MP, Cornberg M, Bock CT, Steinmann E, Wedemeyer H. In vivo evidence for ribavirin-induced mutagenesis of the hepatitis E virus genome. *Gut* 2016;65(10):1733-1743
- Toyoda H, Lai PB, O'Beirne J, Chong CC, Berhane S, Reeves H, Manas D, Fox RP, Yeo W, Mo F, Chan AW, Tada T, Iñárraiegui M, Vogel A, Schweitzer N, Chan SL, Sangro B, Kumada T, Johnson PJ. Long-term impact of liver function on curative therapy for hepatocellular carcinoma: application of the ALBI grade. *Br J Cancer* 2016;114(7):744-750

- Vermehren J, Maasoumy B, Maan R, Cloherty G, Berkowski C, Feld JJ, Cornberg M, Pawlotsky JM, Zeuzem S, Manns MP, Sarrazin C, Wedemeyer H. Applicability of Hepatitis C Virus RNA Viral Load Thresholds for 8-Week Treatments in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. *Clin Infect Dis* 2016;62(10):1228-1234
- Viola M, Brüggemann K, Karousou E, Caon I, Caravà E, Vigiatti D, Greve B, Stock C, De Luca G, Passi A, Götte M. MDA-MB-231 breast cancer cell viability, motility and matrix adhesion are regulated by a complex interplay of heparan sulfate, chondroitin/dermatan sulfate and hyaluronan biosynthesis. *Glycoconj J* 2016;DOI: 10.1007/s10719-016-9735-6
- Vogel A, Gupta S, Zeile M, von Haken R, Brüning R, Lotz G, Vahrmeijer A, Vogl T, Wacker F. Chemosaturation Percutaneous Hepatic Perfusion: A Systematic Review. *Adv Ther* 2017;33(12):2122-2138
- Vogel A, Römmler-Zehrer J, Li JS, McGovern D, Romano A, Stahl M. Efficacy and safety profile of nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer treated to disease progression: a subanalysis from a phase 3 trial (MPACT). *BMC Cancer* 2016;16(1):817
- Vor der Nolte AP, Chodisetti G, Yuan Z, Busch F, Riederer B, Luo M, Yu Y, Menon MB, Schneider A, Stripecke R, Nikolovska K, Yeruva S, Seidler U. Na⁺/H⁺ Exchanger NHE1 and NHE2 have Opposite Effects on Migration Velocity in the Rat Gastric Surface Cells. *J Cell Physiol* 2016;DOI: 10.1002/jcp.25758
- Wedemeyer H, Forns X, Hezode C, Lee SS, Scalori A, Voulgari A, Le Pogam S, Najera I, Thommes JA. Mericitabine and Either Boceprevir or Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection and Prior Null Response: The Randomized DYNAMO 1 and DYNAMO 2 Studies. *PLoS One* 2016;11(1):e0145409
- Welzel TM, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Wedemeyer H, Berg T, Spengler U, Weiland O, van der Valk M, Rockstroh J, Peck-Radosavljevic M, Zhao Y, Jimenez-Exposito MJ, Zeuzem S. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. *Gut* 2016;DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312444
- Westhoff-Bleck M, Briest J, Fraccarollo D, Hilfiker-Kleiner D, Winter L, Maske U, Busch MA, Bleich S, Bauersachs J, Kahl KG. Mental disorders in adults with congenital heart disease: Unmet needs and impact on quality of life. *J Affect Disord* 2016;204:180-186
- Wiesmann F, Naeth G, Berger A, Hirsch HH, Regenass S, Ross RS, Sarrazin C, Wedemeyer H, Knechten H, Braun P. Multicentric performance analysis of HCV quantification assays and its potential relevance for HCV treatment. *Med Microbiol Immunol* 2016;205(3):263-268
- Wirth TC, Vogel A. Surveillance in cholangiocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;30(6):987-999
- Wolf B, Krieg K, Falk C, Breuhahn K, Keppeler H, Biedermann T, Schmid E, Warmann S, Fuchs J, Vetter S, Thiele D, Nieser M, Avci-Adali M, Skokowa Y, Schöls L, Hauser S, Ringelhan M, Yevsa T, Heikenwalder M, Kossatz-Boehlert U. Inducing Differentiation of Premalignant Hepatic Cells as a Novel Therapeutic Strategy in Hepatocarcinoma. *Cancer Res* 2016;76(18):5550-5561
- Wranke A, Serrano BC, Heidrich B, Kirschner J, Bremer B, Lehmann P, Hardtke S, Deterding K, Port K, Westphal M, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. *Hepatology* 2017;65(2):414-425
- Yang D, Yuan Q, Balakrishnan A, Bantel H, Klusmann JH, Manns MP, Ott M, Cantz T, Sharma AD. MicroRNA-125b-5p mimic inhibits acute liver failure. *Nat Commun* 2016;7:11916
- Yu Q, Liu X, Liu Y, Riederer B, Li T, Tian DA, Tuo B, Shull G, Seidler U. Defective small intestinal anion secretion, dipeptide absorption, and intestinal failure in suckling NBCe1-deficient mice. *Pflugers Arch* 2016;468(8):1419-1432
- Zender S, Nickeleit I, Wuestefeld T, Sörensen I, Dauch D, Bozko P, El-Khatib M, Geffers R, Bektas H, Manns MP, Gossler A, Wilkens L, Plentz R, Zender L, Malek NP. A Critical Role for Notch Signaling in the Formation of Cholangiocellular Carcinomas. *Cancer Cell* 2016;30(2):353-356
- Zenouzi R, Weismüller TJ, Jorgensen KK, Bubenheim M, Lenzen H, Hübener P, Schulze K, Weiler-Normann C, Sebode M, Ehlken H, Pannicke N, Hartl J, Peiseler M, Hübener S, Karlsen TH, Boberg KM, Manns MP, Lohse AW, Schramm C. No Evidence That Azathioprine Increases Risk of Cholangiocarcinoma in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(12):1806-1812
- Zhu AX, Chen D, He W, Kanai M, Voi M, Chen LT, Daniele B, Furuse J, Kang YK, Poon RT, Vogel A, Chiang DY. Integrative biomarker analyses indicate etiological variations in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016;65(2):296-304
- Zhu AX, Kang YK, Rosmorduc O, Evans TR, Santoro A, Ross P, Gane E, Vogel A, Jeffers M, Meinhardt G, Peña CE. Biomarker Analyses of Clinical Outcomes in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib with or without Erlotinib in the SEARCH Trial. *Clin Cancer Res* 2016;22(19):4870-4879

Übersichtsarbeiten

- Cornberg M. Hepatitis C: Eine Pille für alle HCV-Genotypen? *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(6):380
- Cornberg M, Schlevogt B, Rademacher J, Schwarz A, Sandherr M, Maschmeyer G. Spezifische Infektionen bei Organtransplantationen. *Internist (Berl)* 2016;57(1):38-48
- Cornberg M, Wedemeyer H. Hepatitis C virus infection from the perspective of heterologous immunity. *Curr Opin Virol* 2016;16:41-48
- Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HL, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol* 2017;66(2):398-411

Dietrich CF, Chiorean L, Potthoff A, Ignee A, Cui X, Sparchez Z. Percutaneous sclerotherapy of liver and renal cysts, comments on the EFSUMB guidelines. *Z Gastroenterol* 2016;54(2):155-166

Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grünwald V, Kähler KC, Loquai C, Reinmuth N, Steins M, Zimmer L, Sendl A, Gutzmer R. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 2016;45:7-18

Hardtke S, Wiebner B, Manns MP. Vom Kompetenznetz Hepatitis (HepNet) zur Deutschen Leberstiftung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016;59(4):482-488

Höner Zu Siederdisen C, Cornberg M. Management of HBV and HBV/HDV-Associated Liver Cirrhosis. *Visc Med* 2016;32(2):86-94

Kirstein MM, Vogel A. Transarterial Chemoembolization versus Resection in Patients with Large, Solitary Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27(11):1773-1774

Ku NO, Strnad P, Bantel H, Omary MB. Keratins: Biomarkers and modulators of apoptotic and necrotic cell death in the liver. *Hepatology* 2016;64(3):966-976

Liberal R, Krawitt EL, Vierling JM, Manns MP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2016;75:6-19

Mallet V, van Bömmel F, Doerig C, Pischke S, Hermine O, Locasciulli A, Cordonnier C, Berg T, Moradpour D, Wedemeyer H, Ljungman P, ECIL-5. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). *Lancet Infect Dis* 2016;16(5):606-617

Manns MP. Positive Prognose. *forschung* 2016;41(4):10-13

Moradpour D, Grakoui A, Manns MP. Future landscape of hepatitis C research - Basic, translational and clinical perspectives. *J Hepatol* 2016;65(1 Suppl):S143-55

Oldhafer F, Bock M, Falk CS, Vondran FW. Immunological aspects of liver cell transplantation. *World J Transplant* 2016;6(1):42-53

Pfaender S, von Hahn T, Steinmann J, Ciesek S, Steinmann E. Prevention strategies for blood-borne viruses-in the Era of vaccines, direct acting antivirals and antiretroviral therapy. *Rev Med Virol* 2016;26(5):330-339

Schweitzer N, Vogel A. Systemic therapy of cholangiocarcinoma: From chemotherapy to targeted therapies. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29(2):345-353

Vogel A, Ciardiello F, Hubner RA, Blanc JF, Carrato A, Yang Y, Patel DA, Ektare V, de Jong FA, Gill S. Post-gemcitabine therapy for patients with advanced pancreatic cancer - A comparative review of randomized trials evaluating oxaliplatin- and/or irinotecan-containing regimens. *Cancer Treat Rev* 2016;50:142-147

Wirth TC, Manns MP. The impact of the revolution in hepatitis C treatment on hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2016;27(8):1467-1474

Wranke A, Wedemeyer H. Antiviral therapy of hepatitis delta virus infection - progress and challenges towards cure. *Curr Opin Virol* 2016;20:112-118

Abstracts

2016 wurden 177 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Mederacke, Ingmar (PD Dr. med.): Die Rolle hepatischer Sternzellen in der Fibrogenese.

Promotionen

Atenchong, Nkacheh (Dr. rer. nat. M.Sc.): Defining a minimal set of filovirus cell entry factors.

Bock, Britta Maria Lena (Dr. med.): Biomarker zur Beurteilung des Therapieansprechens bei Hepatozellulärem Karzinom.

Chodiseti, Giriprakash (Dr. rer. nat.): The role of PDZK1 in NHE3 regulation in intestinal epithelial cells.

Farid, Marwa (PhD M.Sc.): Improving primary hepatocyte expansion and liver regeneration by small molecules.

Geiger, Elena (Dr. med.): Untersuchung von prognostischen Faktoren bei Patienten mit Autoimmunhepatitis.

Gisa, Anett (Dr. rer. nat.): Pathophysiology of hepatitis E virus infection viral evolution during antiviral therapy and virus-specific T cell responses.

Gutierrez Jauregui, Rodrigo (PhD M.Sc.): Human adult liver progenitor cells generated from patient samples.

Jedicke, Nils (Dr. med.): Alpha-1-antitrypsin inhibits acute liver failure in mice.

Liu, Yongjian (Dr. med.): Differential regulation of murine small intestinal ion and fluid transport by acidbase transporters, lipid rafts and the NHERF family of PDZ adaptor proteins.

Paquet, Stefanie Isabell (Dr. med.): Definition einer minimalen Lipid-Droplet-Bindungsdomäne des Hepatitis-C-Virus Nichtstrukturproteins 5A.

Pastor, Julia (Dr. med.): Die Fluoreszenz in situ Hybridisierung zur Diagnose des hepatozellulären Karzinoms eine retrospektive Studie.

Riedel, Gesa Carolin (Dr. med.): Referenzgene für die quantitative RT-qPCR Analyse von humanen hepatozytenähnlichen Zellen.

Sandmann, Lisa (Dr. med.): Einfluss antiretroviraler Medikamente auf den Zelleintritt, die Replikation und die Infektiosität des Hepatitis C Virus in vitro.

Schettler, Anika (Dr. rer. biol. hum.): Bedeutung der Leberfunktion im Rahmen der Implantation eines Ventricular Assist Device und Identifikation potenzieller hepatischer Risikoparameter.

Sensoy, Ayberk (Dr. med.): Schwangerschaften nach Leber- und Nierentransplantation eine retrospektive Analyse.

Song, Guangqi (Dr. rer. nat.): Hepatic endoderm fate induction in somatic cells by transcription factor mediated programming.

Stückemann, Viola (Dr. rer. nat. M.Sc. Biomedicine): In vitro and in vivo Pdx1 mediated transdifferentiation of liver cells into insulin producing cells.

Tsay, Hsin-Chieh (PhD M.Sc.): Molecular dissection of liver fibrosis in mice.

Wiegand, Steffen (Dr. med.): Bedeutung von Interferon- β -inducible Protein 10 (IP-10, CXCL-10) bei der chronischen Hepatitis B.

Yang, Dakai (PhD M.Sc. Biomedicine): Identification of microRNA-125b-5p as a key regulator of liver regeneration and acute liver failure.

Stipendien

Julia Niemann, Cristina (M.Sc): Reiestipendium der GSK-Stiftung, EACR-Kongreß, Manchester.

Saborowski, Anna (Dr.): Aufnahme in das Programm Clinical Scientist der Jungen Akademie der Medizinischen Hochschule Hannover.

Saborowski, Michael (Dr.): Aufnahme in das Programm Clinical Scientist der Jungen Akademie der Medizinischen Hochschule Hannover.

Xuemei Liu (Dr.), Taolang Li (Dr.): 2 Stipendien des Chinesischen Konsulates für die besten ausländischen Doktorarbeiten.

Xuemei Liu (Dr.), Taolang Li (Dr.): 1 Stipendium der chinesischen Regierung zur Durchführung einer ausländischen Doktorarbeit mit dem Projekttitel: Localization, Function and drug sensitivity of the Na⁺/H⁺ Exchanger Isoform NHE8 in the intestine“.

Wissenschaftspreise

Yang, Dakai: Identification of MicroRNA-125b-5p as a key regulator of liver regeneration and acute liver failure HBRS-Price (Beste PhD-Arbeit 2016).

Kühnel, Florian: Proffered Paper Award, EACR-Kongress, Manchester.

Ott, Michael (Prof. Dr.): Preis der GSCN „Paper of the year“, „Direct Reprogramming of Hepatic Myofibroblasts into Hepatocytes In Vivo Attenuates Liver Fibrosis“.

Hönicke, Lisa / Hochnadel, Inga / Yeysa, Tetyana (Dr. rer. nat.): Posterpreis beim Ernst Klenk Symposium für Molekulare Medizin: "Precision oncology: Translating basic discoveries into patient survival". Attenuated Listeria monocytogenes as a promising vaccine candidate in the settings of hepatocellular carcinoma.

Auszeichnungen

Song, Gunagqi, Pacher, Martin, Ott, Michael, Sharma, Amar Deep: German Stem Cell Network, Publication of the year, Direct Reprogramming of Hepatic Myofibroblasts into Hepatocytes In Vivo Attenuates Liver Fibrosis.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Attaran Bandarabadi, Masouemh (Dr. med. PhD): Gutachtertätigkeit (Review Kasuistiken) für folgende Fachzeitschrift: „Der Internist“ Veröffentlichung: Attaran-Bandarabadi M, et al. Weakness of the extremities in a 73-year-old male patient. Internist (Berl). 2016 Aug;57(8):815-8. doi: 10.1007/s00108-016-0060-8.

Bachmann, Oliver (PD Dr.): Co-Koordinator der DZIF-TTU „Gastrointestinale Infektionen“ (H-BS), Koordinator des DZIF-CEGICLIN, Boardmitglied der „German IBD Study Group“ Gutachter für DFG, Zeitschrift für Gastroenterologie, Scientific Reports, PlosOne, Journal of Crohn's and Colitis, Internist, BMC Gastroenterology Editorial Boards: Frontiers in Physiology, Clinical Laboratory.

Bantel, Heike (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeit für folgende Fachzeitschriften: Hepatology, GUT, Journal of Hepatology, Gastroenterology, Liver International, Cell Death & Disease, Cell Death & Differentiation, PLoS One, Clinical Gastroenterology & Hepatology, Sci Rep, Oncotarget, Dig Dis, Digestion Gutachtertätigkeit für folgende Institutionen: Deutsche Krebshilfe, Swiss Cancer League, Schweizerischer Nationalfonds, Science Foundation Ireland Mitglied im Promotionsprüfungsausschuss Innere Medizin Mitglied in der Prüfungskommission III. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Mitglied der Berufungskommission Mol. Mechanismen und Maßnahmen zur Verhinderung von Resistenz-Entwicklung.

Bock, Michael (Dr.): Gutachter für: Journal of Hepatology, Stem Cell Research, PLoS One.

Cantz, Tobias (Prof. Dr.): Vorstandsmitglied des Exzellenzclusters DFG, Exzellenzcluster REBIRTH Area-Manager „Basic Sciences in Regeneration“ im Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster REBIRTH Leiter der Arbeitsgruppe „Outreach Activities“ im Deutschen Stammzellnetzwerk (GSCN) Koordinator des Internetportals www.zellulx.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 13. und 14. Hep-Net Symposium. Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Annals of Translational Medicine, Antiviral Therapy, Alimentary Pharmacology & Therapeutics, Clinical Microbiology and Infection, European Journal of Gastroenterology and Hepatology, Expert Reviews of Clinical Immunology, Gastroenterology, Gut, Hepatobiliary & Pancreatic Diseases, Hepatology, Infection, Journal of Clinical Virology, Journal of Hepatology, Journal of Viral Hepatitis, The Lancet, Liver International, Plos One, Postgraduate Medicine, UEG Journal, Zeitschrift für Gastroenterologie.

Hardtke-Wolenski, Matthias (PD Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Hepatology, Gut, Journal of Hepatology, PlosOne, Scandinavian Journal of Immunology, International Journal Molecular Science; Gutachter für National Science Center, Poland.

Kraft, Anke (Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften in Scientific Reports, Human Immunology, Current Opinion in Virology, International Journal of Environmental Research and Public Health und Gutachter für Forschungsförderung.

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, EMBO Molecular Medicine, 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, der irischen Forschungsgemeinschaft, IRCSET, Belg. Krebsstiftung, Cancer Research Wales, und der Else-Kröner-Fresenius-Stiftung (Promotionskollegien).

Lenzen, Henrike (Dr.): Mitglied der Leitliniengruppe Autoimmune Lebererkrankungen (AILE). Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases (JGLD); PLOSone.

Mederacke, Ingmar (PD Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Liver International, Journal of Hepatology, Gutachter für Dissertation der MHH.

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, Cell Stem Cell etc. Gutachter für National Science Foundation, Singapur Gutachter für das Hessische Forschungsministerium Gutachter für die DFG Gutachter für die Universität Edinburgh.

Potthoff, Andrej (PD Dr.): Mitglied im Editorial Board: Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, Canadian Research & Development Center of Sciences and Cultures (CRDCSC) Address: 3-265 Melrose, Montreal, Quebec, Canada. Postal Code: H4H 1T2 2014/4/16 Gutachter für: RöFo Ultraschall in der Medizin Clinical Gastroenterology and Hepatology Antimicrobiol J Gastrointest Liv Dis Eur J Radiol.

Saborowski, Anna (Dr.): Gutachter für die Zeitschrift „Carcinogenesis“.

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, PlosOne 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, Forum-Forschungsprogramm der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock, Vertrauensdozent

der Studienstiftung.

Seidler, Daniela Gabriele (Prof. Dr.): Editorial Board Mitglied der Zeitschrift Matrix Biology, Gutachtertätigkeit für Matrix Biology, Journal Biological Chemistry, Carbohydrate Research, Rare Diseases and Treatment, Woundrepair and Regeneration.

Stock, Christian (Prof. Dr.): Gründungsmitglied und Schatzmeister der „International Society of Cancer Metabolism“ (ISCaM, vormals ISPCD), Gastvorlesung und Seminar an der Universität Kopenhagen „pH regulation in tumor cell motility“, Mitglied im Editorial Board der Zeitschrift „Cancer Cell International“ Review Editor für „Frontiers in Molecular and Cellular Oncology“, Review Editor für „Cellular Biochemistry“, Chair der Oral Session O13 „Transporters“ bei der Jahrestagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft in Lübeck im März 2016 Gutachtertätigkeit für zahlreiche Förderorganisationen und Fachzeitschriften: Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF), Sensengasse 1, 1090 Wien, Österreich LE STUDIUM Loire Valley Institute for Advanced Studies, 1 Rue Dupanloup, 45000 Orléans, France i) American Journal of Physiology, ii) Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research, iii) Biophysical Journal, iv) BioScience, v) Biotechnic & Histochemistry, vi) British Journal of Cancer, vii) Cancers, viii) Carbohydrate Polymers, ix) Cell Adhesion & Migration, x) Cellular Physiology and Biochemistry, xi) Current Pharmacological Design, xii) European Journal of Cell Biology, xiii) European Journal of Physiology (Pflügers Archiv), xiv) Experimental Cell Research, xv) Experimental Dermatology, xvi) Frontiers in Cellular Neuroscience, xvii) Frontiers in Molecular Biosciences - Cellular Biochemistry, xviii) Frontiers in Molecular and Cellular Oncology, xix) Frontiers in Membrane Physiology and Biophysics, xx) International Journal of Biochemistry and Cell Biology, xxi) International Journal of Oncology, xxii) Journal of Cellular Physiology, xxiii) Journal of Cell Science, xxiv) Journal of Comparative Physiology - B, xxv) Journal of Physiology - London, xxvi) Journal of Translational Medicine, xxvii) Journal of Visualized Experiments, xxviii) Medicinal Chemistry, xxix) Molecular Cancer, xxx) Nature Reviews Cancer, xxxi) Nephron, xxxii) Oncogene, xxxiii) Oncotarget, xxxiv) Philosophical Transactions of the Royal Society B.

Taubert, Richard (Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: American Journal of Transplantation, Clinical Gastroenterology and Hepatology.

Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.): Associate Editor für folgende Fachzeitschriften: Journal of Hepatology, Annals of Hepatology, Plos One >50 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.): Mitglied und Ko-Initiatorin der Deutsch-Ukrainischen Akademischen Gesellschaft (German-Ukrainian Academic Society), Mitglied und Ko-Initiatorin des akademischen Netzwerks „UKRAINE“ („UKRAINIAN Academic International NETWORK“). Eingeladene Dozentin bei der ersten Deutsch-Ukrainischen Sommerschule für

Doktoranden und junge Postdocs (Ivano-Frankivsk, Ukraine, 2016). Gutachter für folgende Fachzeitschrift: Vaccine.

Jaeckel, 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.

Patente

Sharma, Amar (PhD), Ott, Michael (PD Dr.), Cantz, Tobias (Prof. Dr.), Yang, Dakai (PhD): Medicament for the treatment of acute liver failure EPA-Nummer: 16173158.3-1453.

Gerardy-Schahn, R, Kühnel, Florian (Dr.), Martin NT, Schwarzer D: Anti-tumour medicament based on adenovirus (veröffentlicht).

Wirth, Thomas (PD Dr.): Therapie von Infektionen und Tumoren mit Hilfe einer Prime-Boost Vakzine aus Liposomen und einer costimulation-assistierten T-Zell Vakzinierung (COAT).

Jaeckel, Elmar (Dr.); Noyan, Fatih: Identification, purification and expansion of highly pure, human antigen-specific regulatory T cells for therapeutic use in allergy, autoimmunity and transplantation. EPA mit Nummer EP 11190071.8.

Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie u. Stammzelltransplantation

■ Direktor: Prof. Dr. Arnold Ganser

■ Tel.: 0511/532-3020 • E-Mail: ganser.arnold@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/250.html

Forschungsprofil

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 der Prognose akuter Leukämien und myelodysplastischer Syndrome (Univ.-Prof. Heuser, PD Dr. Thol) sowie mit gestörten Signalwegen bei der malignen Entartung (Prof. Li). Prof. Heuser leitet seit 2010 eine Max-Eder-Forschungsgruppe der Deutschen Krebshilfe, außerdem ist er Heisenberg-Professor der DFG. 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, Prof. Dr. Franzke). Grundlagenorientierte Projekte zur Transplantationsforschung werden innerhalb des SFB 738 (PD Dr. Könecke, Prof. Eder, Prof. Striepecke) 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 DFG, Exzellenzcluster 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 und Frau Dr. Lück maßgeblich bearbeitet. Schwerpunkte der hämostaseologischen Forschung sind innerhalb dieses größten Zentrums in Norddeutschland die 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

Acute myeloid leukemia derived from lympho-myeloid clonal hematopoiesis.

In order to find novel therapeutic approaches for acute myeloid leukemia (AML) it is important to unravel the mechanisms of the disease. The acquisition of mutations in hematopoietic cells is a key mechanism for AML development. The detection of these mutations can help us clinically in several ways e.g. for prognostication or drug development. Until recently, it was believed that mutations that are characteristic for AML can only occur in affected myeloid cells and do not occur in healthy individuals. Thus, it was an important finding that healthy individuals without evidence of hematological abnormalities were found to carry AML specific mutations. This condition is now termed "Clonal hematopoiesis of indetermined potential (CHIP)". The most frequently affected gene in CHIP is DNA methyltransferase 3A (DNMT3A). A few years previously, we were able to show that DNMT3A is frequently mutated in AML and associated with an unfavorable prognosis in AML patients. Recently, another interesting discovery about DNMT3A was made by finding DNMT3A mutations in T-cells of AML patients. This suggests that these mutations are not restricted to the myeloid but can also occur in the lymphoid cell compartment. We term this as lympho-myeloid clonal hematopoiesis (LM-CH) defined by the presence of DNMT3A mutations in both the myeloid and lymphoid T-cell compartment. Very little is known at this point what impact a history of LM-CH may have on the clinical picture and course of AML. We also do not know whether the sensitivity to intensive chemotherapy and long term remissions are different in patients with a history of LM-CH. Thus, the purpose of our study was to analyze the presence of DNMT3A mutations in T cells as a marker for a history of preleukemic LM-CH in a large cohort of DNMT3A mutated AML patients in order to gain novel information about the clinical and molecular impact of LM-CH in patients with AML. In our project, 1482 adult AML patients were screened for DNMT3A mutations. 171 adult AML patients were found to be DNMT3A mutated and included in our study. Diagnostic, complete remission and relapse samples were sequenced for 34 leukemia-related genes in 171 DNMT3A mutated adult AML patients. All diagnostic samples for sorted for CD3 positive T-cells. DNMT3A mutational analysis in T cells, progenitor cells and follow-up samples was performed by targeted sequencing of DNMT3A with customized NGS primers. A sample was only called DNMT3A mutated in T cells if the mutated allele burden was higher than the measured percentage of contaminating leukemic cells. DNMT3A was mutated in both mononuclear and T cells in 40 patients (23%) (termed here AML with lympho-myeloid clonal hematopoiesis, LM-CH), while it was mutated only in mononuclear cells in 131 patients (77%) (termed non-LM-CH group). Comparing the clinical characteristics of AML patients with and without LM-CH revealed that significantly more patients in the LM-CH cohort had secondary AML and were older at diagnosis. The most frequently mutated genes in the cohort were NPM1, FLT3-ITD, TET2 and IDH2. Patients with LM-CH were significantly more likely to harbour mutations in TET2, RUNX1 and EZH2 but less likely to have mutated NPM1 or FLT3-ITD. No significant difference was seen regarding the frequency of the remaining 29 genes. Thus, genes related to de novo AML are less common, while MDS-related gene mutations are more common in the LM-CH group. We followed the development of the mutation burden of DNMT3A during the course of the disease in 168 remission samples from 55 patients and 20 relapse samples with ultra-deep sequencing. In LM-CH patients DNMT3A levels were similar between diagnosis and CR at a mean level of 36.2%, while they were much lower at CR compared to diagnosis in non-LM-CH patients. These data suggest that the preleukemic LM-CH clone is resistant to induction chemotherapy in the majority of patients and persists at high levels in complete remission. Next, we compared the DNMT3A allele burden between CR and relapse. In LM-CH patients the allele

burden remained high between CR and relapse, while it considerably increased from CR to relapse in AML patients without LM-CH. Of all patients undergoing HSCT only patients with full chimerism lost the DNMT3A mutation. These data suggest that the preleukemic clone has engaged almost the entire hematopoiesis in LM-CH patients, while non-LM-CH patients may have had only a minor or no preleukemic clone before the onset of AML. Intriguingly, in two AML patients with LM-CH with samples 2 and 5 years prior to AML diagnosis, we found the identical DNMT3A mutation already in these early samples. At that time both patients did not have evidence of a hematological malignancy. Thus, the retrospective diagnosis of CHIP can be made for both patients years prior to AML development. We therefore propose that LM-CH is an indicator of prior CHIP, which can be retrospectively diagnosed at the time of AML diagnosis. We next assessed the clinical outcome of all patients who received intensive induction chemotherapy. Patients with LM-CH had similar OS compared to patients with non-LM-CH (5 year OS 35% and 44%, respectively, $P=0.95$). Relapse-free survival was similar in LM-CH and non-LM-CH patients (5 year RFS 33% and 36%, $P=0.8$). HSCT was performed in 61% of LM-CH and 56% of non-LM-CH patients ($P=0.62$). All 11 surviving LM-CH patients had received HSCT; of the 47 surviving non-LM-CH patients, 27 had received HSCT and 20 conventional consolidation therapy. We further evaluated the efficacy of HSCT in CR1 in patients with and without LM-CH. Five year OS was 78% in LM-CH and 57% in non-LM-CH patients receiving HSCT, suggesting that allogeneic HSCT in CR1 is an effective treatment in LM-CH patients. In summary, our project has unravelled novel aspects of AML with LM-CH. Our data demonstrates that AML with DNMT3A mutations is derived from LM-CH in approximately a quarter of the patients. CHIP is likely to precede AML with LM-CH. AML patients with LM-CH are more likely to be older and have secondary AML, and the mutational profile is more likely to be characterized by MDS related mutations. While initial response to therapy is good, the preleukemic CHIP clone is refractory to chemotherapy and long-term survival of AML patients with LM-CH can only be achieved with HSCT. We believe that these data helps us to understand mechanisms of AML development and will have clinical implications for the treatment of AML.

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Heuser, Michael (Prof. Dr.)

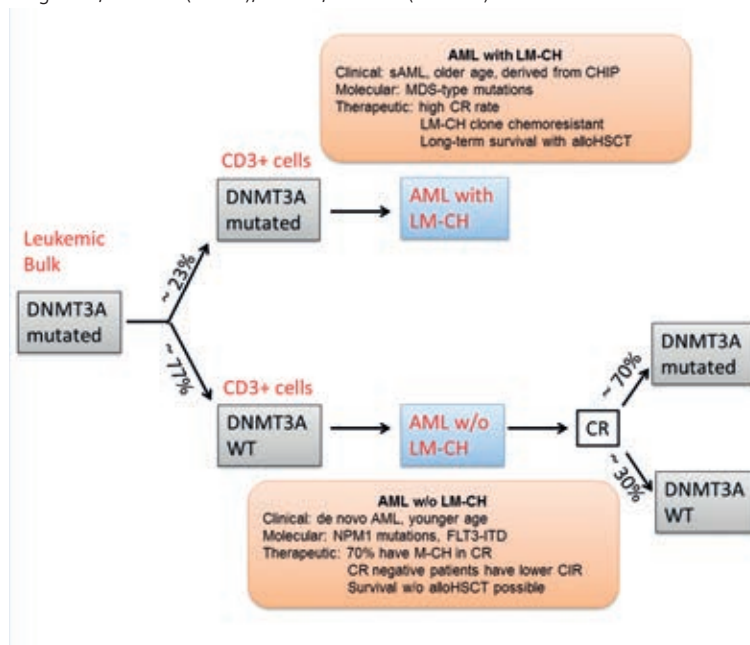


Abb. 1: Schematic Summary of results as published by Thol et al. Leukemia 2017

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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

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.); Kooperationspartner: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung; 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

Molekulare Signatur der AML bei Therapieresistenz

■ 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

Modulation of the myeloid differentiation block in acute myeloid leukemia II

■ Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Identifizierung von onkogen- und miRNA-regulierten Programmen in myeloischen Zellen

■ Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Identifizierung und funktionelle Analyse von miR-125b regulierten Zielgenen in myeloischen Zellen

■ Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr.), Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Jose Carreras Leukämie-Stiftung

Identifizierung und Validierung therapeutischer Zielstrukturen bei der CML

■ Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr.), Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: H.W. & J. Hector Stiftung

Regulatorische RNAs als therapeutische Zielstrukturen für die Behandlung der CML

■ Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr.), Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: H.W. & J. Hector Stiftung

Identifizierung von onkogen- und miRNA-regulierten Programmen in myeloischen Zellen

■ Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Immune Regenerative Therapies Applied - Unit 6.4

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG/DFG, Exzellenzcluster 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

Eine Vakzine gegen das Epstein-Barr Virus zur Prävention einer PTLD

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Hammerschmidt, Wolfgang (Prof. Dr. rer. nat.), Mautner, Josef (Prof. Dr. rer. nat.), Helmholtz-Zentrum München; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) - Topic Immuno compromised Host, Projekt TTU 07.803 Subprojekt 1

Neue Antikörper (mit neutralisierendem und opsonierenden Eigenschaften) mit klinischem Potenzial gegen virale Infektionen im immunkompromittierten Wirt

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Zeidler, Reinhard (Prof. Dr. rer. nat.), Hammerschmidt, Wolfgang (Prof. Dr. rer. nat.), Helmholtz-Zentrum München; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) - Topic Immuno compromised Host, Projekt TTU 07.803 Subprojekt 2

Neue humanisierte Antikörper und CAR-T Zellen gegen virale Infektionen im immunkompromittierten Wirt

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Zeidler, Reinhard (Prof. Dr. rer. nat.), Hammerschmidt, Wolfgang (Prof. Dr. rer. nat.), Helmholtz-Zentrum München; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) - Topic Immuno compromised Host, Projekt TTU 07.803 Subprojekt 2 (Aufstockung)

IVIS Instrument, Spectrum CT and XGI-8 Anesthesia System

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bleich, Andre (Prof. Dr. vet.), Zentrales Tierlabor, MHH; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) - Topic Immuno compromised Host, Projekt TTU 07.803 3

Identifizierung FLT3-ITD kooperierender Onkogene in der akuten myeloischen Leukämie

■ Projektleitung: Li, Zhixiong (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Rolle des Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor-Rezeptors (IGF-1R) in der Pathogenese der akuten myeloischen Leukämie

■ Projektleitung: Li, Zhixiong (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Alfred & Angelika Gutermuth-Stiftung

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 (SFB738 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)

Projekttitel: Assessment of T cell repertoire after therapeutic donor lymphocyte infusion

■ Projektleitung: Schultze-Florey, Christian (Dr.), Könecke, Christian (PD Dr.); Kooperationspartner: Prinz, Immo (Prof. Dr.), Institut für Immunologie, MHH; Förderung: IFB-Tx StartUp Grant (SU-D01)

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-Weissinger, 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-Weissinger, 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 (CBT-1)

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Comparison between 5-azacytidine treatment and 5-azacytidine followed by allogeneic stem cell transplantation in elderly patients with advanced MDS according to donor availability

■ Projektleitung: Stadler, Michael (Dr. Dr.); Kooperationspartner: Kröger, Nicolaus (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Förderung: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Functional Lung MRI for early detection of pulmonary graft-versus-host-disease

■ Projektleitung: Stadler, Michael (Dr. Dr.); Kooperationspartner: Vogel-Claussen, Jens (Prof. Dr.), MHH; Förderung: IFB-Tx (FIB_1)

Function of the Stem Cell Zinc Finger 1 (SZF1) / ZNF589 protein in hematopoietic stem cell survival and differentiation

■ Projektleitung: Venturini, Letizia (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) Grant VE 246/2-1

3 Winters IPS Typ 3 von Willebrand International Registries InhibitorProspective Study

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Fondazione Angelo Bianchi Bonomi

A randomized phase II trial comparing pazopanib with doxorubicin as first line treatment in elderly patients with metastatic or advanced soft tissue sarcoma (EPAZ)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Prof. Dr.); Förderung: MHH

c-MET bei Nierenzellkarzinomen

■ Projektleitung: Ivanyi, Philipp (Dr.); Kooperationspartner: Urologie Uniklinik Münster, Pathologie TU München; Förderung: Niedersächsische Krebsstiftung

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, Steffens S, Bellut M, Becker JU, Großhennig A, Eggers H, Wegener G, Kuczyk MA, Kreipe HH, Grünwald V, Schrader AJ, Ivanyi P Do programmed death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) play a role in patients with non-clear cell renal cell carcinoma? *Med Oncol* 2016;33(6):59

Abbas M, Steffens S, Bellut M, Eggers H, Großhennig A, Becker JU, Wegener G, Schrader AJ, Grünwald V, Ivanyi P Intratumoral expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) in patients with clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *Med Oncol* 2016;33(7):80

Bedke J, Gauler T, Grünwald V, Hegele A, Herrmann E, Hinz S, Janssen J, Schmitz S, Schostak M, Tesch H, Zastrow S, Miller K Systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol* 2017;35(2):179-188

Bono P, Oudard S, Bodrogi I, Hutson TE, Escudier B, Machiels JP, Thompson JA, Figlin RA, Ravaud A, Basaran M, Porta C, Bracarda S, Brechenmacher T, Lin C, Voi M, Grünwald V, Motzer RJ Outcomes in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Develop Everolimus-Related Hyperglycemia and Hypercholesterolemia:

Combined Subgroup Analyses of the RECORD-1 and REACT Trials. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14(5):406-414

Botezatu L, Michel LC, Helness A, Vadnais C, Makishima H, Hönes JM, Robert F, Vassen L, Thivakaran A, Al-Matary Y, Lams RF, Schütte J, Giebel B, Görgens A, Heuser M, Medyouf H, Maciejewski J, Dührsen U, Möroy T, Khandanpour C Epigenetic therapy as a novel approach for GF1136N-associated murine/human AML. *Exp Hematol* 2016;44(8):713-726.e14

Buesche G, Teoman H, Giagounidis A, Göhring G, Schlegelberger B, Ganser A, Aul C, Kreipe HH Impaired formation of erythroblastic islands is associated with erythroid failure and poor prognosis in a significant proportion of patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2016;101(5):e177-81

Calvo E, Schmidinger M, Heng DY, Grünwald V, Escudier B Improvement in survival end points of patients with metastatic renal cell carcinoma through sequential targeted therapy. *Cancer Treat Rev* 2016;50:109-117

- Cella D, Grünwald V, Nathan P, Doan J, Dastani H, Taylor F, Bennett B, DeRosa M, Berry S, Broglio K, Berghorn E, Motzer RJ Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):994-1003
- Chaturvedi A, Araujo Cruz MM, Jyotsana N, Sharma A, Goparaju R, Schwarzer A, Görlich K, Schottmann R, Struys EA, Jansen EE, Rohde C, Müller-Tidow C, Geffers R, Göhring G, Ganser A, Thol F, Heuser M Enantiomer-specific and paracrine leukemogenicity of mutant IDH metabolite 2-hydroxyglutarate. *Leukemia* 2016;30(8):1708-1715
- Doehn C, Grünwald V, Steiner T, Follmann M, Rexer H, Kregge S The Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Renal Cell Carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113(35-36):590-596
- Endig J, Buitrago-Molina LE, Marhenke S, Reisinger F, Saborowski A, Schütt J, Limbourg F, Könecke C, Schreder A, Michael A, Misslitz AC, Healy ME, Geffers R, Clavel T, Haller D, Unger K, Finegold M, Weber A, Manns MP, Longerich T, Heikenwälder M, Vogel A Dual Role of the Adaptive Immune System in Liver Injury and Hepatocellular Carcinoma Development. *Cancer Cell* 2016;30(2):308-323
- Erlmeier F, Hartmann A, Autenrieth M, Wiedemann M, Ivanyi P, Steffens S, Weichert W PD-1/PD-L1 expression in chromophobe renal cell carcinoma: An immunological exception? *Med Oncol* 2016;33(11):120
- Erlmeier F, Ivanyi P, Hartmann A, Autenrieth M, Wiedemann M, Weichert W, Steffens S c-Met in chromophobe renal cell carcinoma. *Med Oncol* 2017;34(2):15
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, Gruenvald V, Horwich A, ESMO Guidelines Committee. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v58-v68
- Gaidzik VI, Teleanu V, Papaemmanuil E, Weber D, Paschka P, Hahn J, Wallrabenstein T, Kolbinger B, Köhne CH, Horst HA, Brossart P, Held G, Kündgen A, Ringhoffer M, Götze K, Rummel M, Gerstung M, Campbell P, Kraus JM, Kestler HA, Thol F, Heuser M, Schlegelberger B, Ganser A, Bullinger L, Schlenk RF, Döhner K, Döhner H RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia are associated with distinct clinico-pathologic and genetic features. *Leukemia* 2016;30(11):2160-2168
- Gaidzik VI, Teleanu V, Papaemmanuil E, Weber D, Paschka P, Hahn J, Wallrabenstein T, Kolbinger B, Köhne CH, Horst HA, Brossart P, Held G, Kündgen A, Ringhoffer M, Götze K, Rummel M, Gerstung M, Campbell P, Kraus JM, Kestler HA, Thol F, Heuser M, Schlegelberger B, Ganser A, Bullinger L, Schlenk RF, Döhner K, Döhner H RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia are associated with distinct clinico-pathologic and genetic features. *Leukemia* 2016;30(11):2282
- Grassi P, Doucet L, Giglione P, Grünwald V, Melichar B, Galli L, De Giorgi U, Sabbatini R, Ortega C, Santoni M, Bamias A, Verzoni E, Derosa L, Studentova H, Pacifici M, Coppa J, Mazzaferro V, de Braud F, Porta C, Escudier B, Procopio G Clinical Impact of Pancreatic Metastases from Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Retrospective Analysis. *PLoS One* 2016;11(4):e0151662
- Grünwald V Checkpoint Blockade - a New Treatment Paradigm in Renal Cell Carcinoma. *Oncol Res Treat* 2016;39(6):353-358
- Grünwald V, Lin X, Kalanovic D, Simantov R Early Tumour Shrinkage: A Tool for the Detection of Early Clinical Activity in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2016;70(6):1006-1015
- Grünwald V, Litière S, Young R, Messiou C, Lia M, Wardelmann E, van der Graaf W, Gronchi A, Judson I, EORTC STBSG. Absence of progression, not extent of tumour shrinkage, defines prognosis in soft-tissue sarcoma - An analysis of the EORTC 62012 study of the EORTC STBSG. *Eur J Cancer* 2016;64:44-51
- Gupta SK, Itagaki R, Zheng X, Batkai S, Thum S, Ahmad F, Van Aelst LN, Sharma A, Piccoli MT, Weinberger F, Fiedler J, Heuser M, Heymans S, Falk CS, Förster R, Schrepfer S, Thum T miR-21 promotes fibrosis in an acute cardiac allograft transplantation model. *Cardiovasc Res* 2016;110(2):215-226
- Hambach L, Buser A, Vermeij M, Pouw N, van der Kwast T, Goulmy E Human Microtumors Generated in 3D: Novel Tools for Integrated In Situ Studies of Cancer Immunotherapies. *Methods Mol Biol* 2016;1393:147-161
- Heidenreich S, Ziagos D, de Wreede LC, van Biezen A, Finke J, Platzbecker U, Niederwieser D, Einsele H, Bethge W, Schleuning M, Beelen DW, Tischer J, Nagler A, Glass B, Maertens J, Yanez L, Beguin Y, Sill H, Scheid C, Stelljes M, Ganser A, Zachee P, Selleslag D, de Witte T, Robin M, Kröger N Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients Age >= 70 Years with Myelodysplastic Syndrome: A Retrospective Study of the MDS Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(1):44-52
- Heuser M Therapy-related myeloid neoplasms: does knowing the origin help to guide treatment? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):24-32
- Heuser M, Thol F, Ganser A Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113(18):317-322
- Hökendorf U, Yabal M, Herold T, Munkhbaatar E, Rott S, Jilg S, Kauschinger J, Magnani G, Reisinger F, Heuser M, Kreipe H, Sotlar K, Engleitner T, Rad R, Weichert W, Peschel C, Ruland J, Heikenwälder M, Spiekermann K, Slotta-Huspenina J, Groß O, Jost PJ RIPK3 Restricts Myeloid Leukemogenesis by Promoting Cell Death and Differentiation of Leukemia Initiating Cells. *Cancer Cell* 2016;30(1):75-91
- Hönes JM, Botezatu L, Helness A, Vadnais C, Vassen L, Robert F, Hergenhan SM, Thivakaran A, Schütte J, Al-Matary YS, Lams RF, Fraszczak J, Makishima H, Radivoyevitch T, Przychodzen B, da Conceição Castro SV, Görgens A, Giebel B, Klein-Hitpass L, Lennartz K, Heuser M, Thiede C, Ehninger G, Dührsen U, Maciejewski JP, Mörröy T, Khandanpour C GF11 as a novel prognostic and therapeutic factor for AML/MDS. *Leukemia* 2016;30(6):1237-1245

- Huang K, Yang M, Pan Z, Heidel FH, Scherr M, Eder M, Fischer T, Büsche G, Welte K, von Neuhoff N, Ganser A, Li Z Leukemogenic potency of the novel FLT3-N676K mutant. *Ann Hematol* 2016;95(5):783-791
- Hübner J, Hoseini SS, Suerth JD, Hoffmann D, Maluski M, Herbst J, Maul H, Ghosh A, Eiz-Vesper B, Yuan Q, Ott M, Heuser M, Schambach A, Sauer MG Generation of Genetically Engineered Precursor T-Cells From Human Umbilical Cord Blood Using an Optimized Alpharetroviral Vector Platform. *Mol Ther* 2016;24(7):1216-1226
- Hütter-Krönke ML, Benner A, Döhner K, Krauter J, Weber D, Moessner M, Köhne CH, Horst HA, Schmidt-Wolf IG, Rummel M, Götze K, Koller E, Petzer AL, Salwender H, Fiedler W, Kirchen H, Haase D, Kremers S, Theobald M, Matzdorff AC, Ganser A, Döhner H, Schlenk RF Salvage therapy with high-dose cytarabine and mitoxantrone in combination with all-trans retinoic acid and gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia refractory to first induction therapy. *Haematologica* 2016;101(7):839-845
- Iványi P, Beutel G, Drewes N, Pirr J, Kielstein JT, Morgan M, Ganser A, Grünwald V Therapy of Treatment-Related Hypertension in Metastatic Renal-Cell Cancer Patients Receiving Sunitinib. *Clin Genitourin Cancer* 2016;DOI: 10.1016/j.clgc.2016.10.004
- Jablonka A, Behrens GM, Stange M, Dopfer C, Grote U, Hansen G, Schmidt RE, Happle C Tetanus and diphtheria immunity in refugees in Europe in 2015. *Infection* 2016;DOI: 10.1007/s15010-016-0934-7
- Karch A, Koch A, Grünwald V A phase II trial comparing pazopanib with doxorubicin as first-line treatment in elderly patients with metastatic or advanced soft tissue sarcoma (EPAZ): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016;17(1):312
- Klimiankou M, Mellor-Heineke S, Klimenkova O, Reinel E, Uenalan M, Kandabarau S, Skokowa J, Welte K, Zeidler C Two cases of cyclic neutropenia with acquired CSF3R mutations, with 1 developing AML. *Blood* 2016;127(21):2638-2641
- Klimiankou M, Mellor-Heineke S, Zeidler C, Welte K, Skokowa J Role of CSF3R mutations in the pathomechanism of congenital neutropenia and secondary acute myeloid leukemia. *Ann N Y Acad Sci* 2016;1370(1):119-125
- Koch C, Samareh B, Morishima T, Mir P, Kanz L, Zeidler C, Skokowa J, Welte K GM-CSF treatment is not effective in congenital neutropenia patients due to its inability to activate NAMPT signaling. *Ann Hematol* 2017;96(3):345-353
- Koenecke C, Heim D, van Biezen A, Heuser M, Aljurf M, Kyrz-Krzemien S, Volin L, de Souza CA, Gedde-Dahl T, Sengeloev H, Schanz U, Komarnicki M, Arroyo CH, Tholouli E, Gluckman E, Esquirol A, Yakoub-Agha I, Gurman G, Olavarria E, Kröger N Outcome of patients with chronic myeloid leukemia and a low-risk score: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of targeted therapy. A report from the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(9):1259-1261
- Kossak-Roth U, Saussele S, Aul C, Büchner T, Döhner H, Dugas M, Ehninger G, Ganser A, Giagounidis A, Gokbüget N, Griesshammer M, Hasford J, Heuser M, Hiddemann W, Hochhaus A, Hoelzer D, Niederwieser D, Reiter A, Röllig C, Hehlmann R Entstehung, Entwicklung und Erfolge des Kompetenznetzes Akute und Chronische Leukämien (KNL). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016;59(4):444-453
- Krowiorz K, Ruschmann J, Lai C, Ngom M, Maetzig T, Martins V, Scheffold A, Schneider E, Pochert N, Miller C, Palmqvist L, Staffas A, Mulaw M, Bohl SR, Buske C, Heuser M, Kraus J, O'Neill K, Hansen CL, Petriv OI, Kestler H, Döhner H, Bullinger L, Döhner K, Humphries RK, Rouhi A, Kuchenbauer F MiR-139-5p is a potent tumor suppressor in adult acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J* 2016;6(12):e508
- Lee CW, Wohlan K, Dallmann I, Förster R, Ganser A, Krueger A, Scherr M, Eder M, Koenecke C miR-181a Expression in Donor T Cells Modulates Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *J Immunol* 2016;196(9):3927-3934
- Low HZ, Ahrenstorf G, Pommerenke C, Habermann N, Schughart K, Ordóñez D, Strieppecke R, Wilk E, Witte T TLR8 regulation of LILRA3 in monocytes is abrogated in human immunodeficiency virus infection and correlates to CD4 counts and virus loads. *Retrovirology* 2016;13:15
- Madan V, Shyamsunder P, Han L, Mayakonda A, Nagata Y, Sundaresan J, Kanojia D, Yoshida K, Ganesan S, Hattori N, Fulton N, Tan KT, Alpermann T, Kuo MC, Rostami S, Matthews J, Sanada M, Liu LZ, Shiraiishi Y, Miyano S, Chendamarai E, Hou HA, Malnassy G, Ma T, Garg M, Ding LW, Sun QY, Chien W, Ikezoe T, Lill M, Biondi A, Larson RA, Powell BL, Lubbert M, Chng WJ, Tien HF, Heuser M, Ganser A, Koren-Michowitz M, Kornblau SM, Kantarjian HM, Nowak D, Hofmann WK, Yang H, Stock W, Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Haferlach T, Ogawa S, Shih LY, Mathews V, Koeffler HP Comprehensive mutational analysis of primary and relapse acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2016;30(8):1672-1681
- Malard F, Labopin M, Stuhler G, Bittenbring J, Ganser A, Tischer J, Michallet M, Kroger N, Schmid C, Huynh A, Hallek M, Savani BN, Mohty M, Nagler A Sequential Intensified Conditioning Regimen Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Intermediate- or High-Risk Acute Myeloid Leukemia in Complete Remission: A Study from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(2):278-284
- Manukjan G, Ripperger T, Venturini L, Stadler M, Göhring G, Schambach A, Schlegelberger B, Steinemann D GABP is necessary for stem/progenitor cell maintenance and myeloid differentiation in human hematopoiesis and chronic myeloid leukemia. *Stem Cell Res* 2016;16(3):677-681
- Mossner M, Jann JC, Nowak D, Platzbecker U, Giagounidis A, Götze K, Letsch A, Haase D, Shirneshan K, Braulke F, Schlenk RF, Haferlach T, Schafhausen P, Bug G, Lübbert M, Ganser A, Büsche G, Schuler E, Nowak V, Pressler J, Obländer J, Fey S, Müller N, Lauinger-Lörsch E, Metzgeroth G, Weiss C, Hofmann WK, Germing U, Nolte F Prevalence, clonal dynamics and clinical impact of TP53 mutations in patients with myelodysplastic syndrome with isolated deletion (5q) treated with lenalidomide: results from a prospective

- multicenter study of the german MDS study group (GMDS). *Leukemia* 2016;30(9):1956-1959
- Nonhoff J, Ricke-Hoch M, Mueller M, Stapel B, Pfeiffer T, Kasten M, Scher M, von Kaisenberg C, Bauersachs J, Haghikia A, Hilfiker-Kleiner D Serelaxin treatment promotes adaptive hypertrophy but does not prevent heart failure in experimental peripartum cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2017;DOI: 10.1093/cvr/cvw245
- Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, Potter NE, Heuser M, Thol F, Bolli N, Gundem G, Van Loo P, Martincorena I, Ganly P, Mudie L, McLaren S, O'Meara S, Raine K, Jones DR, Teague JW, Butler AP, Greaves MF, Ganser A, Dohner K, Schlenk RF, Dohner H, Campbell PJ Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2016;374(23):2209-2221
- Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knobl P, Wu H, Artoni A, Westwood JP, Mansouri Taleghani M, Jilma B, Callewaert F, Ulrichs H, DUBY C, Tersago D, TITAN Investigators. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2016;374(6):511-522
- Pinho MP, Sundarasetty BS, Bergami-Santos PC, Stepanovicus-Cruz K, Ferreira AK, Stripecke R, Barbutto JA Dendritic-tumor cell hybrids induce tumor-specific immune responses more effectively than the simple mixture of dendritic and tumor cells. *Cytotherapy* 2016;18(4):570-580
- Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, Thiede C, Paoloni F, Vignetti M, Ferrara F, Divona M, Albano F, Efficace F, Fazi P, Sborgia M, Di Bona E, Breccia M, Borlenghi E, Cairoli R, Rambaldi A, Melillo L, La Nasa G, Fiedler W, Brossart P, Hertenstein B, Salih HR, Wattad M, Lübbert M, Brandts CH, Hänel M, Röllig C, Schmitz N, Link H, Frairia C, Pogliani EM, Fozza C, D'Arco AM, Di Renzo N, Cortelezzi A, Fabbiano F, Döhner K, Ganser A, Döhner H, Amadori S, Mandelli F, Ehninger G, Schlenk RF, Lo-Coco F Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial. *J Clin Oncol* 2017;35(6):605-612
- Qiu J, Zhou B, Thol F, Zhou Y, Chen L, Shao C, DeBoever C, Hou J, Li H, Chaturvedi A, Ganser A, Bejar R, Zhang DE, Fu XD, Heuser M Distinct splicing signatures affect converged pathways in myelodysplastic syndrome patients carrying mutations in different splicing regulators. *RNA* 2016;22(10):1535-1549
- Rataj D, Werwitzke S, Haarmeijer B, Winkler M, Ramackers W, Petersen B, Niemann H, Wunsch A, Bähr A, Klymiuk N, Wolf E, Abicht JM, Ayares D, Tiede A Inhibition of complement component C5 prevents clotting in an ex vivo model of xenogeneic activation of coagulation. *Xenotransplantation* 2016;23(2):117-127
- Rausch L, Koenecke C, Koch HF, Kaltenborn A, Emmanouilidis N, Pape L, Lehner F, Arelin V, Baumann U, Schrem H Matched-pair analysis: identification of factors with independent influence on the development of PTLN after kidney or liver transplantation. *Transplant Res* 2016;5:6
- Ringden O, Labopin M, Schmid C, Sadeghi B, Polge E, Tischer J, Ganser A, Michallet M, Kanz L, Schwerdtfeger R, Nagler A, Mohty M, Acute Leukaemia Working Party of the EBMT. Sequential chemotherapy followed by reduced-intensity conditioning and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in adult patients with relapse or refractory acute myeloid leukaemia: a survey from the Acute Leukaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol* 2016;DOI: 10.1111/bjh.14428
- Rini BI, Tomita Y, Melichar B, Ueda T, Grünwald V, Fishman MN, Uemura H, Oya M, Bair AH, Andrews GI, Rosbrook B, Jonasch E Overall Survival Analysis From a Randomized Phase II Study of Axitinib With or Without Dose Titration in First-Line Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14(6):499-503
- Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Schouten H, Ehninger G, Maertens J, Crawley C, Rambaldi A, Russell N, Anders W, Blaise D, Yakoub-Agha I, Ganser A, Castagna L, Volin L, Cahn JY, Montoto S, Dreger P Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable long term disease control. An analysis from the Lymphoma Working Party Of the EBMT. *Ann Oncol* 2016;27(6):1088-1094
- Rothermundt C, von Rappard J, Eisen T, Escudier B, Grünwald V, Larkin J, McDermott D, Oldenburg J, Porta C, Rini B, Schmidinger M, Sternberg CN, Putora PM Second-line treatment for metastatic clear cell renal cell cancer: experts' consensus algorithms. *World J Urol* 2016;DOI: 10.1007/s00345-016-1903-6
- Rubio MT, Savani BN, Labopin M, Polge E, Niederwieser D, Ganser A, Schwerdtfeger R, Ehninger G, Finke J, Renate A, Craddock C, Kröger N, Hallek M, Jindra P, Mohty M, Nagler A The impact of HLA-matching on reduced intensity conditioning regimen unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in patients above 50 years-a report from the EBMT acute leukemia working party. *J Hematol Oncol* 2016;9(1):65
- Ruggeri A, Battipaglia G, Labopin M, Ehninger G, Beelen D, Tischer J, Ganser A, Schwerdtfeger R, Glass B, Finke J, Michallet M, Stelljes M, Jindra P, Arnold R, Kroger N, Mohty M, Nagler A Unrelated donor versus matched sibling donor in adults with acute myeloid leukemia in first relapse: an ALWP-EBMT study. *J Hematol Oncol* 2016;9(1):89
- Rummel M, Kaiser U, Balsler C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, Niederle N, Losem C, Boeck HP, Weidmann E, von Gruenhagen U, Mueller L, Sandherr M, Hahn L, Vereshchagina J, Kauff F, Blau W, Hinke A, Barth J, Study Group Indolent Lymphomas. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(1):57-66
- Scheffold A, Jebaraj BM, Jaramillo S, Tausch E, Steinbrecher D, Hahn M, Böttcher S, Ritgen M, Bunjes D, Zeis M, Stadler M, Uharek L, Scheid C, Hegenbart U, Hallek M, Kneba M, Schmitz N, Döhner H, Dreger P, Stilgenbauer S Impact of telomere length on the outcome of allogeneic stem cell transplantation for poor-risk chronic lymphocytic leukaemia: results from the GCLLSG CLL3X trial. *Br J Haematol* 2016;DOI: 10.1111/bjh.14219

- Schlenk RF, Lübbert M, Benner A, Lamparter A, Krauter J, Herr W, Martin H, Salih HR, Kundgen A, Horst HA, Brossart P, Götze K, Nachbaur D, Wattad M, Köhne CH, Fiedler W, Bentz M, Wulf G, Held G, Hertenstein B, Salwender H, Gaidzik VI, Schlegelberger B, Weber D, Döhner K, Ganser A, Döhner H, German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. All-trans retinoic acid as adjunct to intensive treatment in younger adult patients with acute myeloid leukemia: results of the randomized AMLSG 07-04 study. *Ann Hematol* 2016;95(12):1931-1942
- Schmitt T, Mayer-Steinacker R, Mayer F, Grünwald V, Schütte J, Hartmann JT, Kasper B, Hüsing J, Hajda J, Ottawa G, Mechttersheimer G, Mikus G, Burhenne J, Lehmann L, Heilig CE, Ho AD, Egerer G Vorinostat in refractory soft tissue sarcomas - Results of a multi-centre phase II trial of the German Soft Tissue Sarcoma and Bone Tumour Working Group (AIO). *Eur J Cancer* 2016;64:74-82
- Schneider E, Staffas A, Röhner L, Krowiorz K, Heuser M, Döhner K, Bullinger L, Döhner H, Fogelstrand L, Rouhi A, Kuchenbauer F, Palmqvist L MicroRNA-155 is upregulated in MLL-rearranged AML but its absence does not affect leukemia development. *Exp Hematol* 2016;44(12):1166-1171
- Seidel C, Oechsle K, Lorch A, Dieing A, Hentrich M, Hornig M, Grünwald V, Cathomas R, Meiler J, de Wit M, Bokemeyer C Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in cisplatin-refractory germ cell cancer in routine care-Registry data from an outcomes research project of the German Testicular Cancer Study Group. *Urol Oncol* 2016;34(4):167.e21-167.e28
- Serpa Neto A, Schmidt M, Azevedo LC, Bein T, Brochard L, Beutel G, Combes A, Costa EL, Hodgson C, Lindskov C, Lubnow M, Lueck C, Michaels AJ, Paiva JA, Park M, Pesenti A, Pham T, Quintel M, Marco Ranieri V, Ried M, Roncon-Albuquerque R Jr, Slutsky AS, Takeda S, Terragni PP, Vejen M, Weber-Carstens S, Welte T, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ, ReVA Research Network and the PROVE Network Investigators. Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis. *Mechanical ventilation during ECMO. Intensive Care Med* 2016;42(11):1672-1684
- Sharma A, Jyotsana N, Lai CK, Chaturvedi A, Gabdoulline R, Görlich K, Murphy C, Blanchard JE, Ganser A, Brown E, Hassell JA, Humphries RK, Morgan M, Heuser M Pyrimethamine as a Potent and Selective Inhibitor of Acute Myeloid Leukemia Identified by High-throughput Drug Screening. *Curr Cancer Drug Targets* 2016;16(9):818-828
- Shimoni A, Labopin M, Savani B, Volin L, Ehringer G, Kuball J, Bunjes D, Schaap N, Vigouroux S, Bacigalupo A, Veelken H, Sierra J, Eder M, Niederwieser D, Mohty M, Nagler A Long-term survival and late events after allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched siblings for acute myeloid leukemia with myeloablative compared to reduced-intensity conditioning: a report on behalf of the acute leukemia working party of European group for blood and marrow transplantation. *J Hematol Oncol* 2016;9(1):118
- Skuljec J, Cabanski M, Surdziel E, Lachmann N, Brenning S, Pul R, Jirno AC, Habener A, Viscic J, Dalüge K, Hennig C, Moritz T, Happle C, Hansen G Monocyte/macrophage lineage commitment and distribution are affected by the lack of regulatory T cells in scurfy mice. *Eur J Immunol* 2016;46(7):1656-1668
- Stapel B, Kohlhaas M, Ricke-Hoch M, Haghikia A, Erschow S, Knutti J, Silvola JM, Roivainen A, Saraste A, Nickel AG, Saar JA, Sieve I, Pietzsch S, Müller M, Bogeski I, Kappl R, Jauhainen M, Thackeray JT, Scherr M, Bengel FM, Hagl C, Tudorache I, Bauersachs J, Maack C, Hilfiker-Kleiner D Low STAT3 expression sensitizes to toxic effects of beta-adrenergic receptor stimulation in peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2016;DOI: 10.1093/eurheartj/ehw086
- Stapel B, Kotsiari A, Scherr M, Hilfiker-Kleiner D, Bleich S, Frieling H, Kahl KG Olanzapine and aripiprazole differentially affect glucose uptake and energy metabolism in human mononuclear blood cells. *J Psychiatr Res* 2016;88:18-27
- Stripecke R Leukemias and bones: humanizing the niche in mice. *Blood* 2016;128(25):2874-2875
- Theis F, Corbacioglu A, Gaidzik VI, Paschka P, Weber D, Bullinger L, Heuser M, Ganser A, Thol F, Schlegelberger B, Göhring G, Köhne CH, Germing U, Brossart P, Horst HA, Haase D, Götze K, Ringhoffer M, Fiedler W, Nachbaur D, Kindler T, Held G, Lübbert M, Wattad M, Salih HR, Krauter J, Döhner H, Schlenk RF, Döhner K Clinical impact of GATA2 mutations in acute myeloid leukemia patients harboring CEBPA mutations: a study of the AML study group. *Leukemia* 2016;30(11):2248-2250
- Thol F, Klesse S, Köhler L, Gabdoulline R, Kloos A, Liebich A, Wichmann M, Chaturvedi A, Fabisch J, Gaidzik VI, Paschka P, Bullinger L, Bug G, Serve H, Göhring G, Schlegelberger B, Lubbert M, Kirchner H, Wattad M, Kraemer D, Hertenstein B, Heil G, Fiedler W, Krauter J, Schlenk RF, Döhner K, Döhner H, Ganser A, Heuser M Acute myeloid leukemia derived from lympho-myeloid clonal hematopoiesis. *Leukemia* 2017;DOI: 10.1038/leu.2016.345
- Tiede A, Hofbauer CJ, Werwitzke S, Knöbl P, Gottstein S, Scharf RE, Heinz J, Gross J, Holstein K, Dobbstein 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;127(19):2289-2297
- Tomić A, Varanasi PR, Golemac M, Malić S, Riese P, Borst EM, Mischak-Weissinger E, Guzmán CA, Krmpotić A, Jonjić S, Messerle M Activation of Innate and Adaptive Immunity by a Recombinant Human Cytomegalovirus Strain Expressing an NKG2D Ligand. *PLoS Pathog* 2016;12(12):e1006015
- Varghese J, Holz C, Neuhaus P, Bernardi M, Boehm A, Ganser A, Gore S, Heaney M, Hochhaus A, Hofmann WK, Krug U, Müller-Tidow C, Smith A, Weltermann A, de Witte T, Hehlmann R, Dugas M Key Data Elements in Myeloid Leukemia. *Stud Health Technol Inform* 2016;228:282-286
- Velaga S, Alter C, Dringenberg U, Thiesler CT, Kuhs S, Olek S, Ukena SN, Franzke A Clinical-grade regulatory T cells: Comparative analysis of large-scale expansion conditions. *Exp Hematol* 2017;45:27-35.e1

Vor der Nolte AP, Chodisetti G, Yuan Z, Busch F, Riederer B, Luo M, Yu Y, Menon MB, Schneider A, Stripecke R, Nikolovska K, Yeruva S, Seidler U Na⁺/H⁺ Exchanger NHE1 and NHE2 have Opposite Effects on Migration Velocity in the Rat Gastric Surface Cells. *J Cell Physiol* 2016;DOI: 10.1002/jcp.25758

Weissinger EM, Human C, Metzger J, Hambach L, Wolf D, Greinix HT, Dickinson AM, Mullen W, Jonigk D, Kuzmina Z, Kreipe H, Schweier P, Böhm O, Türüchanow I, Ihlenburg-Schwarz D, Raad J, Durban A, Schiemann M, Könecke C, Diedrich H, Holler E, Beutel G, Krauter J, Ganser A, Stadler M The proteome pattern cGvHD_MS14 allows early and accurate prediction of chronic GvHD after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2017;31(3):654-662

Werwitzke S, Geisen U, Nowak-Gottl U, Eichler H, Stephan B, Scholz U, Holstein K, Klamroth R, Knobl P, Huth-Kuhne 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;14(5):940-947

Zheng X, Halle S, Yu K, Mishra P, Scherr M, Pietzsch S, Willenzon S, Janssen A, Boelter J, Hilfiker-Kleiner D, Eder M, Förster R Cardiomyocytes display low mitochondrial priming and are highly resistant toward cytotoxic T-cell killing. *Eur J Immunol* 2016;46(6):1415-1426

Übersichtsarbeiten

Appelmann I, Kreher S, Parmentier S, Wolf HH, Bisping G, Kirschner M, Bergmann F, Schilling K, Brümmendorf TH, Petrides PE, Tiede A, Matzdorff A, Grieshammer M, Riess H, Koschmieder S Diagnosis, prevention, and management of bleeding episodes in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: recommendations by the Hemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) and the Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH). *Ann Hematol* 2016;95(5):707-718

Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grünwald V, Kähler KC, Loquai C, Reinmuth N, Steins M, Zimmer L, Sendl A, Gutzmer R Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 2016;45:7-18

Erlmeier F, Weichert W, Autenrieth M, Ivanyi P, Hartmann A, Steffens S c-Met Onkogen bei Nierenzellkarzinomen. *Aktuelle Urol* 2016;47(6):475-479

Ganser A, Heuser M Therapy-related myeloid neoplasms. *Curr Opin Hematol* 2017;24(2):152-158

Juric MK, Ghimire S, Ogonek J, Weissinger EM, Holler E, van Rood JJ, Oudshoorn M, Dickinson A, Greinix HT Milestones of Hematopoietic Stem Cell Transplantation - From First Human Studies to Current Developments. *Front Immunol* 2016;7:470

Ogonek J, Kralj Juric M, Ghimire S, Varanasi PR, Holler E, Greinix H, Weissinger E Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol* 2016;7:507

Reis M, Ogonek J, Qesari M, Borges NM, Nicholson L, Preussner L, Dickinson AM, Wang XN, Weissinger EM, Richter A Recent Developments in Cellular Immunotherapy for HSCT-Associated

Complications. *Front Immunol* 2016;7:500

Schellongowski P, Kiehl M, Kochanek M, Staudinger T, Beutel G, Intensive Care in Hematologic-Oncologic Patients (iCHOP). Intensive care for cancer patients: An interdisciplinary challenge for cancer specialists and intensive care physicians. *Memo* 2016;9:39-44

Schellongowski Peter, Beutel Gernot, Kochanek Matthias, Kiehl Michael G Intensivmedizinische Aspekte bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen. *Intensivmed up2date* 2016;12(03):267-285

Stripecke R, Gouttefangeas C, Förster I 1st EMBL/DFG Women in Science Network Conference Heidelberg 2016: From Genes, Cells and the Immune System towards Therapies - Meeting Report. *Eur J Immunol* 2016;46(11):2492-2495

Abstracts

2016 wurden 75 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Trummer, Arne Rainer (PD Dr. med.): Extrazelluläre Mikrovesikel Mediatoren zwischen Hämostase- und Immunsystem und ihre Rolle in der Stammzell- und Organtransplantation.

Promotionen

Araujo Cruz, Michelle Maria (PhD): MRes Molecular Medicine-Functional characterisation of mutant isocitrate dehydrogenase in acute myeloid leukemia.

Aydilek, Erdem (Dr. med.): Identifizierung und Charakterisierung von R-Ras-Mutationen in myeloischen Leukämiezellen.

Beese, Karoline (Dr. med.): Identifizierung neuer genetischer Marker und ihre prognostische Bedeutung single Nucleotide Polymorphismen im Wilms Tumor 1 Gen bei Akuter myeloischer Leukämie.

Bollin, Robin Lucas Darius (Dr. med.): Mutationen in STAG1 und STAG2 bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und ihre prognostische Bedeutung.

Dobbernack, Vera (Dr. med.): Inzidenz und prognostische Bedeutung von Mutationen in den Splicinggenen SRSF2, U2AF1 und SF3B1 in myelodysplastischen Syndromen nach allogener Stammzelltransplantation.

Hamwi, Iyas (Dr. med.): Differenzierung von AML-Zellen und deren Expressionsanalyse hinsichtlich langer nicht-kodierender RNADissertation.

Huang, Kezhi (Dr. rer. nat.): Remarkable leukemogenic potency of the novel FLT3-N676K mutant.

Kirchner, Aylin Sarah (Dr. med.): Häufigkeit und klinische Bedeutung von Mutationen in den microRNAs miR-142, miR-632, miR-516B1 und miR-891A bei Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen und Akuter Myeloischer Leukämie.

Monje, Freya (Dr. med.): Untersuchung strahleninduzierter Änderungen der microRNA-Expression an HL-60-Zellen.

Rataj, Dennis (Dr. rer. nat. M.Sc. Biomedicine): Coagulation Disorders in Xenotransplantation.

Stipendien

Olbrich, Henning (Medizinstudent): DZIF Strucmed-Stipendium (August 2016 bis Juli 2017).

Slabik, Constanze (Medizinstudentin): DZIF-Strucmed-Stipendium (August 2016 bis Juli 2017).

Theobald, Sebastian (MSci): DFG, Exzellenzcluster REBIRTH Ph.D-Stipendium (Oktober 2015 bis März 2017).

Pan, Zengkai: The China Scholarship Council (€ 14.400 p.a.; Gesamtförderersumme € 57.600).

Wissenschaftspreise

Jyotsana, Nidhi (Dr.): CLINAM 2016 Fellowship (European Foundation for Clinical Nanomedicine).

Lück, Catherina (Dr.), Stadler Michael (Dr.), Könecke, Christian (PD Dr.), Dammann Elke, Ganser Arnold (Prof. Dr.), Eder Matthias (Prof. Dr.): Best-Abstract-Preis der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, DGHO 2016: Lueck C, Stadler M, Koenecke C, Hoepfer MM, Dammann E, Schneider AS, Kielstein JT, Ganser A, Eder M. Outcome of allogeneic stem cell recipients admitted to the ICU - a single center analysis of 942 patients. DGHO, October 14. - 18., Leipzig, Germany.

Schultze-Florey, Christian (Dr.): Promotionspreis „Bio-Psychosoziale Medizin“ 2016 der Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Medizin (DKPM) und der Stiftung Psychosomatik und Sozialmedizin, Ascona, CH für die Promotion mit dem Titel „Wenn das Immunsystem Trauer trägt: Psychoneuroimmunologische Untersuchungen. Die Wirkung des Verlustes des Lebenspartners auf pro-inflammatorische Zytokine und Genregulation in Leukozyten“.

Schultze-Florey, Christian (Dr.): ASH 2016 Abstract Achievement Award.

Tiede, Andreas (Dr.): Alexander-Schmidt-Preis der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH).

Auszeichnungen

Beutel, Gernot (Dr.): German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO): Plenary Session: Best Abstract.

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. Vorsitzender des Internationaler Beirates 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: Wissenschaftsrat, 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 (Univ.-Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: DFG, Wellcome Trust, FWF START Programm (Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Österreich), Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Journal of Clinical Investigation, Blood, Leukemia, Cancerogenesis, Leukemia & Lymphoma, Oncotarget, Annals of Hematology.

Franzke, Anke (Prof. Dr.): Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates (SAB) des IFB-Tx, MHH; Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: Deutsche Forschungsgemeinschaft und Deutsche Krebsgesellschaft; Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Journal of Immunology, Plos One; Mitglied verschiedener Studienleitkommissionen (z.B. Studiengruppe indolente Lymphome StiL).

Grünwald, Viktor (Prof. Dr.): 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 Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft (DKG): Interdisziplinäre Arbeitsgruppen: Kopf-Hals-Tumore (Mitglied), Blasenkarzinom (Vertreter der AIO), Nierenzellkarzinom (Sprecher), Weichteilsarkome (Mitglied) Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO): Arbeitsgruppen: Kopf-Hals-Tumore (Sprecher) Nierenzellkarzinom (Sprecher) Weichteilsarkome (Sprecher) European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC): Arbeitsgruppen: Head & Neck-Carcinomas (Mitglied), Genitourinary Cancers (Mitglied), Soft tissue and bone sarcoma (Mitglied) Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: BMC Cancer, Annals Oncology, CGUC,

Future Science, J. Clin. Oncol, Lancet Oncology, Onkologie, Pharmacogenomics, Target Oncology.

Heuser, Michael (Univ.-Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen und Journale: Cancer Cell, Blood, Leukemia, Annals of Hematology, Expert Review of Hematology, Advances in Hematology, Blood Reviews, PLOS One, Deutsches Ärzteblatt, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Krebshilfe, Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung, Wilhelm-Sander Stiftung, Croatian Science Foundation, Hannover Biomedical Research School, Universität Ulm.

Ivanyi, Philipp (Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Oncotargets, Clinical Kidney Journal, Clinics in Surgery, Annals of Clinical Case Reports, European Journal of Clinical Pharmacology, Journal of Supportive Care in Cancer, The Pharmacogenomics.

Könecke, Christian (PD Dr.): Mitglied der Chronic Malignancies Working Party der European Society of Blood and Marrow Transplantation (EBMT); Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Forschungsanträge: Deutsche Forschungsgemeinschaft; Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Haematologica, Bone Marrow Transplantation, Leukemia and Lymphoma, Annals of Hematology, European Journal of Haematology, PLOSone, Mucosal Immunology, European Journal of Immunology, American Journal of Transplantation, Annals of Transplantation.

Li, Zhixiong (Prof. Dr.): im Editorial Board von Annals of Hematology, World Journal of Hematology, Stem Cell Biology and Research, International Journal of Hematology Research, Austin Oncology Case Reports, Journal of Hematology, Blood Transfusion & Disorders und Annals of Hematology & Oncology. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Oncotarget, Annals of Hematology, World Journal of Hematology, Frontiers in Biology, Journal of Hematology, Blood Transfusion & Disorders und World Journal of Clinical Pediatrics. Als Gutachter für Verleihung eines Forschungspreises der Chinesischen Regierung (Vertretung durch die Chinesische Botschaft in Berlin).

Lück, Catherina (Dr.): Mitarbeit in der deutsch-österreichischen Initiative „Intensive Care in Hematologic and Oncologic Patients, iCHOP“.

Scherr, Michaela (Univ.-Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: DFG, Blood und Leukemia.

Stadler, Michael (Dr. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hematology.

Stripecke, Renata (Univ.-Prof. Dr. rer. nat.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften als 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 Fachzeitschriften als Scientific Editorial Board Member: Human Gene Therapy Methods, Human Gene Therapy Clinical Development; Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften als Reviewer: Blood, BMC Immunology, Molecular Therapy, Molecular Therapy Methods and Clinical Development, Annals of Hematology, Gene Therapy, Human Gene Therapy, Leukemia; Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen als Adhoc-Reviewer: Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD), Germany; Concern Foundation, USA; Gutachterliche Tätigkeiten als Remote Reviewer: Fonds Wetenschappelijk Onderzoek (FWO), Belgium; Fund for Scientific Research, Belgium, Margarete von Wrangell-Habilitationsprogramm für Frauen, Germany; Webinar Sprecherin AAAS/Science Webinar "Applying humanized mouse models to immune therapy research": <http://webinar.sciencemag.org/webinar/archive/applying-humanized-mouse-models-immune-therapy-research>; Tagung Organisation "EMBL- DFG Women in Science Network: From gene, cells and the immune system towards new therapies". With support of eight DFG-funded collaborative research centers (CRCs) <http://www.embl.de/training/events/2016/SFB16-02>.

Thol, Felicitas (PD Dr.): Mitglied des „Committee for Education“ der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) und der „International Hematology Award Task Force“ der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH). Mitglied der „Alpha Omega Alpha“ (American Medical Honor Society); Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Leukemia, Haematologica, Annals of Hematology and others.

Tiede, Andreas (Univ.-Prof. Dr.): Sekretär und Mitglied des Vorstands der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Stellvertretender Vorsitzender des Ärztlichen Beirats der Deutschen Hämophiliegesellschaft, 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.

Institut Experimentelle Hämatologie

■ Direktor: Prof. Dr. Axel Schambach

Tel.: 0511/532-6067 • E-Mail: schambach.axel@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/eh.html

■ Keywords: Genterapie, Blutbildung, Stammzellen, Leukämiebiologie, Signaltransduktion, Zelltherapie, Stammzellexpansion, Reprogrammierung, In-vivo Targeting von Geweben

Forschungsprofil

Das Institut für Experimentelle Hämatologie wurde im April 2006 als Forschungseinrichtung in Ergänzung zu den klinisch-hämatologischen Abteilungen der MHH gegründet. Im Zentrum unseres Forschungsinteresses steht die Entwicklung innovativer zell- und genterapeutischer Ansätze zur Behandlung erbter und erworbener genetisch-bedingter Erkrankungen. Gerade in der jüngeren Vergangenheit konnte das Potential zell- und genbasierter Therapieansätze eindrucksvoll gezeigt werden. Beispiele hierfür sind die Behandlung von Kinder mit schweren Immundefekten und metabolischen Erkrankungen. Um zell- und/oder genbasierte Therapieansätze für weitere Erkrankungen anwendbar zu machen, bzw. die bestehenden Konzepte noch effizienter und sicherer zu gestalten, entwickeln wir Genfähren (Vektoren), die für die jeweilige Anwendung optimiert wurden. Hierzu führen wir eine detaillierte Analyse der Wechselwirkungen zwischen Genfähren (Vektoren) und ihren Zielzellen durch und adaptieren das System entsprechend. Neben „rational-design“-basierten Ansätzen, stehen uns high throughput Selektionsverfahren zu Verfügung, um anwendungszugewöhnliche Vektoren zu entwickeln. Im Bereich der Zell-basierten Ansätze liegt unser Schwerpunkt auf der Analyse der Stammzellbiologie und -reprogrammierung sowie der Analyse ausgewählter Mechanismen der Leukämogenese. Die Entwicklung neuartiger Strategien zum therapeutischen Zell- und Gentergeting sind als weitere Forschungsfelder in den letzten Jahren hinzugekommen. Sie ermöglichen die Entwicklung von Vektoren, die einen deutlich effizienteren und zielzelleselektiven Genterfer 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 Genterfer die Abteilung verstärkt. Durch sie wurde zudem das Repertoire an Genterfersystemen, die unser Institut entwickelt und innerhalb von Kooperationen bereitstellt, um die AAV-Vektor- und Zelltargeting-Plattformen erweitert. Weitere Arbeitsgruppenleiter sind Dr. Johann Meyer (Signalbiologie; Kontrolle des Zellschicksals über künstliche Rezeptoren), Dr. Michael Morgan (Onkogenese durch Ras und verwandte Signalwege), Dr. Melanie Galla (Transiente Genvektortechnologien auf der Basis von Retroviren), Dr. Olga Kustikova (Regulierte Vektoren zur Erfassung von Transkriptionsfaktornetzwerken), PD Dr. Nico Lachmann (Innovative Zelltransplantate), Dr. Michael Rothe (Vektorsicherheit und Genotoxizität), Dr. Tobias Mätzig (Untersuchungen zur funktionellen Heterogenität in der Hämatopoese), Prof. Dr. Thomas Moritz (Genterapie von angeborenen Erkrankungen, Differenzierung von induzierten pluripotenten Stammzellen in Blutzellen), und Prof. Dr. Axel Schambach (retrovirale Vektorbiologie; Genvektorentwicklung zur Korrektur monogenetischer und erworbener Erkrankungen; Stammzellreprogrammierung).

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Neuer und verbesserter Test zur in vitro Sicherheitsbewertung von Gentherapievektoren

Die Gentherapie hat sich für die Behandlung von angeborenen und erworbenen Bluterkrankungen in der jüngeren Vergangenheit als eine äußerst effektive, neuartige Therapieform erwiesen [1,2]. Aufgrund der Erkenntnisse der molekularen Medizin wissen wir häufig, wo sich die genetischen Ursachen oder Prädispositionen für Erkrankungen befinden und wie wir Gene kurativ einsetzen können. Oft ist nur ein einziges Gen defekt, die Konsequenzen betreffen jedoch meist den gesamten Organismus und sind in vielen Fällen lebensbedrohlich.

Für die Gentherapie werden häufig virale Genfähren, sogenannte virale Vektoren, genutzt. Unser Institut beschäftigt sich unter anderem mit der Generierung neuer Genfähren und mit der Sicherheits- und Funktionsoptimierung dieser Konstrukte [3]. Die zugrundeliegenden Viren werden „entkernt“, weitgehend unschädlich gemacht und mit therapeutisch sinnvollen Informationen ausgestattet. Mit den so modifizierten Genfähren können Säugetier- und menschliche Zielzellen behandelt werden, aus welchen die neue genetische Information dann nicht mehr entweichen kann. Durch die so erfolgte Behandlung von Blutstammzellen, d.h. die Steuerzellen des Blut- und Immunsystems, konnten, wie bei einer Knochenmarktransplantation, viele lebensbedrohliche Erkrankungen, wie z. B. angeborene Immundefekte, behandelt werden. Dies wurde schon überzeugend in einigen klinischen Studien in Europa und den USA gezeigt. Trotz dieser überaus wichtigen Behandlungserfolge durch den viralen Gentransfer wurden bedauerlicherweise auch unerwartete Nebenwirkungen, wie z.B. die Entstehung von Blutkrebs, beobachtet [4]. Mechanistisch wird der eingebrachte DNA-Abschnitt wie ein normales Gen fest im Wirtszellgenom verankert, wobei die Stelle der Insertion weitgehend zufällig gewählt wird. Dabei kann es vorkommen, dass notwendige Elemente des viralen Vektors das ursprüngliche Programm der Zelle an diesem chromosomalen Ort beeinflussen und wichtige Steuermoleküle der Zellen (die sog. Protoonkogene) gestört werden. Daher werden alle für klinische Studien vorgesehenen Genfähren zunächst im Tiermodell (hier zumeist in der Maus) in Bezug auf Wirksamkeit und mögliche Nebenwirkungen getestet, eine Vorgehensweise, die von allen regulatorischen Behörden weltweit bei der Zulassung von Gentherapiestudien verlangt wird.

Um die Zahl der Tierversuche zu verringern und im Idealfall zu vermeiden, hat das Institut für Experimentelle Hämatologie zellbasierte Assays entwickelt, die dabei helfen, das Risiko von Nebenwirkungen der Gentherapie auch im Zellkulturmodell abschätzen zu können. Das Institut erhielt hierfür 2009 (in personae Christopher Baum / Ute Modlich / Sabine Knöb) den Ursula M. Händel-Tierschutzpreis für die Entwicklung einer Tierversuchersatzmethode zur Untersuchung des Nebenwirkungsrisikos der viralen Gentherapie. Der sogenannte In Vitro IMMortalization (IVIM) Assay hat sich zu einer Standardtechnik entwickelt, welche als Teil der präklinischen Tests für die Zulassung neuer Gentherapievektoren vom Gesetzgeber akzeptiert wird [5]. Dennoch weist der IVIM Assay noch bedeutende Schwächen auf, weshalb er weiterhin nur Teil des präklinischen Gesamtpaketes ist. Er kann beispielsweise die Fehlregulation des in der Klinik am häufigsten beobachteten Protoonkogens (LMO2) nicht auslesen, da die Zellkulturbedingungen das Auswachsen einer anderen Blutlinie begünstigen. Deshalb fordern die Behörden weiterhin Mausstudien, obwohl die benötigte Tieranzahl immens hoch ist [6,7], um aussagekräftige Ergebnisse bezüglich des Nebenwirkungsrisikos von Gentherapievektoren zu sammeln. Um die Limitation des IVIM Assays zu überkommen, haben wir kürzlich den Surrogate Assay for Genotoxicity Analysis (SAGA) entwickelt.

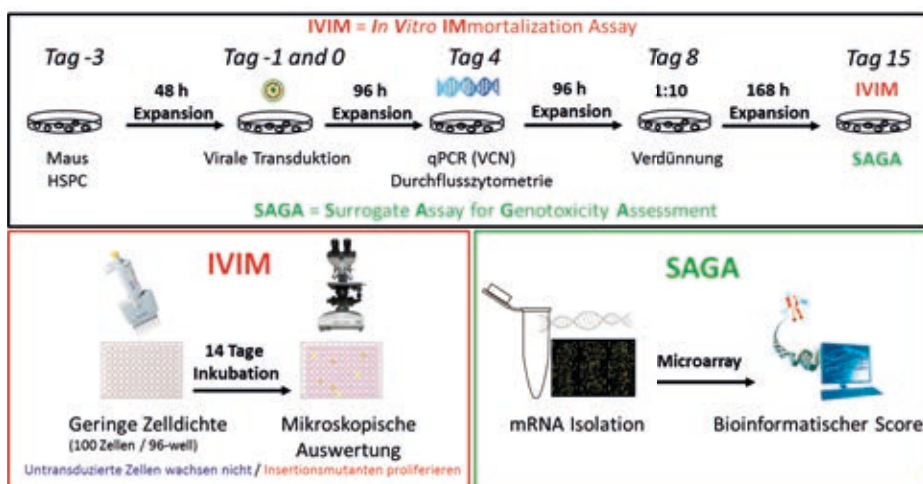


Abb. 1: Zellen werden nach der Modifikation expandiert und später entweder repliziert und mikroskopisch ausgewertet (IVIM) oder aber durch Vermessung der Expressionsprofile auf ihr genotoxisches Potential hin untersucht (SAGA).

SAGA vermisst das Genexpressionsmuster von Zellen, welche entweder mit einer Genföhre modifiziert wurden oder als Kontrolle lediglich für den gleichen Zeitraum in vitro kultiviert wurden. In Zusammenarbeit mit der Research Core Unit Transcriptomics (RCUT) auf dem MHH Campus konnten wir in über 100 Microarray-Studien eine onkogene Signatur entschlüsseln, welche eine Deregulation des genetischen Programms in transformierten Zellen beschreibt. In dieser Liste an Genen finden sich viele Kandidaten, welche schon in bestehenden Krebsdatenbanken zu finden sind. In Kombination kann das sogenannte SAGA Core Set dazu verwendet werden, um einen bioinformatischen Score zu berechnen, welcher aussagt, ob eine Genföhre risikobehaftet oder sicher ist. Wir wollen dieses Prinzip erweitern und durch maschinelles Lernen dem Computer den Unterschied zwischen sicheren und unsicheren Vektoren beibringen.

Zusammenfassend werden diese Ergebnisse dazu führen, Gentherapievektoren besser und aussagekräftiger im Hinblick auf ihr Risikoprofil in blutbildenden Zellen zu untersuchen.

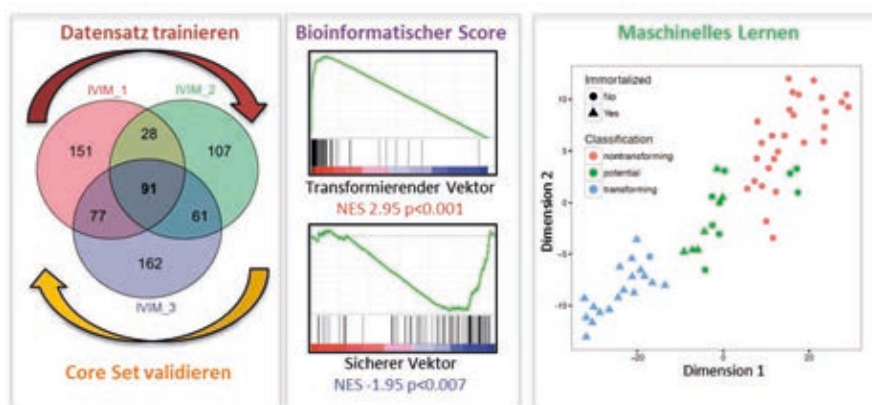


Abb. 2: Die konsistente Überlappung von deregulierten Genen wird genutzt, um die onkogene Signatur zu ermitteln. Das SAGA Core Set kann anschließend genutzt werden, um einen bioinformatischen Score zu berechnen, um einzuschätzen, ob ein Vektor sicher oder unsicher ist. Darüber hinaus kann die vielfache Wiederholung des Tests dazu verwendet werden, um dem Computer beizubringen, das mutagene Potenzial eines Vektors besser einzuschätzen.

Das Institut für Experimentelle Hämatologie ist international optimal vernetzt und kann durch die Zusammenarbeit mit vielen Kooperationspartnern genau die Gefahren verwenden, welche so auch in klinischen Studien verwendet wurden. Dadurch ist es möglich, die SAGA Resultate direkt mit den klinisch beobachteten Daten in Beziehung zu setzen. In Zukunft wollen wir das erfolgreiche SAGA Prinzip auch auf andere Gewebstypen übertragen und möglicherweise auch mit humanen Zellen durchführen.

Projektleitung: Rothe, Michael (Dr. rer. nat.) und Axel Schambach (Prof. Dr. med. PhD); Kooperationspartner: Schwarzer, Adrian (Dr. med. PhD); Talbot, Steven (Dr. rer. nat.); Dittrich-Breiholz, Oliver (Dr. rer. nat.); Selich, Anton (M. Sc.). Förderung: Medical Research Council (UK), EU-FP7 (CELL-PID).

Literatur:

1. Biffi A, Montini E, Lorioli L, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science*. 2013;341(6148):1233158.
2. Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Science*. 2013;341(6148):1233151. doi:10.1126/science.1233151.
3. Schott JW, Morgan M, Galla M, Schambach A. Viral and Synthetic RNA Vector Technologies and Applications. *Mol Ther*. 2016;24(9):1513-1527. doi:10.1038/mt.2016.143.
4. Braun CJ, Boztug K, Paruzynski A, et al. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome-long-term efficacy and genotoxicity. *Sci Transl Med*. 2014;6(227):227ra33. doi:10.1126/scitranslmed.3007280.
5. Modlich U, Bohne J, Schmidt M, et al. Cell-culture assays reveal the importance of retroviral vector design for insertional genotoxicity. *Blood*. 2006;108(8):2545-2553. doi:10.1182/blood-2005-08-024976.
6. Zhou S, Ma Z, Lu T, Janke L, Gray JT, Sorrentino BP. Mouse transplant models for evaluating the oncogenic risk of a self-inactivating XSCID lentiviral vector. *PLoS One*. 2013;8(4):e62333.
7. Montini E, Cesana D, Schmidt M, et al. The genotoxic potential of retroviral vectors is strongly modulated by vector design and integration site selection in a mouse model of HSC gene therapy. *J Clin Invest*. 2009;119(4):964-975.

■ Projektleitung: Rothe, Michael (Dr. rer. nat.); Förderung: Medical Research Council, UK; EU Cell-Pid 7. Rahmenprogramm

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Enhanced and Synthetic Cells for Regeneration

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG (Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster REBIRTH)

Regenerative Gene Therapy

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG (Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster REBIRTH)

iPSCs for Disease Modelling, Drug Screening and Cell Therapy

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG (Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster REBIRTH)

iPSC based Hematopoietic Regeneration

■ Projektleitung: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG (Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster REBIRTH)

Induced pluripotent stem cells (iPSC)-derived tissue-macrophages as an innovative therapy approach of congenital diseases

■ Projektleitung: Lachmann, Nico (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG (Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster REBIRTH)

iPSZ-abgeleitete humane hämatopoetische Entwicklung

■ Projektleitung: Lachmann, Nico (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG (Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster REBIRTH)

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)

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

Developing Genetic medicines for Severe Combined Immunodeficiency (SCID)

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Kooperationspartner: Europäisches Konsortium; Förderung: EU H2010

Reprogrammierungsplattform und iPSC-basierende Krankheitsmodelle zur Entwicklung neuer Therapien für primäre Immundefizienzen (PID)

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Kooperationspartner: Nationales Konsortium - Pädiatisches Immundefizienz-Netzwerk; Förderung: BMBF (PidNet)

Erfassung AML-assoziiierter 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.); Kooperationspartner: Cowan, Morton (Prof.); 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

Stably-produced, split-genome alpharetroviral vectors for gene therapy in hematopoietic stem cells, T cells and NK cells

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Kooperationspartner: Williams DA (Prof.); Förderung: Boston Children's Hospital

Genetically corrected induced pluripotent stem cells derived tissue macrophages as an innovative therapy of pulmonary alveolar proteinosis

■ Projektleitung: Lachmann, Nico (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Innovative Gene Therapy concepts for mendelian susceptibility to mycobacterial Disease

■ Projektleitung: Lachmann, Nico (PD Dr. rer. nat.); Förderung: Else-Kröner-Fesenius-Stiftung

iPSZ-abgeleitete Gewebsmakrophagen als innovative Therapie für die hereditäre Pulmonale Alveolarproteinose

■ Projektleitung: Lachmann, Nico (PD Dr. rer. nat.); Förderung: MHH, Young Academy

In-vitro Generierung von modifizierten Thrombozyten mit erweiterter Funktionalität aus induzierten pluripotenten Stammzellen

■ Projektleitung: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Modlich, Ute (Prof. Dr., PhD); Förderung: DFG

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)

Förderung der Vorgriffprofessur im Fach "Infektionsbiologie des Gentransfers" im Rahmen des Professorinnenprogramms II

■ Projektleitung: Büning, Hildegard (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF

KMU innovative 17: Entwicklung einer neuartigen, einfachen, schnellen und kosteneffizienten Affinitätsanreicherungsmethode für DNA-gefüllte AAV Partikel für die Gentherapie, Teilprojekt A

■ Projektleitung: Büning, Hildegard (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: nationales Konsortium; Förderung: Projektleiter Jülich, Forschungszentrum Jülich GmbH

Tumorgewebe-spezifische Erhöhung der Spiegel von Therapeutika und MRT-Kontrastmittel durch iRGD im hepatozellulären Karzinom

■ Projektleitung: Büning, Hildegard (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Piiper, Albrecht (Prof. Dr. med. Dr. phil. nat.), Uniklinik Frankfurt; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Targeting HIV Integration sites for long term remission and cure

■ Projektleitung: Büning, Hildegard (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Hauber, Joachim (Prof. Dr. rer. nat.), Heinrich-Pette-Institut Hamburg; Förderung: DZIF

Challenge 21 - InMutaGene

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Rothe, Michael (Dr. rer. nat.); Förderung: Medical Research Council, UK

Genotoxizitätsassays lentiviraler Vektoren für Thalassämie

■ Projektleitung: Rothe, Michael (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Williams, David (Prof.); Förderung: Boston Children's Hospital, USA

Genotoxizitätsassays lentiviraler Vektoren für IL-12 Immuntherapie

■ Projektleitung: Rothe, Michael (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Medin, Jeffrey (Prof.); Förderung: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)

From CARs to TRUCKs: Induction of a concerted antitumor immune Response by engineered T cells

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: nationales Konsortium; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Untersuchung von therapeutischen Zielstrukturen in akuten T-Zell Leukämien in vivo mittels optimierter Hochdurchsatz-RNAi

■ Projektleitung: Schwarzer, Adrian (Dr. med. PhD); Förderung: Junge Akademie, MHH

The role of interleukin-3 during early human hematopoietic development utilizing a pluripotent stem cell based differentiation model

■ Projektleitung: Ackermann, Mania (Dr. rer. nat.); Förderung: HILF

Bedeutung der STAT5-abhängigen Genregulation in hämatopoetischen Stammzellen und in der Leukämogenese

■ Projektleitung: Meyer, Johann (Dr. rer. nat.)

Generation of modified natural killer cells for use in cancer therapy

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Galla, Melanie (Dr. rer. nat.); Morgan, Michael (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Köhl, Ulrike (Prof. Dr. med., PhD); Falk, Christine (Prof. Dr. rer. nat.)

Klonalitätsanalysen mit Mesenchymalen Stammzellen aus der Nabelschnur

■ Projektleitung: Rothe, Michael (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Hoffmann, Andrea (Prof. Dr. rer. nat.)

Zellbiologie der Entwicklung von Makrophagen aus pluripotenten Stammzellen

■ Projektleitung: Lachmann, Nico (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Milsom, Mick (PhD), DKFZ Heidelberg; Klump, Hannover (Dr. rer.nat), Uniklinik Essen

Zellreprogrammierung und Transdifferenzierung mittels Transfer von Transkriptionsfaktoren

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Schott, Juliane (Dr. rer. nat.); Lachmann, Nico (PD Dr. rer. nat.)

Originalpublikationen

Börger AK, Eicke D, Wolf C, Gras C, Aufderbeck S, Schulze K, Engels L, Eiz-Vesper B, Schambach A, Guzman CA, Lachmann N, Moritz T, Martin U, Blasczyk R, Figueiredo C Generation of HLA-universal iPSCs-derived megakaryocytes and platelets for survival under refractoriness conditions. *Mol Med* 2016;22:DOI:10.2119/molmed.2015.00235

Brendel C, Guda S, Renella R, Bauer DE, Canver MC, Kim YJ, Heeney MM, Klatt D, Fogel J, Milsom MD, Orkin SH, Gregory RI, Williams DA Lineage-specific BCL11A knockdown circumvents toxicities and reverses sickle phenotype. *J Clin Invest* 2016;126(10):3868-3878

Büning H, Hacker UT Inhibitors of Angiogenesis. *Adv Exp Med Biol* 2016;917:261-285

Chamorro C, Mencia A, Almarza D, Duarte B, Büning H, Sallach J, Hausser I, Del Río M, Larcher F, Murillas R Gene Editing for the Efficient Correction of a Recurrent COL7A1 Mutation in Recessive

Dystrophic Epidermolysis Bullosa Keratinocytes. *Mol Ther Nucleic Acids* 2016;5:e307

Chaturvedi A, Araujo Cruz MM, Jyotsana N, Sharma A, Goparaju R, Schwarzer A, Görlich K, Schottmann R, Struys EA, Jansen EE, Rohde C, Müller-Tidow C, Geffers R, Göhring G, Ganser A, Thol F, Heuser M Enantiomer-specific and paracrine leukemogenicity of mutant IDH metabolite 2-hydroxyglutarate. *Leukemia* 2016;30(8):1708-1715

Cocchiarella F, Latella MC, Basile V, Miselli F, Galla M, Imbriano C, Recchia A Transcriptionally regulated and nontoxic delivery of the hyperactive Sleeping Beauty Transposase. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2016;3:16038

Eggenschwiler R, Moslem M, Fraguas MS, Galla M, Papp O, Naujock M, Fonfara I, Gensch I, Wähler A, Beh-Pajooh A, Mussolino C, Tauscher M, Steinemann D, Wegner F, Petri S, Schambach A,

- Charpentier E, Cathomen T, Cantz T Improved bi-allelic modification of a transcriptionally silent locus in patient-derived iPSC by Cas9 nickase. *Sci Rep* 2016;6:38198
- Garcia-Gomez M, Calabria A, Garcia-Bravo M, Benedicenti F, Kosinski P, López-Manzaneda S, Hill C, Del Mar Mafiu-Pereira M, Martín MA, Orman I, Vives-Corróns JL, Kung C, Schambach A, Jin S, Bueren JA, Montini E, Navarro S, Segovia JC Safe and Efficient Gene Therapy for Pyruvate Kinase Deficiency. *Mol Ther* 2016;24(7):1187-1198
- Hacker UT, Escalona-Espinosa L, Consalvo N, Goede V, Schiffmann L, Scherer SJ, Hedge P, Van Cutsem E, Coutelle O, Büning H Evaluation of Angiotensin II as a biomarker in gastric cancer: results from the randomised phase III AVAGAST trial. *Br J Cancer* 2016;114(8):855-862
- Halle S, Keyser KA, Stahl FR, Busche A, Marquardt A, Zheng X, Galla M, Heissmeyer V, Heller K, Boelter J, Wagner K, Bischoff Y, Martens R, Braun A, Werth K, Uvarovskii A, Kempf H, Meyer-Hermann M, Arens R, Kremer M, Sutter G, Messerle M, Förster R In Vivo Killing Capacity of Cytotoxic T Cells Is Limited and Involves Dynamic Interactions and T Cell Cooperativity. *Immunity* 2016;44(2):233-245
- Hartmann D, Fiedler J, Sonnenschein K, Just A, Pfanne A, Zimmer K, Remke J, Foinquinos A, Butzlaff M, Schimmel K, Maegdefessel L, Hilfiger-Kleiner D, Lachmann N, Schober A, Froese N, Heineke J, Bauersachs J, Batkai S, Thum T MicroRNA-based Therapy of Gata2-deficient Vascular Disease. *Circulation* 2016;134(24):1973-1990
- Hoepfner J, Kleinsorge M, Papp O, Ackermann M, Alfkens S, Rinas U, Solodenko W, Kirschning A, Sgodda M, Cantz T Biphasic modulation of Wnt signaling supports efficient foregut endoderm formation from human pluripotent stem cells. *Cell Biol Int* 2016;40(5):534-548
- Huang J, Liu Y, Au BC, Barber DL, Arruda A, Schambach A, Rothe M, Minden MD, Paige CJ, Medin JA Preclinical validation: LV/IL-12 transduction of patient leukemia cells for immunotherapy of AML. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2016;3:16074
- Hübner J, Hoseini SS, Suerth JD, Hoffmann D, Maluski M, Herbst J, Maul H, Ghosh A, Eiz-Vesper B, Yuan Q, Ott M, Heuser M, Schambach A, Sauer MG Generation of Genetically Engineered Precursor T-Cells From Human Umbilical Cord Blood Using an Optimized Alpharetroviral Vector Platform. *Mol Ther* 2016;24(7):1216-1226
- Ivanyi P, Beutel G, Drewes N, Pirr J, Kielstein JT, Morgan M, Ganser A, Grünwald V Therapy of Treatment-Related Hypertension in Metastatic Renal-Cell Cancer Patients Receiving Sunitinib. *Clin Genitourin Cancer* 2016;DOI: 10.1016/j.clgc.2016.10.004
- Kallendrusch S, Schopow N, Stadler SC, Büning H, Hacker UT Adeno-Associated Viral Vectors Transduce Mature Human Adipocytes in Three-Dimensional Slice Cultures. *Hum Gene Ther Methods* 2016;27(5):171-173
- Karpinski J, Hauber I, Chemnitz J, Schäfer C, Paszkowski-Rogacz M, Chakraborty D, Beschoner N, Hofmann-Sieber H, Lange UC, Grundhoff A, Hackmann K, Schrock E, Abi-Ghanem J, Pisabarro MT, Surendranath V, Schambach A, Lindner C, van Lunzen J, Hauber J, Buchholz F Directed evolution of a recombinase that excises the provirus of most HIV-1 primary isolates with high specificity. *Nat Biotechnol* 2016;34(4):401-409
- Krowiorz K, Ruschmann J, Lai C, Ngom M, Maetzig T, Martins V, Scheffold A, Schneider E, Pochert N, Miller C, Palmqvist L, Staffas A, Mulaw M, Bohl SR, Buske C, Heuser M, Kraus J, O'Neill K, Hansen CL, Petriv OI, Kestler H, Döhner H, Bullinger L, Döhner K, Humphries RK, Rouhi A, Kuchenbauer F MiR-139-5p is a potent tumor suppressor in adult acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J* 2016;6(12):e508
- Kuehn A, Kletting S, de Souza Carvalho-Wodarz C, Repnik U, Griffiths G, Fischer U, Meese E, Huwer H, Wirth D, May T, Schneider-Daum N, Lehr CM Human alveolar epithelial cells expressing tight junctions to model the air-blood barrier. *ALTEX* 2016;33(3):251-260
- Labenski V, Suerth JD, Barczak E, Heckl D, Levy C, Bernadin O, Charpentier E, Williams DA, Fehse B, Verhoeven E, Schambach A Alpharetroviral self-inactivating vectors produced by a superinfection-resistant stable packaging cell line allow genetic modification of primary human T lymphocytes. *Biomaterials* 2016;97:97-109
- Lipps C, Badar M, Butueva M, Dubich T, Singh VV, Rau S, Weber A, Kracht M, Köster M, May T, Schulz TF, Hauser H, Wirth D Proliferation status defines functional properties of endothelial cells. *Cell Mol Life Sci* 2016;DOI: 10.1007/s00018-016-2417-5
- Maetzig T, Schambach A Development of Inducible Molecular Switches Based on All-in-One Lentiviral Vectors Equipped with Drug Controlled FLP Recombinase. *Methods Mol Biol* 2016;1448:23-39
- Manukjan G, Ripperger T, Venturini L, Stadler M, Göhring G, Schambach A, Schlegelberger B, Steinemann D GABP is necessary for stem/progenitor cell maintenance and myeloid differentiation in human hematopoiesis and chronic myeloid leukemia. *Stem Cell Res* 2016;16(3):677-681
- Mucci A, Kunkiel J, Suzuki T, Brenig S, Glage S, Kühnel MP, Ackermann M, Happle C, Kuhn A, Schambach A, Trapnell BC, Hansen G, Moritz T, Lachmann N Murine iPSC-Derived Macrophages as a Tool for Disease Modeling of Hereditary Pulmonary Alveolar Proteinosis due to Csf2rb Deficiency. *Stem Cell Reports* 2016;7(2):292-305
- Noyan F, Zimmermann K, Hardtke-Wolenski M, Knoefel A, Schulde E, Geffers R, Hust M, Huehn J, Galla M, Morgan M, Jokuszies A, Manns MP, Jaeckel E Prevention of allograft rejection by use of regulatory T cells with a MHC-specific chimeric antigen receptor. *Am J Transplant* 2016;DOI: 10.1111/ajt.14175
- Punwani D, Kawahara M, Yu J, Sanford U, Roy S, Patel K, Carbonaro DA, Karlen AD, Khan S, Cornetta KG, Rothe M, Schambach A, Kohn DB, Malech HL, Mclvor RS, Puck JM, Cowan MJ Lentivirus Mediated Correction of Artemis-deficient Severe Combined Immunodeficiency. *Hum Gene Ther* 2017;28(1):112-124

Salari A, Thomay K, Himmler K, Vajen B, Schienke A, Hagedorn M, Ebersold J, Kreipe HH, Krüger A, Schambach A, Schlegelberger B, Göhring G Establishing a murine xenograft-model for long-term analysis of factors inducing chromosomal instability in myelodysplastic syndrome: Pitfalls and successes. *Cancer Genet* 2016;209(6):258-266

Schambach A, Morgan M Retroviral Vectors for Cancer Gene Therapy. *Recent Results Cancer Res* 2016;209:17-35

Schmidt M, Gil-Farina I, Büning H Reply to „Wild-type AAV Insertions in Hepatocellular Carcinoma Do Not Inform Debate Over Genotoxicity Risk of Vectorized AAV“. *Mol Ther* 2016;24(4):661-662

Schnödt M, Schmeer M, Kracher B, Krüsemann C, Espinosa LE, Grünert A, Fuchsluger T, Rischmüller A, Schleef M, Büning H DNA Minicircle Technology Improves Purity of Adeno-associated Viral Vector Preparations. *Mol Ther Nucleic Acids* 2016;5:e355

Selich A, Daudert J, Hass R, Philipp F, von Kaisenberg C, Paul G, Cornils K, Fehse B, Rittinghausen S, Schambach A, Rothe M Massive Clonal Selection and Transiently Contributing Clones During Expansion of Mesenchymal Stem Cell Cultures Revealed by Lentiviral RGB-Barcode Technology. *Stem Cells Transl Med* 2016;5(5):591-601

Sharma A, Jyotsana N, Lai CK, Chaturvedi A, Gabdoulline R, Görlich K, Murphy C, Blanchard JE, Ganser A, Brown E, Hassell JA, Humphries RK, Morgan M, Heuser M Pyrimethamine as a Potent and Selective Inhibitor of Acute Myeloid Leukemia Identified by High-throughput Drug Screening. *Curr Cancer Drug Targets* 2016;16(9):818-828

Skuljec J, Cabanski M, Surdziel E, Lachmann N, Brenning S, Pul R, Jirno AC, Habener A, Visic J, Dalüge K, Hennig C, Moritz T, Happle C, Hansen G Monocyte/macrophage lineage commitment and distribution are affected by the lack of regulatory T cells in scurfy mice. *Eur J Immunol* 2016;46(7):1656-1668

Song G, Pacher M, Balakrishnan A, Yuan Q, Tsay HC, Yang D, Reetz J, Brandes S, Dai Z, Putzer BM, Arauzo-Bravo MJ, Steinemann D, Luedde T, Schwabe RF, Manns MP, Schöler HR, Schambach A, Cantz T, Ott M, Sharma AD Direct Reprogramming of Hepatic Myofibroblasts into Hepatocytes In Vivo Attenuates Liver Fibrosis. *Cell Stem Cell* 2016;18(6):797-808

Spencer S, Gugliotta A, Gödecke N, Hauser H, Wirth D Epigenetic modulations rendering cell-to-cell variability and phenotypic metastability. *J Genet Genomics* 2016;43(8):503-511

Stahlhut M, Ha TC, Morgan M, Schambach A, Kustikova OS Comparison of tetracycline-regulated promoters in lentiviral-based vectors in murine transplantation studies. *Curr Gene Ther* 2016;DOI: 10.2174/1566523216666161013125215

Stahlhut M, Schambach A, Kustikova OS Transduction of Murine Hematopoietic Stem Cells with Tetracycline-regulated Lentiviral Vectors. *Methods Mol Biol* 2016;1448:65-76

Thiesler CT, Cajic S, Hoffmann D, Thiel C, van Diepen L, Hennig R, Sgodda M, Weissmann R, Reichl U, Steinemann D, Diekmann U, Huber NM, Oberbeck A, Cantz T, Kuss AW, Korner C, Schambach A, Rapp E, Buettner FF Glycomic characterization of induced pluripotent stem cells derived from a patient suffering from phosphomannomutase 2 congenital disorder of glycosylation. *Mol Cell Proteomics* 2016;15(4):1435-1452

Tran DD, Koch A, Saran S, Armbrecht M, Ewald F, Koch M, Wahlicht T, Wirth D, Braun A, Nashan B, Gaestel M, Tamura T Extracellular-signal regulated kinase (Erk1/2), mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 (MK2) and tristetraprolin (TTP) comprehensively regulate injury-induced immediate early gene (IEG) response in in vitro liver organ culture. *Cell Signal* 2016;28(5):438-447

Viereck J, Kumarswamy R, Foinquinos A, Xiao K, Avramopoulos P, Kunz M, Dittrich M, Maetzig T, Zimmer K, Remke J, Just A, Fendrich J, Scherf K, Bolesani E, Schambach A, Weidemann F, Zweigerdt R, de Windt LJ, Engelhardt S, Dandekar T, Batkai S, Thum T Long noncoding RNA Chast promotes cardiac remodeling. *Sci Transl Med* 2016;8(326):326ra22

Übersichtsarbeiten

Lopez-Rodriguez E, Gay-Jordi G, Mucci A, Lachmann N, Serrano-Mollar A Lung surfactant metabolism: early in life, early in disease and target in cell therapy. *Cell Tissue Res* 2017;367(3):721-735

Papapetrou EP, Schambach A Gene Insertion Into Genomic Safe Harbors for Human Gene Therapy. *Mol Ther* 2016;24(4):678-684

Schott JW, Morgan M, Galla M, Schambach A Viral and Synthetic RNA Vector Technologies and Applications. *Mol Ther* 2016;24(9):1513-1527

Abstracts

2016 wurden 63 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Lachmann, Nico (PD Dr. rer. nat. M.Sc.): Pluripotent- and multipotent-stem cell derived hematopoietic cells and their use for regenerative therapies.

Dissertationen

Liebhaber, Steffi (Dr. rer. nat. Dipl. Biol): The role of microRNAs during reprogramming and in vitro hematopoietic differentiation of pluripotent stem cells.

Mucci, Adele (Dr. rer. nat.): Induced pluripotent stem cell (iPSC)-based gene therapy of CSF2R1^{2c}-deficient pulmonary alveolar proteinosis in a murine disease model.

Master

Dahlke, Julia (M.Sc.): Modification of natural killer cells for cancer immunotherapy.

Franke, Ann-Christin (M.Sc.): Control of doxycycline-inducible oncogene expression.

Stipendien

Rothe, Michael (Dr. rer. nat.): Abstract Achievement Reward of the American Society of Hematology (ASH Annual Meeting, San Diego 2016).

Haake, Kathrin: Stipendium der HBRS im PhD Programm Regenerative Sciences

Schiller, Jan: Stipendium Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF).

Brand, Daniel: HBRS im PhD Programm Regenerative Sciences.

Klatt, Denise: HBRS im PhD Programm Regenerative Sciences.

Wissenschaftspreise

Schwarzer, Adrian (Dr. med. PhD): Abstract Achievement Reward of the American Society of Hematology 2016 (ASH Annual Meeting, San Diego 2016).

Lachmann, Nico (PD Dr. rer. nat.): Travel Grant ASGCT.

Ackermann, Mania (Dr. rer. nat.): Travel Grant for the 19th annual meeting of the American Society for Gene and Cell Therapy in Washington DC, USA, May 2016.

Ackermann, Mania (Dr. rer. nat.): Outstanding poster presentation award of the "American Society of Gene and Cell Therapy (ASGCT)" in Washington May 2016.

Hetzel, Miriam: Travel Grant of the "Deutsche Gesellschaft für Genterapie (DG-GT)" to Miriam Hetzel for the 14th annual meeting of the European Society for Gene and Cell Therapy in Florence, Italy, October 2016.

Hetzel, Miriam: Travel Grant of the Germen Stem Cell Network for the 14th annual meeting of the European Society for Gene and Cell Therapy in Florence, Italy, October 2016.

Mucci, Adele: Travel Grant to Adele Mucci for the 19th annual meeting of the American Society for Gene and Cell Therapy in Washington DC, USA, May 2016.

Mucci, Adele: Excellence in Research Award at the 19th annual meeting of the American Society for Gene and Cell Therapy in Washington DC, USA, May 2016.

Kuhn, Alexandra: Travel Grant of the Germen Stem Cell Network for the 14th annual meeting of the European Society for Gene and Cell Therapy in Florence, Italy, October 2016.

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, Stem Cell Reports, Scientific Reports und als Gutachter in der Auswahlkommission der Studienstiftung des deutschen Volkes. Mitwirkung in Auswahlkommissionen der PhD Programme und Prüfungskommissionen der HBRS sowie im DFG, Exzellenzcluster REBIRTH Think Tank. 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 Genterapie (DG-GT e.V.); President elect der Europäischen Gesellschaft für Gen- und Zelltherapie (ESGCT); Editor der Zeitschrift Human Gene Therapy Methods; Gutachter Tätigkeit (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; Co-Organisation einer in 2017 stattfindenden ESGCT Spring School und der gemeinsamen Jahrestagung der DG-GT und der ESGCT.

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 und Studiengang Biologie Bachelor; Betreuung von Studenten im LISA-Programm; Reviewer Tätigkeit für Journal of Gene Medicine und Scientific Report; Betreuung Schulpraktikanten.

Morgan, Michael (Dr. rer. nat.): Reviewed manuscripts (Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, Cancer Research); directed 6-week laboratory practical for one student in the M.Sc. Biomedicine program (with Prof. Büning); hosted two LISA students for one week laboratory practicals; interviewed prospective medical students; examined M.Sc. and Ph.D. students, Editorial Board of Cancer Research, Editorial Board of AIMS Cell and Tissue Engineering.

Hoffmann, Dirk (Dr. rer. nat.): Vorlesung im Studiengang "Biomedizin"; Seminare "Humanmedizin" (WP235).

Lachmann, Nico (PD Dr. rer. nat.): DFG, Exzellenzcluster 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 "DFG, Exzellenzcluster REBIRTH v2.0" zu entwickeln, mit dem Ziel ein Forschungsprogramm für die Initiative "Jugend forscht" zusammen mit dem Gymnasium Burgdorf zu etablieren. Beitrag beim UniStemDay, nationaler Tag der Stammzelle.

Ackermann, Mania (Dr. rer. nat.): DFG, Exzellenzcluster 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 "DFG, Exzellenzcluster REBIRTH v2.0" zu entwickeln, mit dem Ziel ein Forschungsprogramm für die Initiative "Jugend forscht" zusammen mit dem Gymnasium Burgdorf zu etablieren.

Schott, Juliane (Dr. rer. nat.): Betreuung Studentenpraktikum MSc Biomedizin.

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

■ Keywords: Herzmuskelschwäche, Herzrhythmusstörung, Herzinfarkt, kardiovaskuläres System, Remodeling

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte der Klinik liegen in vier Bereichen, jeweils mit enger Verknüpfung von Grundlagenforschung und klinischer Forschung:

Mechanismen und Therapie der akuten und chronischen Herzmuskelschwäche

Wir haben 2016 bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft eine Klinische Forschergruppe eingeworben (KFO 311; Sprecher Prof. Bauersachs; Leiter Prof. Kempf). In Zusammenarbeit mit 6 weiteren MHH Kliniken und Instituten beschäftigt sich die KFO mit dem Thema (Prä)terminales Herz- und Lungenversagen: Mechanische Entlastung und Reparatur. In Tiermodellen analysieren wir Signalwege, die die Anpassungsprozesse des Herzens an physiologische (Schwangerschaft) und pathologische (z.B. Infarkt, Aortenstenose) Belastungen steuern. Im Rahmen des Exzellenzclusters DFG, Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster REBIRTH-2 untersuchen wir Entzündungs-, Heilungs- und Regenerationsprozesse im kardiovaskulären System. Wir beschäftigen uns u.a. mit den Mechanismen der Wundheilung nach Herzinfarkt. Unser besonderes Interesse gilt parakrinen Mechanismen und der Entwicklung therapeutisch aktiver Proteine (Kooperation mit Boehringer Ingelheim). Wir erforschen zudem neue Therapieansätze u.a. für Patientinnen mit schwangerschaftsbedingter Herzmuskelschwäche; so untersuchen wir die Wirksamkeit einer Prolactinblockade in einer BMBF-geförderten multizentrischen Studie (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00998556>). Ein weiteres Forschungsfeld ist die Kardio-Onkologie; hier untersuchen wir gemeinsam mit der MHH Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation Effekte von Tumoren und Tumorthérapien auf das kardiovaskuläre System. In der vom BMBF geförderten, multizentrischen DIGIT-HF Studie wird die Wirksamkeit von Digitoxin auf Sterblichkeit und Krankenhausaufnahmen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz geprüft. Zudem untersuchen wir wie ein Eisenmangel zum Fortschreiten der Herzinsuffizienz beiträgt, und ob sich hieraus neue Therapieansätze ableiten lassen. 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, sowie von Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Gemeinsam mit der MHH Klinik für HTTG Chirurgie untersuchen wir verschiedene 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 in Bezug auf den Schutz vor plötzlichem Herztod und den Zeitpunkt der Indikation zur Implantation eines Defibrillators.

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. Wir haben 2016 gemeinsam mit Roche Diagnostics ein GDF-15 Assay zur Marktreife entwickelt. Darüber hinaus entwickeln wir diagnostisch und prognostisch relevante Biomarkerpanel 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

Die peripartale Herzschwäche

Die peripartale Herzschwäche (peripartale Kardiomyopathie, PPCM) ist eine schwere Erkrankung des Herzens, die in jungen bis dahin gesunden Frauen während des letzten Schwangerschaftsmonats oder in den ersten Monaten nach der Geburt auftritt und zu schwerem Herzversagen und sogar zum Tode führen kann. Es handelt sich um eine seltene Erkrankung, die jede 1.500ste bis 2.000ste Schwangere betrifft und auf Grund der unspezifischen Symptomatik (Abgeschlagenheit, Atemnot, Husten, Gewichtszunahme, besonders durch Wassereinlagerungen in Lunge und Beinen, sowie Herzrasen), die auch bei Schwangeren ohne PPCM auftreten kann, oftmals spät diagnostiziert wird. Im Gegensatz zu vielen anderen Herzkrankheiten scheint die PPCM bei frühzeitiger Diagnose und adäquater Therapie bei vielen Patientinnen reversibel. Eine komplette Erholung zeigt sich aber nur bei etwa 50% der Fälle. Als Ursache hat die Molekulare Kardiologie (Leitung Prof. Hilfiker-Kleiner) der Klinik für Kardiologie und Angiologie (Leitung Prof. Bauersachs) erhöhten oxidativen Stress, eine Hochregulation Blutgefäß schädigender Faktoren wie das 16kDa Prolaktin, ein Spaltprodukt des Stillhormons und anderer Faktoren aufgezeigt. Gerade eine frühzeitige Blockade des Prolaktins zusätzlich zur Herzmedikation scheint die Heilung einer PPCM zu begünstigen, respektive ihr Wiederauftreten bei einer erneuten Schwangerschaft zu verhindern. Ein weltweites Netzwerk von Wissenschaftlern dem auch Prof. Bauersachs und Prof. Hilfiker-Kleiner angehören, hat kürzlich darauf hingewiesen, dass gerade auch die Therapie in der Akutsituation der PPCM die Prognose der PPCM wesentlich mitbeeinflusst. In diesem Positionspapier wurde die Vermutung angestellt, dass möglicherweise Katecholamine den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen könnten.

Katecholamin-Therapie

Sogenannte Katecholamine sind körpereigene oder synthetische Substanzen, die als Medikamente vor allem in der Notfallmedizin Verwendung finden. Insbesondere das synthetische Katecholamin Dobutamin wird bei akuter Herzschwäche eingesetzt um die Pumpfunktion des geschädigten Herzens zu steigern. Der therapeutische Nutzen der Katecholamingabe bei kardiogenem Schock ist allerdings wenig gesichert und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Applikation von Katecholaminen negative Effekte auf den Krankheitsverlauf des Patienten haben könnte.

Katecholamine und kardiale STAT3-Defizienz

Die Arbeitsgruppe von Prof. Hilfiker-Kleiner, insbesondere Dr. Stapel, konnten nun in einem Mausmodell für PPCM einen potentiellen Zusammenhang zwischen einer Katecholamin-Behandlung und einem ungünstigen Krankheitsverlauf zeigen. Im PPCM Mausmodell ist der Transkriptionsfaktor STAT3 speziell in Herzmuskelzellen deletiert. Damit ist eine dem Patienten ähnliche Situation hergestellt, da STAT3 auch in Herzproben von PPCM Patientinnen vermindert exprimiert ist. Grund für eine solche Herunterregulation von STAT3 könnte extremer hyperosmolarer Stress verursacht durch großen Flüssigkeitsverlust (Blutungen) während und nach der Geburt sein. STAT3 KO Mäuse entwickeln nach einer Schwangerschaft eine milde Form der PPCM mit einer leicht eingeschränkten Herzfunktion. Werden diese Mäuse nach dem Werfen mit dem beta-adrenergen Agonisten Isoproterenol behandelt, führt dies zu in kurzer Zeit

zu terminaler Herzinsuffizienz mit massiven myokardialen Nekrosen, Entzündungen und Fibrose und somit zu einer nicht-reversiblen Schädigung des Herzens.

Interessanterweise geht durch die Isoproterenol-Behandlung die heilende Wirkung von Medikamenten wie zum Beispiel Bromocriptin im PPCM Mausmodell verloren.

Wir konnten anhand von Daten des an der Medizinischen Hochschule Hannover geführten deutschlandweiten PPCM-Registers zeigen, dass Patientinnen, die aufgrund eines akuten Herzversagens mit Dobutamin behandelt wurden, einen ungünstigeren Krankheitsverlauf hatten als solche, die trotz einer vergleichbar schlechten Herzfunktion keine Katecholamin-Therapie erhielten.

Katecholamine und kardialer Metabolismus

Als ursächlich für die schädliche Wirkung der Isoproterenol-Behandlung im Kontext eines kardialen STAT3-Mangels zeigten sich pathologische Veränderungen im zellulären Energiestoffwechsel des Herzens. Das gesunde Herz bezieht einen Großteil seiner Energie, die es unter anderem für die Aufrechterhaltung der Pumpfunktion benötigt, aus dem Abbau von Fettsäuren. Allerdings können Herzmuskelzellen auch alternative Substrate wie zum Beispiel Zucker zur Energiesynthese nutzen. Eine Behandlung mit Isoproterenol führte im Mausmodell zu einer Reduktion der systemischen und kardialen Verfügbarkeit von Fettsäuren. Dieses kann das gesunde Herz durch eine alternative Nutzung von Glukose als Energie substrat kompensieren. Es zeigte sich allerdings, dass STAT3 für eine effiziente Nutzung von Glukose als Energiequelle essentiell ist. Bei einem Fehlen von STAT3 in Herzmuskelzellen führt die Behandlung mit Isoproterenol daher nicht nur zu einem Einbruch des Fettsäurestoffwechsels sondern auch zu einer verminderten Energieproduktion aus Glukose. Das daraus resultierende Energiedefizit zeigte sich zumindest teilweise ursächlich für die irreversible Herzschrägung von STAT3-defizienten Mäusen unter Isoproterenol-Stimulation, da sie zu einer Reduktion des Krebszyklus in den Mitochondrien führt. Als Konsequenz kommt es zu einer verminderten Energieproduktion und einer verstärkten Akkumulation von Sauerstoffradikalen, d.h. oxidativem Stress. Beides zusammen führt zum Herzfunktionsverlust und zum Absterben von Kardiomyozyten und damit zu einer irreversiblen Schädigung des Herzmuskels.

Ausblick

In unseren experimentellen Untersuchungen haben wir festgestellt, dass Medikamente wie Perhexilin, die die Glucose-Aufnahme im Herzen fördern, eventuell eine Schutzfunktion während einer Katecholamintherapie bei akutem Herzversagen in der PPCM ausüben könnten. Dies testen wir nun in weiteren Experimenten aus. Des Weiteren sind wir dabei auch die endogenen Katecholaminspiegel bei PPCM-Patientinnen zu bestimmen um herauszufinden, ob diese eventuell per se schon höher als bei gesunden postpartalen Frauen sind. Auch suchen wir nach genetischen Ursachen, die eine Prädisposition für die Krankheit per se und/oder eine erhöhte Katecholaminsensitivität darstellen könnten.

Literatur

Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J and Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J*. 2015;36:1090-1097.

Hilfiker-Kleiner D and Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nature reviews Cardiology*. 2014;11:364-70.

Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, Forster O, Quint A, Landmesser U, Doerries C, Luchtefeld M, Poli V, Schneider MD, Balligand JL, Desjardins F, Ansari A, Struman I, Nguyen NQ, Zschemisch NH, Klein G, Heusch G, Schulz R, Hilfiker A and Drexler H. A Cathepsin D-Cleaved 16 kDa Form of Prolactin Mediates Postpartum Cardiomyopathy. *Cell*. 2007;128:589-600.

Patten IS, Rana S, Shahul S, Rowe GC, Jang C, Liu L, Hacker MR, Rhee JS, Mitchell J, Mahmood F, Hess P, Farrell C, Koulis N, Khankin EV, Burke SD, Tudorache I, Bauersachs J, del Monte F, Hilfiker-Kleiner D, Karumanchi SA and Arany Z. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature*. 2012;485:333-8.

Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, Veltmann C, Coats AJ, Crespo-Leiro MG, De Boer RA, van der Meer P, Maack C, Mouquet F, Petrie MC, Piepoli MF, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Seferovic P, Tavazzi L, Ruschitzka F, Mebazaa A and Sliwa K. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society

of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2016;18:1096-105.

Stapel B, Kohlhaas M, Ricke-Hoch M, Haghikia A, Erschow S, Knuuti J, Silvola JM, Roivainen A, Saraste A, Nickel AG, Saar JA, Sieve I, Pietzsch S, Muller M, Bogeski I, Kappl R, Jauhiainen M, Thackeray JT, Scherr M, Bengel FM, Hagl C, Tudorache I, Bauersachs J, Maack C and Hilfiker-Kleiner D. Low STAT3 expression sensitizes to toxic effects of beta-adrenergic receptor stimulation in peripartum cardiomyopathy. Eur Heart J. 2016 Mar 21. pii: ehw086. [Epub ahead of print]

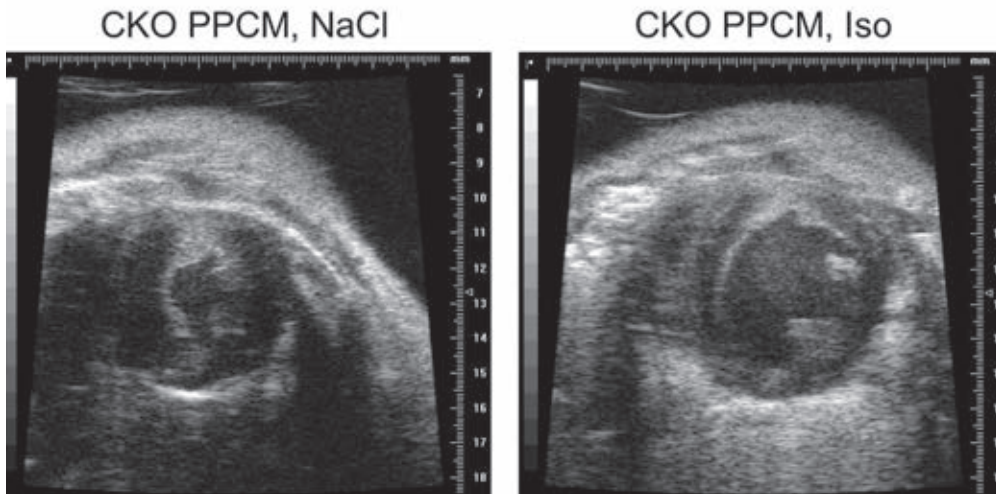


Abb. 1: Echokardiologische Darstellung der Funktion von STAT3-defizienten, postpartalen Mausherzen nach Placebo-Behandlung (NaCl, rechts) oder nach chronischer Applikation von Isoproterenol (Iso, links).

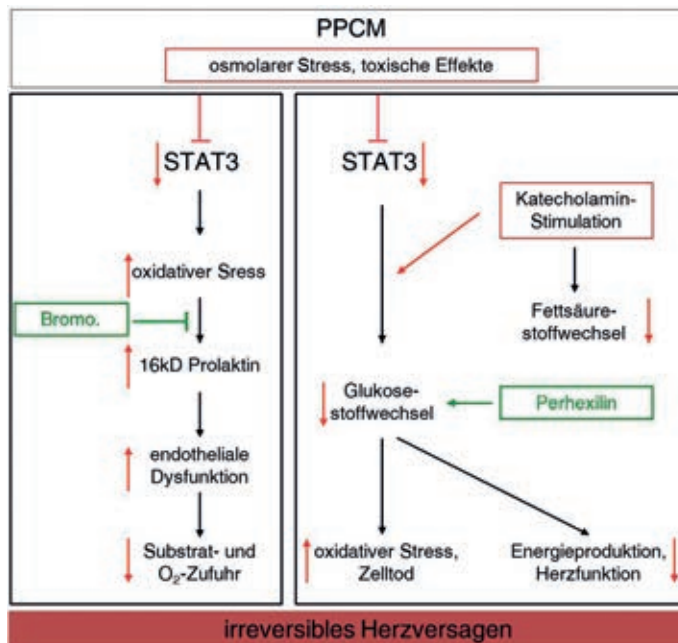


Abb. 2: Schematische Darstellung des klassischen Pathomechanismus der PPCM (links) und des Effekts der Katecholamin-Stimulation auf die Pathologie der PPCM (rechts).

■ Projektleitung: Stapel, Britta (Dr. rer. nat.), Hilfiger-Kleiner, Denise (Univ.-Prof. Dr. phil. nat.), Molekulare Kardiologie, MHH Klinik für Kardiologie und Angiologie; Förderung: BMBF, DFG, Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster REBIRTH: Exzellenzcluster, DFG Einzelförderung

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Einfluss des Mineralokortikoidrezeptors auf die Regulierung, Diagnostik und Therapie des kardialen Remodelings

■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.), Fraccarollo, Daniela (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG GZ BA 1742/8-1

(Prä-)terminales Herz- und Lungenversagen: mechanische Entlastung und Reparatur, Klinische Forschergruppe (KFO) 311

■ Projektleitung: Sprecher der Forschergruppe: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG BA 1742/10-1

(Prä-)terminales Herz- und Lungenversagen: mechanische Entlastung und Reparatur. Teilprojekt 01 „Optimierung transienter und permanenter kardiopulmonaler Unterstützung bei Patienten mit Herz- und Lungenversagen“, Klinische Forschergruppe (KFO) 311

■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG BA 1742/9-1

Randomisierte Evaluation der Effekte von Anacetrapib durch Lipidveränderung (REVEAL)

■ 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, Dr. med.); Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Zur Rolle moderner echokardiographischer Verfahren zur Prädiktion supraventrikulärer Tachykardien bei Patienten mit kryptogenem Hirninfarkt („embolic stroke of undetermined source“ (ESUS))

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (PD, Dr. med.); Förderung: KlinStrucMed-Programm MHH /Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

Die Mitogen-aktivierte Proteinkinase MK2 als bedeutsamer Regulator vaskulärer Kontraktion durch die Modulierung cytoskeletaler Proteine und die intrazelluläre Calcium Hämostase

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (PD, Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Cardiac beta1-adrenoceptor autoantibodies in human heart disease: the Etiology, Titre-Course, and Survival (ETiCS) Study

■ Projektleitung: Berliner, Dominik (Dr. med.); Förderung: BMBF

DFG, Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster 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, DFG, Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster REBIRTH 2, Research Group

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

Humanes iP5-Zell basiertes Herzgewebe als Modell der Herzinsuffizienz und der kardialen Entlastungstherapie: Molekulare Charakterisierung und Identifizierung therapeutischer Strategien. KFO 311, TP5

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.), Gruh, Ina (PD Dr. med.); Förderung: DFG HE3658/13-1

Das Calcium und Integrin bindende Protein (CIB)1 als therapeutischer Ansatzpunkt bei Herzinsuffizienz.

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG HE3658/14-1

The adverse effects of paracrine factors secreted by iPSC-derived human cardiomyocytes generated from patients with inherited cardiomyopathies

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur (NMWK), ZN3009

DFG, Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster REBIRTH active

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: CORTISS

Analyse des Einflusses einer gestörten kardiomyozytären gp130 Signalkaskaden auf die Funktion myeloischer Zellen in Inflammationsprozessen bei ischämischen Kardiomyopathien

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG Hi 842/8-1

Myocardial Remodelling and Regeneration: Endogenous Mechanism of the Heart

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG, Cluster of Excellence DFG, Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster REBIRTH II

(Prä-)terminales Herzversagen als Folge von Hypertrophie und Atrophie: STAT3-abhängige Regulation von Myosin Heavy Chain Proteinen, Klinische Forschergruppe (KFO) 311

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG HI 842/10-1

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

GDF-15 bei viraler Myokarditis

■ Projektleitung: Kempf, Tibor (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG-Normalverfahren; KE 1748/1-1

Eisenmangel im Kardiomyozyten

- Projektleitung: Kempf, Tibor (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung; F/41/13

Eisenregulatorische Proteine bei kardialer Drucküberlastung und Entlastung, Klinische Forschergruppe (KFO) 311

- Projektleitung: Kempf, Tibor (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG-Normalverfahren; KE 1748/2-1

(Prä-)terminales Herzversagen als Folge von Hypertrophie und Atrophie: STAT3-abhängige Regulation von Myosin Heavy Chain Proteinen, Klinische Forschergruppe (KFO) 311

- Projektleitung: Ricke-Hoch, Melanie (Dr rer nat.); Förderung: DFG RI 2531/2-1

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.); Förderung: Wirtschaft

Hannover Impella Registry

- Projektleitung: Schäfer, Andreas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Vascular Remodelling and Regeneration

- Projektleitung: Sedding, Daniel (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Cluster of Excellence DFG, Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster REBIRTH II

Einfluss des endogenen Kininogens auf die Rekrutierung inflammatorischer Zellen und das vaskuläre Remodeling

- Projektleitung: Sedding, Daniel (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Cluster of Excellence DFG, Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster REBIRTH II

Modulation der inflammatorischen Signaltransduktion durch den „Regulator of G-Protein Signaling 5“ (RGS5) in vaskulären Zellen

- Projektleitung: Sedding, Daniel (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Cluster of Excellence DFG, Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster REBIRTH II

Funktion und therapeutisches Potential der micro-RNA146a während des pathologischen Gefäßremodelings

- Projektleitung: Sedding, Daniel (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Cluster of Excellence DFG, Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster REBIRTH II

Einfluss von Finerenone auf die Funktion vaskulärer Zellen und vaskuläre Regenerationsprozesse

- Projektleitung: Sedding, Daniel (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Citrullin in peripheral artery disease (CIPER) Studie

- Projektleitung: Sedding, Daniel (Prof. Dr. med.); Förderung: ERC grant

More response on cardiac resynchronisation therapy with multipoint pacing (More-CRT MPP)

- 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

ODIn-AF

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

RELATED-AF

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

NOAH-AF

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

BIOFLOW IV: Stent-Studie

■ Projektleitung: Widder, Julian (PD Dr. med.); Förderung: Biotronik SE u. Co KG

GABY Register: Anwendungsbeobachtung von bioresorbierbaren Koronarstents

■ Projektleitung: Widder, Julian (PD Dr. med.); Förderung: Institut für Herzinfaktforschung

FALCON Register: europaweite Investigator initiierte Anwendungsbeobachtung von medikamentenbeschichteten Koronarballons

■ Projektleitung: Widder, Julian (PD Dr. med.), Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: Meditronic GmbH

Parachute-V-Register: Anwendungsbeobachtung

■ Projektleitung: Widder, Julian (PD Dr. med.); Förderung: Cardiokinetix

GALILEO: TAVI Studie

■ Projektleitung: Widder, Julian (PD Dr. med.); Förderung: Bayer Health Care AG

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 DFG, Exzellenzcluster 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: Polyphor AG

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: Polyphor AG

Myeloid-derived growth factor und Infarktheilung bei Patienten mit ST Hebungsinfarkt

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.), Mitantragssteller: Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Toxikologie, MHH und Reboll, Marc René (Dr. rer. nat.), Klinik für Kardiologie und Angiologie; Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung

Reverses Remodeling und Recovery bei (prä)terminaler Herzinsuffizienz durch sezernierte Faktoren und pharmakologische Wirkstoffe: Wirkmechanismen und therapeutisches Potenzial, Klinische Forschergruppe (KFO) 311

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG-KFO 311/TP03; WO552/11-1

Nicht-Muskel-Myosine bei der Aktivierung und Migration kardialer Fibroblasten: Einfluss auf kardiale Wundheilung und Remodeling.

■ Projektleitung: Tillmanns, Jochen (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.)

Rolle von mitochondrialem Thioredoxin 2 für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz im Mausmodell der Galphaq Überexpression.

■ Projektleitung: Widder, Julian (PD Dr. med.), Zwadlo, Carolin (Dr. med.), Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.)

Einfluss von Finasteride bei der humanen Herzinsuffizienz - eine retrospektive Studie.

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.), Kattih, Badder (Dr. med.), Zwadlo, Carolin (Dr. med.)

Identifizierung von Myokinen bei Herzinsuffizienz.

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.), Kattih, Badder (Dr. med.), Malgorzata, Szarozzyk

Originalpublikationen

Akin M, Skripuletz T, Napp LC, Berliner D, Akin I, Haghikia A, Akin E, Bauersachs J Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9): Impact of PCSK9 on Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2016;DOI: 10.2174/1871525714666160727113740

Al-Samir S, Wang Y, Meissner JD, Gros G, Edeward V Cardiac Morphology and Function, and Blood Gas Transport in Aquaporin-1 Knockout Mice. *Front Physiol* 2016;7:181

Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, Schunkert H, Graf T, Kindermann I, Haass M, Blankenberg S, Pankuweit S, Prettin C, Gottwik M, Böhm M, Faller H, Deckert J, Ertl G, MOOD-HF Study Investigators and Committee Members. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization

in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(24):2683-2693

Appari M, Breitbart A, Brandes F, Szarozzyk M, Froese N, Korf-Klingebiel M, Malek Mohammadi M, Grund A, Scharf GM, Wang H, Zwadlo C, Fraccarollo D, Schrameck U, Nemer M, Wong W, Katus HA, Wollert KC, Müller OJ, Bauersachs J, Heineke J C1q-TNF-Related Protein-9 Promotes Cardiac Hypertrophy and Failure. *Circ Res* 2017;120(1):66-77

Asgar A, Chandrasekhar J, Mikhail G, Webb J, Lefèvre T, Tamburino C, Hildick-Smith D, Hambrecht R, Van Belle E, Widder J, Dumonteil N, Hink U, Jeger R, Linke A, Deliargyris E, Gao P, Mehran R, Hengstenberg C, Anthopoulos P, Dangas G, BRAVO-3 Investigators. Sex-based differences in outcomes with bivalirudin or

unfractionated heparin for transcatheter aortic valve replacement: Results from the BRAVO-3 randomized trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;89(1):144-153

Barallobre-Barreiro J, Gupta SK, Zoccarato A, Kitazume-Taneike R, Fava M, Yin X, Werner T, Hirt MN, Zampetaki A, Viviano A, Chong M, Bern M, Kourliouros A, Domenech N, Willeit P, Shah AM, Jahangiri M, Schaefer L, Fischer JW, Iozzo RV, Viner R, Thum T, Heineke J, Kichler A, Otsu K, Mayr M Glycoproteomics Reveals Decorin Peptides With Anti-Myostatin Activity in Human Atrial Fibrillation. *Circulation* 2016;134(11):817-832

Berrisch S, Ostermeyer J, Kaever V, Kälble S, Hilfiker-Kleiner D, Seifert R, Schneider EH cUMP hydrolysis by PDE3A. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2017;390(3):269-280

Böhm M, Drexler H, Oswald H, Rybak K, Bosch R, Butter C, Klein G, Gerritse B, Monteiro J, Israel C, Bimmel D, Käab S, Huegl B, Brachmann J, OptiLink HF Study Investigators. Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2016;37(41):3154-3163

Brenner S, Christa M, Berliner D, Deubner N, Ertl G, Held M, Marx A, Angermann CE, Störk S, Rutten FH, Güder G Frequency and prognostic impact of mid-expiratory flow reduction in stable patients six months after hospitalisation for heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol* 2017;227:727-733

Calvier L, Legchenko E, Grimm L, Sallmon H, Hatch A, Plouffe BD, Schroeder C, Bauersachs J, Murthy SK, Hansmann G Galectin-3 and aldosterone as potential tandem biomarkers in pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2016;102(5):390-396

Caobelli F, Wollenweber T, Bavendiek U, Kühn C, Schütze C, Geworski L, Thackeray JT, Bauersachs J, Haverich A, Bengel FM Simultaneous dual-isotope solid-state detector SPECT for improved tracking of white blood cells in suspected endocarditis. *Eur Heart J* 2016;DOI: 10.1093/eurheartj/ehw231

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

Daniel JM, Reichel CA, Schmidt-Woell T, Dutzmann J, Zuchtriegel G, Krombach F, Herold J, Bauersachs J, Sedding DG, Kanse SM Factor VII-activating protease deficiency promotes neointima formation by enhancing leukocyte accumulation. *J Thromb Haemost* 2016;14(10):2058-2067

D'Ascenzo F, Iannaccone M, Giordana F, Chieffo A, Connor SO, Napp LC, Chandran S, de la Torre Hernandez JM, Chen SL, Varbella F, Omede P, Taha S, Meliga E, Kawamoto H, Montefusco A, Chong M, Garot P, Sin L, Gasparetto V, Abdirashid M, Cerrato E, Biondi-Zoccai G, Gaita F, Escaned J, Hiddick Smith D, Lefevre T, Colombo A, Sheiban I, Moretti C Provisional vs. two-stent technique for unprotected left main coronary artery disease after ten years follow up: A propensity matched analysis. *Int J Cardiol* 2016;211:37-42

Diller GP, Körten MA, Bauer UM, Miera O, Tutarel O, Kaemmerer H, Berger F, Baumgartner H, German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J* 2016;37(18):1449-1455

Eggers KM, Kempf T, Larsson A, Lindahl B, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lind L Evaluation of Temporal Changes in Cardiovascular Biomarker Concentrations Improves Risk Prediction in an Elderly Population from the Community. *Clin Chem* 2016;62(3):485-493

Engelings CC, Helm PC, Abdul-Khaliq H, Asfour B, Bauer UM, Baumgartner H, Kececioglu D, Körten MA, Diller GP, Tutarel O Cause of death in adults with congenital heart disease - An analysis of the German National Register for Congenital Heart Defects. *Int J Cardiol* 2016;211:31-36

Flierl U, Röntgen P, Zauner F, Tongers J, Berliner D, Bauersachs J, Schäfer A Platelet inhibition with prasugrel in patients with acute myocardial infarction undergoing therapeutic hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. *Thromb Haemost* 2016;115(5):960-968

Flierl U, Zauner F, Sieweke JT, Berliner C, Napp LC, Tillmanns J, Bauersachs J, Schäfer A Efficacy of prasugrel administration immediately after percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2017;117(1):99-104

Gafoor S, Sievert H, Maisano F, Baldus S, Schaefer U, Hausleiter J, Butter C, Ussia GP, Geist V, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W, Franzen O Gender in the ACCESS-EU registry: a prospective, multicentre, non-randomised post-market approval study of MitraClip(R) therapy in Europe. *EuroIntervention* 2016;12(2):e257-64

Gamrekelashvili J, Giagnorio R, Jussofie J, Soehnlein O, Duchene J, Briseño CG, Ramasamy SK, Krishnasamy K, Limbourg A, Kapnadze T, Ishifune C, Hinkel R, Radtke F, Strobl LJ, Zimmer-Strobl U, Napp LC, Bauersachs J, Haller H, Yasutomo K, Kupatt C, Murphy KM, Adams RH, Weber C, Limbourg FP Regulation of monocyte cell fate by blood vessels mediated by Notch signalling. *Nat Commun* 2016;7:12597

Ghadri JR, Cammann VL, Jurisic S, Seifert B, Napp LC, Diekmann J, Bataiosu DR, D'Ascenzo F, Ding KJ, Sarcon A, Kazemian E, Birri T, Ruschitzka F, Lüscher TF, Templin C, InterTAK co-investigators. A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differentiate takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *Eur J Heart Fail* 2016;DOI: 10.1002/ehjhf.683

Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, Jurisic S, Diekmann J, Bataiosu DR, Seifert B, Jaguszewski M, Sarcon A, Neumann CA, Geyer V, Prasad A, Bax JJ, Ruschitzka F, Lüscher TF, Templin C, International Takotsubo (InterTAK) Registry. Differences in the Clinical Profile and Outcomes of Typical and Atypical Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiol* 2016;1(3):335-340

Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, Bataiosu DR, Cammann VL, Jurisic S, Napp LC, Jaguszewski M, Scherff F, Brugger P, Jäncke

- L, Seifert B, Bax JJ, Ruschitzka F, Lüscher TF, Templin C, InterTAK Co-investigators: Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2016;37(37):2823-2829
- Haddad S, Wang Y, Galy B, Korf-Klingebiel M, Hirsch V, Baru AM, Rostami F, Reboll MR, Heineke J, Flögel U, Groos S, Renner A, Toischer K, Zimmermann F, Engeli S, Jordan J, Bauersachs J, Hentze MW, Wollert KC, Kempf T Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure. *Eur Heart J* 2016;DOI: 10.1093/eurheartj/ehw333
- Haghikia A, Röntgen P, Vogel-Claussen J, Schwab J, Westenfeld R, Ehlermann P, Berliner D, Podewski E, Hilfiger-Kleiner D, Bauersachs J Prognostic implication of right ventricular involvement in peripartum cardiomyopathy: a cardiovascular magnetic resonance study. *ESC Heart Fail* 2015;2(4):139-149
- Haghikia A, Tongers J, Berliner D, König T, Schäfer A, Brehm M, Böhm M, Hilfiger-Kleiner D, Bauersachs J Early ivabradine treatment in patients with acute peripartum cardiomyopathy: Subanalysis of the German PPCM registry. *Int J Cardiol* 2016;216:165-167
- Hanff E, Lützwow M, Kayacelebi AA, Finkel A, Maassen M, Yanchev GR, Haghikia A, Bavendiek U, Buck A, Lücke T, Maassen N, Tsikas D Simultaneous GC-ECNICI-MS measurement of nitrite, nitrate and creatinine in human urine and plasma in clinical settings. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2016;DOI: 10.1016/j.jchromb.2016.03.034
- Hanke JS, Rojas SV, Poyanmehr R, Deniz E, Avsar M, Berliner D, Shrestha M, Cebotari S, Haverich A, Schmitto JD Left Ventricular Assist Device Implantation With Outflow Graft Tunneling Through the Transverse Sinus. *Artif Organs* 2016;40(6):610-612
- Hartmann D, Fiedler J, Sonnenschein K, Just A, Pfanne A, Zimmer K, Remke J, Foinquinos A, Butzlaff M, Schimmel K, Maegdefessel L, Hilfiger-Kleiner D, Lachmann N, Schober A, Froese N, Heineke J, Bauersachs J, Batkai S, Thum T MicroRNA-based Therapy of Gata2-deficient Vascular Disease. *Circulation* 2016;134(24):1973-1990
- Helm PC, Sticker EJ, Keuchen R, Koerten MA, Diller GP, Tutarel O, Bauer UM Is having a job a protective factor? Employment status and state of medical care as subjectively perceived by adults with CHD in Germany. *Cardiol Young* 2016;1-8
- Hilfiger-Kleiner D, Bauersachs J Herzerkrankungen in der Schwangerschaft. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(2):110-114
- Hinrichs JB, Murray T, Akin M, Lee M, Brehm MU, Wilhelmi M, Wacker FK, Rodt T Evaluation of a novel 2D perfusion angiography technique independent of pump injections for assessment of interventional treatment of peripheral vascular disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016;DOI: 10.1007/s10554-016-1008-8
- Hohmann S, Rudic B, Konrad T, Duncker D, König T, Tülümen E, Rostock T, Borggrefe M, Veltmann C Systematic ajmaline challenge in patients with long QT 3 syndrome caused by the most common mutation: a multicentre study. *Europace* 2016;DOI: 10.1093/europace/euw214
- Imori Y, D'Ascenzo F, Gori T, Münzel T, Fabrizio U, Campo G, Cerrato E, Napp LC, Iannaccone M, Ghadri JR, Kazemian E, Binder RK, Jaguszewski M, Csordas A, Capasso P, Biscaglia S, Conrotto F, Varbella F, Garbo R, Gaita F, Erne P, Lüscher TF, Moretti C, Frangieh AH, Templin C Impact of postdilatation on performance of bioresorbable vascular scaffolds in patients with acute coronary syndrome compared with everolimus-eluting stents: A propensity score-matched analysis from a multicenter „real-world“ registry. *Cardiol J* 2016;23(4):374-383
- Jaguszewski M, Dörig M, Frangieh AH, Ghadri JR, Cammann VL, Diekmann J, Napp LC, D'Ascenzo F, Imori Y, Obeid S, Maier W, Lüscher TF, Templin C Safety and efficacy profile of bioresorbable-poly(lactide)-polymer-biolimus-A9-eluting stents versus durable-polymer-everolimus- and zotarolimus-eluting stents in patients with acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;88(6):E173-E182
- 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* 2016;192:91-97
- Kitow J, Derda AA, Beermann J, Kumarswamy R, Pfanne A, Fendrich J, Lorenzen JM, Xiao K, Bavendiek U, Bauersachs J, Thum T Mitochondrial long noncoding RNAs as blood based biomarkers for cardiac remodeling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;311(3):H707-12
- Montalescot G, van 't Hof AW, Bolognese L, Cantor WJ, Cequier A, Chettibi M, Collet JP, Goodman SG, Hammett CJ, Huber K, Janzon M, Lapostolle F, Lassen JF, Licour M, Merkely B, Salhi N, Silvain J, Storey RF, Ten Berg JM, Tsatsaris A, Zeymer U, Vicaut E, Hamm CW, ATLANTIC Investigators. Effect of Pre-Hospital Ticagrelor During the First 24 h After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The ATLANTIC-H(2)(4) Analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9(7):646-656
- Napp LC, Jabs O, Höckelmann A, Dutzmann J, Kapopara PR, Sedding DG, Gaestel M, Bauersachs J, Bavendiek U Normal endothelial but impaired arterial development in MAP-Kinase activated protein kinase 2 (MK2) deficient mice. *Vasc Cell* 2016;8:4
- Neumann A, Napp LC, Kleeberger JA, Benecke N, Pfanne A, Haverich A, Thum T, Bara C MicroRNA 628-5p as a Novel Biomarker for Cardiac Allograft Vasculopathy. *Transplantation* 2017;101(1):e26-e33
- Neumann A, Sarikouch S, Bobylev D, Meschenmoser L, Breyman T, Westhoff-Bleck M, Scheid M, Tzanavaros I, Bertram H, Beerbaum P, Haverich A, Boethig D, Horke A Long-term results after repair of anomalous origin of left coronary artery from the pulmonary artery: Takeuchi repair versus coronary transfer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;DOI: 10.1093/ejcts/ezw268
- Neuser J, Akin M, Bavendiek U, Kempf T, Bauersachs J, Widder JD Mid-term results of interventional closure of patent foramen

- ovale with the Occlutech Figulla(R) Flex II Occluder. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16(1):217
- Neuser J, Fraccarollo D, Wick M, Bauersachs J, Widder JD Multi-drug resistance associated protein-1 (MRP1) deficiency attenuates endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes Complications* 2016;30(4):623-627
- Nonhoff J, Ricke-Hoch M, Mueller M, Stapel B, Pfeiffer T, Kasten M, Scherr M, von Kaisenberg C, Bauersachs J, Haghikia A, Hilfiker-Kleiner D Serelaxin treatment promotes adaptive hypertrophy but does not prevent heart failure in experimental peripartum cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2017;DOI: 10.1093/cvr/cvw245
- O'Donoghue ML, Glaser R, Cavender MA, Aylward PE, Bonaca MP, Budaj A, Davies RY, Dellborg M, Fox KA, Gutierrez JA, Hamm C, Kiss RG, Kovar F, Kuder JF, Im KA, Lepore JJ, Lopez-Sendon JL, Ophuis TO, Parkhomenko A, Shannon JB, Spinar J, Tanguay JF, Ruda M, Steg PG, Theroux P, Wiviott SD, Laws I, Sabatine MS, Morrow DA, LATITUDE-TIMI 60 Investigators. Effect of Losmapimod on Cardiovascular Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(15):1591-1599
- Park SY, Rossman MJ, Gifford JR, Bharath LP, Bauersachs J, Richardson RS, Abel ED, Symons JD, Riehle C Exercise training improves vascular mitochondrial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;310(7):H821-H829
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69(12):1167
- Puurunen MK, Enserro D, Xanthakis V, Larson MG, Benjamin EJ, Tofler GH, Wollert KC, O'Donnell CJ, Vasan RS Biomarkers for the prediction of venous thromboembolism in the community. *Thromb Res* 2016;145:34-39
- Rudic B, Schimpf R, Veltmann C, Doesch C, Tülümen E, Schoenberg SO, Borggrefe M, Papavassiliu T Brugada syndrome: clinical presentation and genotype-correlation with magnetic resonance imaging parameters. *Europace* 2016;18(9):1411-1419
- Sarikouch S, Horke A, Tudorache I, Beerbaum P, Westhoff-Bleck M, Boethig D, Repin O, Maniuc L, Ciubotaru A, Haverich A, Cebotari S Decellularized fresh homografts for pulmonary valve replacement: a decade of clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50(2):281-290
- Schäfer U, Maisano F, Butter C, Franzen O, Baldus S, Hausleiter J, Ussia GP, Sievert H, Geist V, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W Impact of Preprocedural Left Ventricular Ejection Fraction on 1-Year Outcomes After MitraClip Implantation (from the ACCESS-EU Phase I, a Prospective, Multicenter, Nonrandomized Postapproval Study of the MitraClip Therapy in Europe). *Am J Cardiol* 2016;118(6):873-880
- Sinning C, Kempf T, Schwarzl M, Lanfermann S, Ojeda F, Schnabel RB, Zengin E, Wild PS, Lackner KJ, Munzel T, Blankenberg S, Wollert KC, Zeller T, Westermann D Biomarkers for characterization of heart failure - Distinction of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Int J Cardiol* 2017;227:272-277
- Sinning C, Ojeda F, Wild PS, Schnabel RB, Schwarzl M, Ohdah S, Lackner KJ, Pfeiffer N, Michal M, Blettner M, Munzel T, Kempf T, Wollert KC, Kuulasmaa K, Blankenberg S, Salomaa V, Westermann D, Zeller T Midregional proadrenomedullin and growth differentiation factor-15 are not influenced by obesity in heart failure patients. *Clin Res Cardiol* 2016;DOI: 10.1007/s00392-016-1066-x
- Stapel B, Kohlhaas M, Ricke-Hoch M, Haghikia A, Erschow S, Knuuti J, Silvola JM, Roivainen A, Saraste A, Nickel AG, Saar JA, Sieve I, Pietzsch S, Müller M, Bogeski I, Kappl R, Jauhiainen M, Thackeray JT, Scherr M, Bengel FM, Hagl C, Tudorache I, Bauersachs J, Maack C, Hilfiker-Kleiner D Low STAT3 expression sensitizes to toxic effects of beta-adrenergic receptor stimulation in peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2016;DOI: 10.1093/eurheartj/ehw086
- Stapel B, Kotsiari A, Scherr M, Hilfiker-Kleiner D, Bleich S, Frieling H, Kahl KG Olanzapine and aripiprazole differentially affect glucose uptake and energy metabolism in human mononuclear blood cells. *J Psychiatr Res* 2016;88:18-27
- Stoetzer C, Papenberg B, Doll T, Völker M, Heineke J, Stoetzer M, Wegner F, Leffler A Differential inhibition of cardiac and neuronal Na(+) channels by the selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors duloxetine and venlafaxine. *Eur J Pharmacol* 2016;783:1-10
- Stoetzer C, Voelker M, Doll T, Heineke J, Wegner F, Leffler A Cardiotoxic Antiemetics Metoclopramide and Domperidone Block Cardiac Voltage-Gated Na+ Channels. *Anesth Analg* 2017;124(1):52-60
- Thackeray JT, Bankstahl JP, Wang Y, Wollert KC, Bengel FM Targeting Amino Acid Metabolism for Molecular Imaging of Inflammation Early After Myocardial Infarction. *Theranostics* 2016;6(11):1768-1779
- Tudorache I, Horke A, Cebotari S, Sarikouch S, Boethig D, Breyman T, Beerbaum P, Bertram H, Westhoff-Bleck M, Theodoridis K, Bobylev D, Cheptanaru E, Ciubotaru A, Haverich A Decellularized aortic homografts for aortic valve and aorta ascendens replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50(1):89-97
- Tülümen E, Schulze-Bahr E, Zuhagen S, Stallmeyer B, Seebohm G, Beckmann BM, Käbb S, Rudic B, Liebe V, Wolpert C, Herrera-Siklody C, Veltmann C, Schimpf R, Borggrefe M Early repolarization pattern: a marker of increased risk in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Europace* 2016;18(10):1587-1592
- Tutarel O, Orwat S, Radke RM, Westhoff-Bleck M, Vossler C, Schülke C, Baumgartner H, Bauersachs J, Röntgen P, Diller GP Assessment of myocardial function using MRI-based feature tracking in adults after atrial repair of transposition of the great arteries: Reference values and clinical utility. *Int J Cardiol* 2016;220:246-250
- Uriel N, Adatya S, Maly J, Kruse E, Rodgers D, Heatley G, Herman A, Sood P, Berliner D, Bauersachs J, Haverich A, Zelisko M, Schmitto JD, Netuka I Clinical hemodynamic evaluation of patients implanted with a fully magnetically levitated left ventricular assist device (HeartMate 3). *J Heart Lung Transplant* 2017;36(1):28-35

Veltmann C, Barajas-Martinez H, Wolpert C, Borggrete M, Schimpf R, Pfeiffer R, Cáceres G, Burashnikov E, Antzelevitch C, Hu D Further Insights in the Most Common SCN5A Mutation Causing Overlapping Phenotype of Long QT Syndrome, Brugada Syndrome, and Conduction Defect. *J Am Heart Assoc* 2016;5(7):

Wallentin L, Lindhagen L, Årnström E, Husted S, Janzon M, Johnsen SP, Konrny F, Kempf T, Levin LA, Lindahl B, Stridsberg M, Stahle E, Venge P, Wollert KC, Swahn E, Lagerqvist B, FRISC-II study group. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2016;388(10054):1903-1911

Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, Tsai EJ, Hilfiker-Kleiner D, Kamiya CA, Mazzarotto F, Cook SA, Halder I, Prasad SK, Pisarcik J, Hanley-Yanez K, Alharethi R, Damp J, Hsieh E, Elkayam U, Sheppard R, Kealey A, Alexis J, Ramani G, Safirstein J, Boehmer J, Pauly DF, Wittstein IS, Tohan V, Zucker MJ, Liu P, Gorcsan J 3rd, McNamara DM, Seidman CE, Seidman JG, Arany Z, IMAC-2 and IPAC Investigators. Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016;374(3):233-241

Westhoff-Bleck M, Briest J, Fraccarollo D, Hilfiker-Kleiner D, Winter L, Maske U, Busch MA, Bleich S, Bauersachs J, Kahl KG Mental disorders in adults with congenital heart disease: Unmet needs and impact on quality of life. *J Affect Disord* 2016;204:180-186

Westhoff-Bleck M, Kornau F, Haghikia A, Horke A, Bertram H, Trep-tau J, Widder J, Bauersachs J, Brehm MU NT-proBNP Indicates Left Ventricular Impairment and Adverse Clinical Outcome in Patients With Tetralogy of Fallot and Pulmonary Regurgitation. *Can J Cardiol* 2016;32(10):1247.e29-1247.e36

Xanthakis V, Enserro DM, Larson MG, Wollert KC, Januzzi JL, Levy D, Aragam J, Benjamin EJ, Cheng S, Wang TJ, Mitchell GF, Vasani RS Prevalence, Neurohormonal Correlates, and Prognosis of Heart Failure Stages in the Community. *JACC Heart Fail* 2016;4(10):808-815

Zheng X, Halle S, Yu K, Mishra P, Scherr M, Pietzsch S, Willenzon S, Janssen A, Boelter J, Hilfiker-Kleiner D, Eder M, Förster R Cardiomyocytes display low mitochondrial priming and are highly resistant toward cytotoxic T-cell killing. *Eur J Immunol* 2016;46(6):1415-1426

Zwadlo C, Borlak J Gene expression profiling of calcium-channel antagonists in the heart of hypertensive and normotensive rats reveals class specific effects. *Vascul Pharmacol* 2016;87:121-128

Übersichtsarbeiten

Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, Veltmann C, Coats AJ, Crespo-Leiro MG, De Boer RA, van der Meer P, Maack C, Mouquet F, Petrie MC, Piepoli MF, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Seferovic P, Tavazzi L, Ruschitzka F, Mebazaa A, Sliwa K Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2016;18(9):1096-1105

Berliner D, Schneider N, Welte T, Bauersachs J The differential diagnosis of dyspnoea. *Dtsch Arztebl International* 2016;834-845

Cabrera-Fuentes HA, Aragones J, Bernhagen J, Boening A, Boisvert WA, Bøtker HE, Bulluck H, Cook S, Di Lisa F, Engel FB, Engelmann B, Ferrazzi F, Ferdinandy P, Fong A, Fleming I, Gnaiger E, Hernández-Reséndiz S, Kalkhoran SB, Kim MH, Lecour S, Liehn EA, Marber MS, Mayr M, Miura T, Ong SB, Peter K, Sedding D, Singh MK, Suleiman MS, Schnittler HJ, Schulz R, Shim W, Tello D, Vogel CW, Walker M, Li QO, Yellon DM, Hausenloy DJ, Preissner KT From basic mechanisms to clinical applications in heart protection, new players in cardiovascular diseases and cardiac theranostics: meeting report from the third international symposium on „New frontiers in cardiovascular research“. *Basic Res Cardiol* 2016;111(6):69

David S, Napp LC, Kühn C, Hoepfer MM Extrakorporale Membranoxygenierung: Prinzip und internistische Indikationen. *Internist (Berl)* 2016;57(9):856-863

Duncker D, Bauersachs J, Veltmann C Die Defibrillatorweste: Passagerer Schutz vor dem plötzlichen Herztod. *Internist (Berl)* 2016;57(9):864-870

Duncker D, Veltmann C The Wearable Cardioverter/Defibrillator - Toy Or Tool? *J Atr Fibrillation* 2016;8(6):1367

Helms TM, Silber S, Schäfer A, Masuhr F, Palm F, Darius H, Schrör K, Bänsch D, Bramlage P, Hankowitz J, Karle CA, Stargardt T, Weil J, Geller JC Konsensuspapier: Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2016;27(3):295-306

Merseburger AS, Sedding D, Hüter K Kardiovaskuläre Risikopatienten unter Androgenentzugstherapie: Geringeres Risiko mit GnRH-Antagonisten im Vergleich zu LHRH-Agonisten? *Urologe A* 2016;55(2):218-225

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* 2016;105(4):283-296

Napp LC, Schieffler B, Bauersachs J Temporäre Unterstützungssysteme im kardiogenen Schock. *Herzmedizin* 2016;32(4):19-26

Riehle C, Abel ED Insulin Signaling and Heart Failure. *Circ Res* 2016;118(7):1151-1169

Schäfer A, Bauersachs J Linksventrikuläres Unloading im kardiogenen Schock. *Herz* 2017;42(1):18-26

Tongers J, Franke A, Zellerhoff C, Weiss T, Remmlinger HP, Bauersachs J Herzinfarkt-Netzwerke in der Großstadt: FITT-STEMI in Hannover. *Herzmedizin* 2016;32(6):14-25

Waller C, Bauersachs J, Hoppmann U, Höch J, Krause S, Szabo F, Engler H, Rottler E, Herrmann-Lingen C, Gündel H Blunted Cortisol Stress Response and Depression-Induced Hypocortisolism Is Related to Inflammation in Patients With CAD. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(9):1124-1126

Wollert KC, Kempf T, Wallentin L Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clin Chem* 2017;63(1):140-151

Buchbeiträge, Monografien

Hilfiker-Kleiner D, Podewski E, Roentgen P, Bauersachs J Schwangerschaftsassozierte Kardiomyopathie. In: Lehnert H, Schellong SM, Mößner J, Sieber C, Swoboda W, Neubauer A, Kemkes-Matthes B, Manns MPRupp J, Hasenfuss G [Hrsg.]: DGIM Innere Medizin. Living Reference Work, continuously updated edition Berlin, Heidelberg: Springer, [2016]-. (Springer Reference Medizin)

Napp LC, Bauersachs J Non-Compaction-Kardiomyopathie. In: Lehnert H, Schellong SM, Mößner J, Sieber C, Swoboda W, Neubauer A, Kemkes-Matthes B, Manns MPRupp J, Hasenfuss G [Hrsg.]: DGIM Innere Medizin. Living Reference Work, continuously updated edition Berlin, Heidelberg: Springer, [2016]-. (Springer Reference Medizin)

Napp LC, Bauersachs J Takotsubo-Kardiomyopathie. In: Lehnert H, Schellong SM, Mößner J, Sieber C, Swoboda W, Neubauer A, Kemkes-Matthes B, Manns MPRupp J, Hasenfuss G [Hrsg.]: DGIM Innere Medizin. Living Reference Work, continuously updated edition Berlin, Heidelberg: Springer, [2016]-. (Springer Reference Medizin)

Napp LC, Bauersachs J Triple Cannulation ECMO. In: Firstenberg MS [Hrsg.]: Extracorporeal Membrane Oxygenation - Advances in Therapy. Rijeka: Intech, 2016. S. 79-99

Abstracts

2016 wurden 44 Abstracts publiziert.

Promotionen

Döppner, Janina Kristin (Dr. med.): CIB1 und die kardiale Hypertrophie: von der Zellkultur zur Gentherapie.

Hartung, Johannes (Dr. med.): Sicherheit und Effektivität katherinterventiv implantierbarer linksatrialer Vorhofohrkluder zur Schlaganfall- und Embolieprävention bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern.

Karow, Meike Katrin (Dr. med.): Einfluss von kardialer Resynchronisationstherapie auf psycho-kognitive Funktionen bei herzinsuffizienten Patienten eine prospektive klinische Studie.

Malek Mohammadi, Mona (PhD M.Sc.): Regulation of myocardial regeneration by the cardiomyocyte transcription factor GATA4.

Menon, Akshay (PhD): Regenerative Medicine M.Sc. Neuroscience Functional role of Mitochondria-localized Glutamic Acid Rich Protein (MGARP) in Vascular Homeostasis.

Oberoi, Raghav (PhD M.Sc.): Biomedical Sciences Role of tumour necrosis factor alpha and monocyte subsets in vascular inflammation.

Wang, Honghui (Dr. med.): Deletion of the transcription factor GATA6 in cardiac fibroblasts is protective during pressure overload.

Stipendien

Dutzmann, Jochen (Dr. med.): Hochschulinterne Leistungsförderung der Medizinischen Hochschule Hannover, Einfluss epigenetischer Faktoren auf das vaskuläre Remodeling.

Hövelmann, Julian: Otto-Hess-Promotionsstipendium der DGK: Rezeptoren adrenokortikaler Steroidhormone in myeloischen Zellen als pleiotrope Regulatoren der Wundheilung nach Myokardischämie.

Koch, Katrin: Otto-Hess-Promotionsstipendium der DGK für das Projekt „Untersuchungen zur Expression von Cathepsin L und V in der humanen Herzinsuffizienz“.

Kattih, Badder (Dr. med.): DGK-Stipendium für das Projekt „Musclin, ein neuer Skelettmuskel-spezifischer Mediator bei kardialer Kachexie“.

Kloss, Frederik: DGIM-Promotionsstipendium für das Projekt: Effekt eines neuen Angiogenesefaktors auf die Regeneration nach akuter Gefäßverletzung; DGIM - Travel Award.

Pietzsch, Stefan: Reisekostenstipendium zur Teilnahme am 122. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Mannheim, Deutschland.

Wienecke, Laura: Kaltenbach Doktorandenstipendium der Deutsche Herzstiftung; Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern: Interaktionen zwischen neurohumoraler Aktivierung, Steuerung immunologischer Prozesse und Herzinsuffizienz.

Wissenschaftspreise

Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil): The William Harvey Lecture und Silver Medal der European Society of Cardiology für die Forschung zum Vortragsthema "Renaissance of signaling modules: The role of STAT3 in the cardiac pathophysiology".

Appari, Mahesh (Dr. med.): DGK Posterpreis der Jahrestagung 2016, für das Abstract „CTRP9 induces cardiac hypertrophy under pathological cardiac pressure overload by activating ERK5-GATA4 signaling“

Knoepp, Kai (Dr. med.): Posterpreis der Young Investigator Award Session (1. Preis) bei der Jahrestagung der European Society of Cardiology in Rom für das Abstract "Inhibition of miR-146a augments angiogenesis and myocardial regeneration".

Daniel, Jan-Marcus (Dr. med.): Young Investigator Award für den 1. Preis des Young Investigator Award der Deutschen Gesellschaft für Atheroskleroseforschung (DGAF), „Shh regulated activation of adventitial fibroblasts controls neointima formation“.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.): Mitgliedschaften: Fachkollegium Medizin der DFG (Sprecher der Sektion Herz-Kreislauf), Programmkommission der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung, Task Force CPU-Zertifizierung, 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, Chair Study Group PPCM, Programmkommission der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), Vorsitzender des ESAC Deutschland e. V., American Heart Association, Area Manager and Steering Committee Exzellenz Cluster DFG, Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster

REBIRTH, FP7 funded COST Action ADMIRE "Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor: Pathophysiology, clinical implication and therapeutic innovations", Management Committee, Working Group Coordinator. Sprecher der Klinischen Forschergruppe (KFO) 311 "(Prä-)terminales Herz- und Lungenversagen- Entlastung und Reparatur", Medizinische Hochschule Hannover, gefördert durch die DFG. Herausgeber "Herz- Cardiovascular Diseases" sowie "Herzmedizin", Editorial Board Member bei Cardiovascular Research, Clinical Research in Cardiology, Basic Research in Cardiology. Fachgutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft, 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, European Journal of Clinical Investigation, Thrombosis Haemostasis, Endocrinology, American Journal of Physiology, 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, European Journal of Clinical Investigation, Artificial Organs and Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. Mitglied der Arbeitsgruppen Chronische Herzinsuffizienz (AG10) und German Chapter of Young Cardiologists (ESC; AG38) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK).

Brehm, Michael (PD Dr. med.): Mitglied: Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, der Herz- und Kreislaufforschung. Arbeitsgruppe Stammzellen (AG31). Fachgutachter für Cell and Tissue Research, Nephrology Dialysis Transplantation. Cytotherapy, Stem Cell Therapy.

Dunker, David (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Mitglied der AG1 (Rhythmologie), AG10 (Chronische Herzinsuffizienz) und AG12 (Kardiomyopathien) der DGK, Stv. Sprecher der Sektion „German Chapter of Young Cardiologists ESC“ der DGK, Mitglied der Programmkommission der DGK, Mitglied der European Heart Rhythm Association (EHRA). Fachgutachter für European Journal of Heart Failure, Circulation Arrhythmia and Electrophysiology, Heart and Vessels, Immunologic Research, 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, The Open Medical Informatics Journal, World Journal of Cardiology.

Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.): Editorial Board Member bei: Basic Research in Cardiology. Fachgutachter für Journal of American College of Cardiology, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 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.): Editor "Vascular Pharmacology". 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 DFG, Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster 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 Eppendorf.

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, Journal of the American College of Cardiology, Clinical Chemistry.

Napp, L. Christian (Dr. med.): Fachgutachter für Acute Cardiac Care, Angiogenesis, Annals of Internal Medicine, Cardiology in the Young, Critical Care Medicine, Case reports in Cardiology, Disease Markers, European Heart Journal, Heart, JAMA Cardiology, Journal of the American College of Cardiology, 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 Vasculäre Biologie (AG 4), Mitglied der Arbeitsgruppen Interventionelle Kardiologie (AG6), Genetik und Molekularbiologie kardiovaskulärer Erkrankungen (AG 8), Chronische Herzinsuffizienz (AG 10), Stammzellen (AG 31) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Oswald, Hanno (PD Dr. med.): Fachgutachter für Pacing and Clinical Electrophysiology (PACE), Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology (JICE), Indian Pacing and Electrophysiology Journal (IPEJ), Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery, Europace.

Schäfer, Andreas (Prof. Dr. med.): Fachgutachter für Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Circulation, Cardiovascular Re-

search, 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; Nucleus-Mitglied 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. Co-Betreuer von 4 PhD und rer. nat. Studenten an der MHH.

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 DGK, Mitglied der AG1 der DGK, Mitglied der ESC, Mitglied der EHRA. Fachgutachter: New England Journal of Medicine, Annals of Medicine, Journal of the American College of Cardiology, Heart Rhythm, Heart, Europace, 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.): CCN1 to Cover Decellularized Heart Valves: PCT/EP2008/005556

Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.): Diagnosing and treating peripartum cardiomyopathy through the level of plasminogen activator inhibitor: EP15184498

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 für Störungen des Bewegungsapparates (CEB) sowie das Kompetenzzentrum Infektiologie an der MHH.

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 Genotypisierung von Patienten und Familien mit ankylosierender Spondylitis und die Erforschung von Risikogenen für rheumatoide Arthritis hinzugekommen. In der Arbeitsgruppe von Prof. Witte wurden von Herrn Baerlecken in den letzten Jahren einige neue Autoantikörper für die Diagnose von rheumatischen Erkrankungen entdeckt. Die Klinik warb im Jahr 2010 die Klinische Forschergruppe KFO 250 "Zelluläre und genetische Mechanismen von Autoimmunerkrankungen" ein, die unter der Leitung von Prof. Behrens steht. Des Weiteren werden zahlreiche Studien zur Weiterentwicklung insbesondere der Biologikatherapie bei der rheumatoiden Arthritis und Autoimmunopathien durchgeführt. Eine besondere Rolle spielen auch gesundheitsökonomische Untersuchungen bei der Behandlung der von uns betreuten Erkrankungen.

Primäre und sekundäre Immundefekte spielen an der MHH eine große Rolle. Bei uns werden hervorragende Leistungen in der Erforschung auch der HIV-Pathogenese, der Durchführung von klinischen Therapiestudien und schließlich in der Aufklärung von therapiebedingten Nebenwirkungen erbracht. Letztere Beiträge finden weltweite Beachtung. 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 Jahr zur genetischen Aufklärung des Common variablen Antikörpermangelsyndroms (CVID) beitragen (TTU-IICH im DZIF).

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Die Inhibition von BCR/ABL löst die Bremse des PI3K/mTOR Signals auf die Autophagie und wirkt so dem Zelltod der Leukämiezellen entgegen

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine maligne Erkrankung aus der Gruppe der myeloproliferativen Neoplasien. Bei der CML entsteht durch eine reziproke chromosomale Translokation aus der c-abl Sequenz des Chromosoms 9 und der bcr Sequenz auf Chromosom 22 das sog. Philadelphia-Chromosom. Das BCR/ABL Fusionsgen codiert für eine konstitutiv aktive Tyrosinkinase, die zu einer Aktivierung von Signalwegen führt, welche die Vermehrung und das Überleben und von der Zellen selbst unter Wachstumsfaktormangel ermöglicht. Imatinib ist ein kompetitiver Inhibitor der BCR/ABL Tyrosinkinase und wird erfolgreich in der Therapie der CML eingesetzt.

Tumorzellen können Stoffwechsel- und intrazelluläre Abbauprozesse nutzen, um der Stresssituation durch Chemotherapie, Bestrahlung oder Substratmangel zu entkommen. Dazu nutzen Zellen z.B. Autophagie, einen zellulären Recyclingmechanismus, der die Beseitigung von Zellorganellen und Proteinen ermöglicht und unter bei Substratmangel und Zellstress dazu beiträgt, minimale Zellfunktionen aufrechtzuerhalten und das Überleben zu sichern. Die Autophagieaktivität einer Zelle wird über das mammalian target of rapamycin (mTOR) reguliert, was wiederum u.a. unter der Kontrolle der Phosphoinositol 3 Kinase (PI3K) steht. Es wurde beschrieben, dass Tyrosinkinaseinhibitoren wie Imatinib über noch unbekannte Mechanismen in Tumorzellen zu einer Steigerung der Autophagie führen, um den Zelltod durch die BCR/ABL Blockade zu unterminieren. Auf der anderen Seite gibt es Hinweise, dass die künstlich Überexpression von BCR/ABL ebenfalls zu einer Autophagieaktivierung führt. Um diese widersprüchlichen Beobachtungen zu erklären und eventuelle Verbesserungen der Krebstherapie zu erreichen, wollten wir die Zusammenhänge der BCR/ABL Aktivierung auf die Autophagie untersuchen. Unsere Hypothese ging davon aus, dass die Unterbrechung des konstitutiven BCR/ABL Signallings über den PI3K/Akt Signalweg zu einer Unterbrechung der mTOR Aktivität führt und damit die Bremse der Autophagie gelöst wird.

Unsere funktionellen Ergebnisse nach genetischer Manipulation der intrazellulären Prozesse von Zelllinien und Patientenzellen zeigen, dass die Unterbrechung des BCR/ABL Signals zu einem Anstieg der Autophagie führt und die Tumorzellen so versuchen, dem Zelltod zu entgehen. Entscheidend dafür ist keine unspezifische Zellreaktion sondern die Blockade der konstitutiven mTOR Inhibition, die die Autophagie sonst inhibiert.

Zunächst haben wir mittels siRNA spezifisch die BCR/ABL Aktivierung von Tumorzellen (K562) über unterbrochen, und damit, wie auch durch die Behandlung mit Imatinib, Apoptose in den Tumorzellen induzieren können. mTOR Inhibitoren hatten ähnliche Effekte. Der Einfluss von BCR/ABL Aktivierung auf Autophagie wurde mittels verschiedener Verfahren, u.a. mit mCherry-GFP-LC3 Reporterkonstrukten untersucht, die die Zellen konstitutive grün färben. Wie in Abb. 1 zu sehen, führt die siRNA-vermittelte Blockade der BCR/ABL Menge (siB3A2) im Vergleich zur Kontrolle (siCTR) zu einer vermehrten Autophagie. Diese wird an der Rotfärbung der Zellen erkennbar, da die Autophagiesteigerung zu einem rascheren lysosomalen Abbau von GFP (gelb) und damit zu einem Überwiegen des mCherry-Signals (rot) führt. Die Tatsache, dass die Zellen kleiner wurden, passt auch zu einer gesteigerten Autophagie.

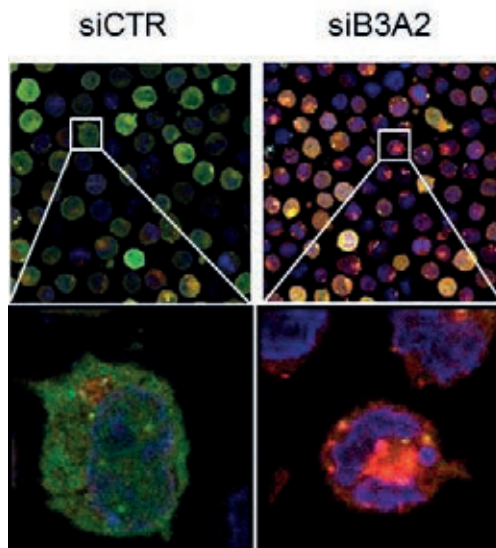


Abb. 1:

Verschiedene weitere Verfahren zur Quantifizierung des Autophagieflusses mittels Durchflusszytometrie und Immunoblot bestätigten diese Ergebnisse. Die genetische Inhibition von BCR/ABL (siB3A2) in K562 Zellen reduzierte die Phosphorylierung von mTOR, wie auch die Behandlung mit Imatinib (IM), was einen weiteren Hinweis auf den direkten Einfluss von BCR/ABL auf die Autophagieaktivität liefert. [Abbildung 2]

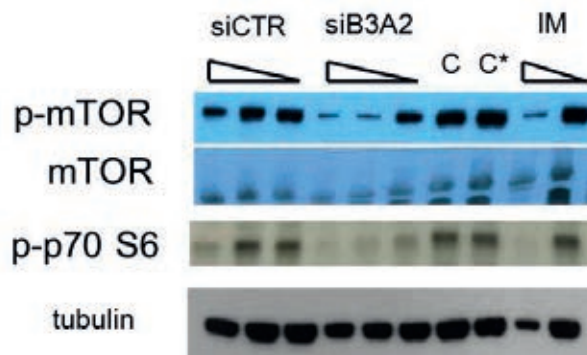


Abb. 2:

Nachdem wir diese Beobachtungen auch in Zellen von CML-Patienten bestätigen konnten, untersuchten wir den Effekt einer kombinierten BCR/ABL Inhibition und Blockade der Autophagie. Sowohl pharmakologische Autophagieinhibition als auch genetische Inhibition von Atg7 mittels CRISPR/Cas hatte deutlich erhöhte Apoptoserate zur Folge, wenn die Zellen z.B. mit Imatinib behandelt wurden. Wurde in K562 Zellen das BCR-ABL Signal durch spezifische siRNA (siB3A2) unterdrückt und gleichzeitig die Autophagie durch Chloroquin inhibiert, waren die Apoptoseraten der Zellen deutlich erhöht. [Abbildung 3]

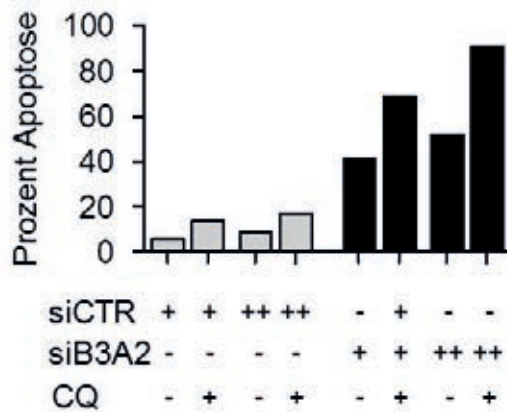


Abb. 3:

Unsere Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass das Philadelphia-Chromosom über die Aktivierung der PI3K zu einer Suppression der Autophagie führt. Die Elimination des BCR/ABL Signals steigert die Autophagie der Zellen und ermöglicht ihr Überleben. Dieser Effekt ist ein spezifisches Resultat der pathologischen Änderungen des o.g. Signaltransduktionswegs, wird über die Aktivität von mTOR vermittelt und ist keine unspezifische Reaktion der Tumorzellen, wie sie nach Bestrahlung oder Behandlung mit alkylierenden Substanzen beschrieben wurde. Diese Ergebnisse sind identisch in Zelllinien und primären Tumorzellen, lassen sich auch durch eine genetische Manipulation verifizieren. Sie sind deshalb offenbar keine „off target“ Effekte pharmakologischer Substanzen und auch in Kontrollzellen ohne Philadelphia-Chromosom nicht nachweisbar. Über die Charakterisierung der genauen intrazellulären Abläufe sprechen die Daten darüber hinaus dafür, dass mit einer zusätzlichen Autophagieinhibition (z.B. mit Chloroquin) einen verbesserter Erfolg der CML-Therapie bei einigen Patienten zu erwarten ist.

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Heuser, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: KFO250

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Modulating mucosal cellular immunity for protection against infectious antigens

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hovav, Avi-Hai (Dr. med.), Hebreh 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: Treatment strategies in Primary HIV-1 infection to cure HIV

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

TTU-HIV: An integrated Approach for HIV-cure shock and kill strategies

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

ECHAM - European Cohort: HIV, aging and metabolic liver disease

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF/HIV-ERA

Niedersachsen-Research Network on Neuroinfectiology (N-RENNT 2)

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Cellular survival mechanisms as therapeutic Targets to eradicate HIV

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Gilead)

Zufriedenheit mit Immunglobulinen

■ Projektleitung: Jablonka, Alexandra (Dr. med.); Kooperationspartner: Grimbacher, Bodo (Prof. Dr. med.), Univ.-Klinik Freiburg; Förderung: Baxalta US

SFB 738: Natural immune Regulation in transplantation

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Immunogenicity of ETN manufactured using the high capacity process administered weekly in subjects with RA (B1801359)

■ Projektleitung: Riechers, Elke (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Pfizer)

PRERA: Pfizer Enbrel RA und PsA-Radiologie

■ Projektleitung: Riechers, Elke (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Pfizer)

NeoVacs: IFN-K bei aktivem SLE

■ Projektleitung: Riechers, Elke (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Neovacs SA/Worldwide Clinical Trials)

AbbVie M13-375: Adalimumab bei nicht radiologischer axialer SpA

■ Projektleitung: Riechers, Elke (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Abbvie)

HGS 1006-C1115: Belimumab s.c. bei SLE

■ Projektleitung: Riechers, Elke (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (GSK)

AMVISION 2: Brodalumab bei PsA

■ Projektleitung: Riechers, Elke (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Amgen)

TTU-IIICH: "Biomarkers of infection control", SP2: "Clinical, immunological & genomic analysis of immunodeficient patients defining new frontiers of infection-host interaction"

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Universität München; Grimbacher, Bodo (Prof. Dr. med.), Universität Freiburg; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

TTU-HIV: Treatment strategies in Primary infection to cure HIV

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

TTU-HIV: An integrated approach for HIV cure "Shock and Kill" strategies

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.)

RABBIT - Langzeitbeobachtung Biologika bei RA

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin; Förderung: Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin

CAIN457F2311 2011-006058-94

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Novartis)

AbbVie M14-197: ABT-122 bei aktiver Psoriasisarthritis nach MTX-Versagen

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (AbbVie)

AbbVie M14-198: ABT-122 bei aktiver Psoriasisarthritis nach MTX-Versagen, open extension

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (AbbVie)

AGIL- Langzeitbeobachtung von Humira bei RA

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (AbbVie)

SIRRESTRA: Sirukumab bei Großgefäßvaskulitis

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (GSK)

PASS - HyQvia: Langzeitsicherheitsdaten von Patienten, die mit HyQvia behandelt werden

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Baxter Innovations)

Baxter: IGSC 20% bei primärem Immundefekt

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Baxter Innovations)

ICHIBAN: Langzeitsicherheitsdaten von Tocilizumab i.v. bei Patienten mit RA

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Roche)

ARATA: Langzeitsicherheitsdaten von Tocilizumab s.c. bei Patienten mit RA

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Chugai)

GIACTA: Tocilizumab s.c. bei Patienten mit Großgefäßvaskulitis (WA28119)

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Hoffmann-La Roche)

CIMAX: Langzeitsicherheitsdaten von Certolizumab s.c. bei Patienten mit axSpA

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (UCB Biosciences)

SL0014: CDP7657 bei Patienten mit aktivem SLE

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (UCB Biosciences)

NexT: Langzeitsicherheitsdaten von Certolizumab s.c. bei Patienten mit RA

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (UCB Biosciences)

AQUILA: Langzeitbeobachtung von Secukinumab s.c. bei Patienten mit PsA oder AS

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Novartis)

CAIN457F2314 2013-001090-24 (Secukinumab bei Patienten mit AS)

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Novartis)

Individualisierte Behandlung von Patienten mit chronisch inflammatorischer Arthritis zur Steigerung von Impfantworten

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr.), Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ahrenstorf, Gerrit (Dr.), Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Frenz, Theresa (Dr.), Twincore; Förderung: Junge Akademie der MHH, Helmholtz Zentrum

für Infektionsforschung (HZI)

AKS3003: Ustekinumab s.c. bei Patienten mit nicht rad. axSpA

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Janssen-Cilag)

International SpA autoantibody trial

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Riechers, Elke (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Abbvie)

KFO 250 "Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen": TP "Rolle von ILTs bei Autoimmunerkrankungen"

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

PRECISESADS zur Klassifizierung von Autoimmunerkrankungen

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: EU-IMI

Originalpublikationen

Atschekzei F, Ahmad F, Witte T, Jacobs R, Schmidt RE Limitation of Simultaneous Analysis of T-Cell Receptor and kappa-Deleting Recombination Excision Circles Based on Multiplex Real-Time Polymerase Chain Reaction in Common Variable Immunodeficiency Patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;171(2):136-140

Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Petri M, Urowitz MB, Gladman DD, Fortin PF, Ginzler E, Romero-Diaz J, Peschken C, Jacobsen S, Hanly JG, Gordon C, Nived O, Yelin EH, Isenberg D, Rahman A, Bae SC, Joseph L, Witte T, Ruiz-Irastorza G, Aranow C, Kamen D, Sturfeldt G, Foulkes WD, Hansen JE, St Pierre Y, Raymer PC, Tessier-Cloutier B, Clarke AE Breast cancer in systemic lupus. *Lupus* 2017;26(3):311-315

Bhardwaj S, Ahmad F, Wedemeyer H, Cornberg M, Schulze Zur Wiesch J, van Lunzen J, Sarin SK, Schmidt RE, Meyer-Olson D Increased CD56(bright) NK cells in HIV-HCV co-infection and HCV mono-infection are associated with distinctive alterations of their phenotype. *Virology* 2016;13:67

Engmann J, Rüdlich U, Behrens G, Papakonstantinou E, Gehring M, Kapp A, Raap U Increased Activity and Apoptosis of Eosinophils in Blister Fluids, Skin and Peripheral Blood of Patients with Bullous Pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 2016;DOI: 10.2340/00015555-2581

Ernst D, Witte T Sjögren-Syndrom. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(8):544-550

Frenz T, Grabski E, Buschjäger D, Vaas LA, Burgdorf N, Schmidt RE, Witte T, Kalinke U CD4(+) T cells in patients with chronic inflammatory rheumatic disorders show distinct levels of exhaustion. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(2):586-589.e10

Hampel A, Solbach P, Cornberg M, Schmidt RE, Behrens GM, Jablonka A Aktuelle Seroprävalenz, Impfstatus und prädiktiver Wert der Leberenzyme für Hepatitis B bei Flüchtlingen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 2016;59(5):578-583

Harris VM, Sharma R, Cavett J, Kurien BT, Liu K, Koelsch KA, Rasmussen A, Radfar L, Lewis D, Stone DU, Kaufman CE, Li

S, Segal B, Wallace DJ, Weisman MH, Venuturupalli S, Kelly JA, Alarcon-Riquelme ME, Pons-Estel B, Jonsson R, Lu X, Gottenberg JE, Anaya JM, Cunninghame-Graham DS, Huang AJ, Brennan MT, Hughes P, Alevizos I, Miceli-Richard C, Keystone EC, Bykerk VP, Hirschfield G, Xie G, Ng WF, Nordmark G, Bucher SM, Eriksson P, Omdal R, Rhodus NL, Rischmueller M, Rohrer M, Wahren-Herlenius M, Witte T, Mariette X, Lessard CJ, Harley JB, Sivits KL, Scofield RH Klinefelter's syndrome (47,XXY) is in excess among men with Sjogren's syndrome. *Clin Immunol* 2016;168:25-29

Hass R, Jacobs R, Kaufmann AM, Hillemanns P, Soergel P Sensitization of immune cells following hexylaminolevulinat photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2016;DOI: 10.1016/j.pdpdt.2016.11.006

Jablonka A, Behrens GM, Stange M, Dopfer C, Grote U, Hansen G, Schmidt RE, Happle C Tetanus and diphtheria immunity in refugees in Europe in 2015. *Infection* 2016;DOI: 10.1007/s15010-016-0934-7

Jablonka A, Happle C, Grote U, Schleenvoigt BT, Hampel A, Dopfer C, Hansen G, Schmidt RE, Behrens GM Measles, mumps, rubella, and varicella seroprevalence in refugees in Germany in 2015. *Infection* 2016;44(6):781-787

Jablonka A, Solbach P, Happle C, Hampel A, Schmidt RE, Behrens GM Hohe Hepatitis-A-Immunitätsrate bei Flüchtlingen in Deutschland. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2016;DOI: 10.1007/s00063-016-0203-7

Jablonka A, Solbach P, Happle C, Hampel A, Schmidt RE, Behrens GM Hohe Hepatitis-A-Immunitätsrate bei Flüchtlingen in Deutschland. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2016;DOI: 10.1007/s00063-016-0203-7

Jablonka A, Solbach P, Nothdorft S, Hampel A, Schmidt RE, Behrens GM Niedrige Seroprävalenz von Syphilis und HIV bei Flüchtlingen in Deutschland im Jahr 2015. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(14):e128-32

Jablonka A, Solbach P, Nothdorft S, Hampel A, Schmidt RE, Behrens GM Niedrige Seroprävalenz von Syphilis und HIV bei

Flüchtlingen in Deutschland im Jahr 2015. Dtsch Med Wochenschr 2016;141(14):e128-32

Jablonka A, Solbach P, Ringe B, Schleenvoigt BT, Dopfer C, Hampel A, Schmidt RE, Behrens GMN Niedrige Seroprävalenz von Hepatitis C bei Flüchtlingen in Deutschland im Jahr 2015. Notfall Rettungsmed 2017;20(1):1-5

Köhler L, Kirchoff T, Jablonka A, Schmidt RE, Merkesdal S Incidence of Rheumatoid Arthritis Onset in Patients with Arthralgia and Anti-Citrullinated Peptide Antibody Positivity: Pilotstudy on Effectiveness of Hydroxychloroquin Treatment. Rheumatology: Current Research 2016;6(2):1-4

Liu K, Kurien BT, Zimmerman SL, Kaufman KM, Taft DH, Kottyan LC, Lazaro S, Weaver CA, Ice JA, Adler AJ, Chodosh J, Radfar L, Rasmussen A, Stone DU, Lewis DM, Li S, Koelsch KA, Igoe A, Talsania M, Kumar J, Maier-Moore JS, Harris VM, Gopalakrishnan R, Jonsson R, Lessard JA, Lu X, Gottenberg JE, Anaya JM, Cunningham-Graham DS, Huang AJ, Brennan MT, Hughes P, Illei GG, Miceli-Richard C, Keystone EC, Bykerk VP, Hirschfeld G, Xie G, Ng WF, Nordmark G, Eriksson P, Omdal R, Rhodus NL, Rischmueller M, Rohrer M, Segal BM, Vyse TJ, Wahren-Herlenius M, Witte T, Pons-Estel B, Alarcón-Riquelme ME, Guthridge JM, James JA, Lessard CJ, Kelly JA, Thompson SD, Gaffney PM, Montgomery CG, Edberg JC, Kimberly RP, Alarcón GS, Langefeld CL, Gilkeson GS, Kamen DL, Tsao BP, Joseph McCune W, Salmon JE, Merrill JT, Weisman MH, Wallace DJ, Utset TO, Bottinger EP, Amos CI, Siminovich KA, Mariette X, Sivils KL, Harley JB, Scofield RH X Chromosome Dose and Sex Bias in Autoimmune Diseases: Increased Prevalence of 47,XXX in Systemic Lupus Erythematosus and Sjogren's Syndrome. Arthritis Rheumatol 2016;68(5):1290-1300

López-Isac E, Martín JE, Assassi S, Simeón CP, Carreira P, Ortego-Centeno N, Freire M, Beltrán E, Narváez J, Alegre-Sancho JJ, Spanish Scleroderma Group, Fernández-Gutiérrez B, Balsa A, Ortiz AM, González-Gay MA, Beretta L, Santaniello A, Bellocchi C, Lunardi C, Moroncini G, Gabrielli A, Witte T, Hunzelmann N, Distler JH, Riekemasten G, van der Helm-van Mil AH, de Vries-Bouwstra J, Magro-Checa C, Voskuyl AE, Vonk MC, Molberg Ø, Merriman T, Hesselstrand R, Nordin A, Padyukov L, Herrick A, Eyre S, Koeleman BP, Denton CP, Fonseca C, Radstake TR, Worthington J, Mayes MD, Martín J Brief Report: IRF4 Newly Identified as a Common Susceptibility Locus for Systemic Sclerosis and Rheumatoid Arthritis in a Cross-Disease Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies. Arthritis Rheumatol 2016;68(9):2338-2344

Low HZ, Ahrenstorf G, Pommerenke C, Habermann N, Schughart K, Ordóñez D, Striepecke R, Wilk E, Witte T TLR8 regulation of LILRA3 in monocytes is abrogated in human immunodeficiency virus infection and correlates to CD4 counts and virus loads. Retrovirology 2016;13:15

Márquez A, Fernández-Aranguren T, Witte T, González-Gay MA, Martín J, Spanish GCA Group, Spanish Scleroderma Group. LILRA3 deficiency is not involved in the giant cell arteritis and systemic sclerosis predisposition. Clin Exp Rheumatol 2016;34 Suppl 100(5):208-209

Ndakala FN, Oyugi JO, Oluka MN, Kimani J, Jablonka A, Behrens GMN Prevalent neuropathy in a cohort of HIV-infected Kenyan sex workers using antiretroviral drugs. Pan Afr Med J 2016;25(Sep-Dec):14

Pars K, Pul R, Schwenkenbecher P, Sühs KW, Wurster U, Witte T, Bronzlik P, Stangel M, Skripuletz T Cerebrospinal Fluid Findings in Neurological Diseases Associated with Sjogren's Syndrome. Eur Neurol 2016;77(1-2):91-102

Puttur F, Francozo M, Solmaz G, Bueno C, Lindenberg M, Gohmert M, Swallow M, Tufa D, Jacobs R, Lienenklaus S, Kühl AA, Borkner L, Cicin-Sain L, Holzmann B, Wagner H, Berod L, Sparwasser T Conventional Dendritic Cells Confer Protection against Mouse Cytomegalovirus Infection via TLR9 and MyD88 Signaling. Cell Rep 2016;17(4):1113-1127

Riemekasten G, Aringer M, Baerwald CG, Meyer-Bahlburg A, Bergner R, Feuchtenberger M, Gebhardt C, Hellmich B, Keyßer G, Lorenz HM, Kneitz C, Witte T, Müller-Ladner U, Schneider M, Braun J, Rautenstrauch J, Specker C, Schulze-Koops H Rheumatologie - Integration in die studentische Ausbildung (RISA): Zur aktuellen Struktur der internistischen Rheumatologie an deutschen Hochschulen (RISA III). Z Rheumatol 2016;75(5):493-501

Schmidt RE, Kötter I Rescue-Therapie und schwierige Behandlungssituationen. Z Rheumatol 2016;75(10):954-955

Sturm C, Witte T Muskuloskeletale bedingter Thoraxschmerz. Internist (Berl) 2017;58(1):39-46

Tezval H, Dubrowskaja N, Peters I, Reese C, Serth K, Atschekzei F, Hennenlotter J, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J Tumor Specific Epigenetic Silencing of Corticotropin Releasing Hormone -Binding Protein in Renal Cell Carcinoma: Association of Hypermethylation and Metastasis. PLoS One 2016;11(10):e0163873

Tufa DM, Ahmad F, Chatterjee D, Ahrenstorf G, Schmidt RE, Jacobs R HIV-1 infection results in increased frequency of active and inflammatory slanDCs that produce high level of IL-1beta. J Acquir Immune Defic Syndr 2016;73(1):34-38

Tufa DM, Ahmad F, Chatterjee D, Ahrenstorf G, Schmidt RE, Jacobs R IL-1beta limits the extent of human 6-sulfo LacNAc dendritic cell (slanDC)-mediated NK cell activation and regulates CD95-induced apoptosis. Cell Mol Immunol 2016;DOI: 10.1038/cmi.2016.17

Witte T Einsatz von Immunglobulinen. Z Rheumatol 2016;75(10):956-963

Witte T Immunologische Grundlagen der IgG4-RD. Radiologe 2016;56(12):1043-1048

Witte T Immunologische Grundlagen der IgG4-RD. Z Rheumatol 2016;75(7):660-665

Übersichtsarbeiten

Deeks SG, Lewin SR, Ross AL, Ananworanich J, Benkirane M, Cannon P, Chomont N, Douek D, Lifson JD, Lo YR, Kuritzkes D, Margolis D, Mellors J, Persaud D, Tucker JD, Barre-Sinoussi F, International AIDS Society Towards a Cure Working Group, Alter G, Auerbach J,

Autran B, Barouch DH, Behrens G, Cavazzana M, Chen Z, Cohen EA, Corbelli GM, Eholie S, Eyal N, Fidler S, Garcia L, Grossman C, Henderson G, Henrich TJ, Jefferys R, Kiem HP, McCune J, Moodley K, Newman PA, Nijhuis M, Nsubuga MS, Ott M, Palmer S, Richman D, Saez-Cirion A, Sharp M, Siliciano J, Silvestri G, Singh J, Spire B, Taylor J, Tolstrup M, Valente S, van Lunzen J, Walensky R, Wilson I, Zack J International AIDS Society global scientific strategy: towards an HIV cure 2016. *Nat Med* 2016;22(8):839-850

Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, Abedin MJ, Abeliovich H, Acevedo Arozana A, Adachi H, Adams CM, Adams PD, Adeli K, Adhithy PJ, Adler SG, Agam G, Agarwal R, Aghi MK, Agnello M, Agostinis P, Aguilar PV, Aguirre-Ghiso J, Airolidi EM, Ait-Si-Ali S, Akematsu T, Akporiaye ET, Al-Rubeai M, Albaiceta GM, Albanese C, Albani D, Albert ML, Aldudo J, Algul H, Alirezai M, Alloza I, Almasan A, Almonte-Beceril M, Alnemri ES, Alonso C, Altan-Bonnet N, Altieri DC, Alvarez S, Alvarez-Erviti L, Alves S, Amadoro G, Amano A, Amantini C, Ambrosio S, Amelio I, Amer AO, Amessou M, Amon A, An Z, Anania FA, Andersen SU, Andley UP, Andreadi CK, Andrieu-Abadie N, Anel A, Ann DK, Anoopkumar-Dukie S, Antonioni M, Aoki H, Apostolova N, Aquila S, Aquilano K, Araki K, Arama E, Aranda A, Araya J, Arcaro A, Arias E, Arimoto H, Ariosa AR, Armstrong JL, Arnould T, Arsov I, Asanuma K, Askanas V, Asselin E, Atarashi R, Atherton SS, Atkin JD, Attardi LD, Auburger P, Auburger G, Aurelian L, Autelli R, Avagliano L, Avantagegiati ML, Avrahami L, Awale S, Azad N, Bachetti T, Backer JM, Bae DH, Bae JS, Bae ON, Bae SH, Baehrecke EH, Baek SH, Baghdiguian S, Bagniewska-Zadworna A, Bai H, Bai J, Bai XY, Bailly Y, Balaji KN, Balduini W, Ballabio A, Balzan R, Banerjee R, Banhegyi G, Bao H, Barbeau B, Barrachina MD, Barreiro E, Bartel B, Bartolome A, Bassham DC, Bassi MT, Bast RC Jr, Basu A, Batista MT, Batoko H, Battino M, Bauckman K, Baumgarner BL, Bayer KU, Beale R, Beaulieu JF, Beck GR Jr, Becker C, Beckham JD, Bedard PA, Bednarski PJ, Begley TJ, Behl C, Behrends C, Behrens GM, Behrns KE, Bejarano E, Belaid A, Belleudi F, Benard G, Berchem G, Bergamaschi D, Bergami M, Berkhout B, Berliocchi L, Bernard A, Bernard M, Bernassola F, Bertolotti A, Bess AS, Besteiro S, Bettuzzi S, Bhalla S, Bhattacharyya S, Bhatia SK, Biagosch C, Bianchi MW, Biard-Piechaczky M, Billes V, Bincoletto C, Bingol B, Bird SW, Bitoun M, Bjedov I, Blackstone C, Blanc L, Blanco GA, Blomhoff HK, Boada-Romero E, Bockler S, Boes M, Boesze-Battaglia K, Boise LH, Bolino A, Boman A, Bonaldo P, Bordi M, Bosch J, Botana LM, Botti J, Bou G, Bouche M, Bouche-careilh M, Boucher MJ, Boulton ME, Bouret SG, Boya P, Boyer-Guittaut M, Bozhkov PV, Brady N, Braga VM, Brancolini C, Braus GH, Bravo-San Pedro JM, Brennan LA, Bresnick EH, Brest P, Bridges D, Bringer MA, Brini M, Brito GC, Brodin B, Brookes PS, Brown EJ, Brown K, Broxmeyer HE, Bruhat A, Brum PC, Brumell JH, Brunetti-Pierri N, Bryson-Richardson RJ, Buch S, Buchan AM, Budak H, Bulavin DV, Bultman SJ, Bultynck G, Bumbasirevic V, Burelle Y, Burke RE, Burmeister M, Butikofer P, Caberlotto L, Cadwell K, Cahova M, Cai D, Cai J, Cai Q, Calatayud S, Camougrand N, Campanella M, Campbell GR, Campbell M, Campello S, Candau R, Caniggia I, Cantoni L, Cao L, Caplan AB, Caraglia M, Cardinali C, Cardoso SM, Carew JS, Carleton LA, Carlin CR, Carloni S, Carlsson SR, Carmona-Gutierrez D, Carneiro LA, Carnevali O, Carra S, Carrier A, Carroll B, Casas C, Casas J, Cassinelli G, Castets P, Castro-Obregon S, Cavallini G, Ceccherini

I, Cecconi F, Cederbaum AI, Cena V, Cenci S, Cerella C, Cervia D, Cetrullo S, Chaachouay H, Chae HJ, Chagin AS, Chai CY, Chakrabarti G, Chamilos G, Chan EY, Chan MT, Chandra D, Chandra P, Chang CP, Chang RC, Chang TY, Chatham JC, Chatterjee S, Chauhan S, Che Y, Cheatham ME, Cheluvappa R, Chen CJ, Chen G, Chen GC, Chen G, Chen H, Chen JW, Chen JK, Chen M, Chen M, Chen P, Chen Q, Chen Q, Chen SD, Chen S, Chen SS, Chen W, Chen WJ, Chen WQ, Chen W, Chen X, Chen YH, Chen YG, Chen Y, Chen Y, Chen Y, Chen YJ, Chen YQ, Chen Y, Chen Z, Chen Z, Cheng A, Cheng CH, Cheng H, Cheong H, Cherry S, Chesney J, Cheung CH, Chevet E, Chi HC, Chi SG, Chiacchiera F, Chiang HL, Chiarelli R, Chiariello M, Chieppa M, Chin LS, Chiong M, Chiu GN, Cho DH, Cho SG, Cho WC, Cho YY, Cho YS, Choi AM, Choi EJ, Choi EK, Choi J, Choi ME, Choi SI, Chou TF, Chouaib S, Choubey D, Choubey V, Chow KC, Chowdhury K, Chu CT, Chuang TH, Chun T, Chung H, Chung T, Chung YL, Chwae YJ, Cianfanelli V, Ciarcia R, Ciechomska IA, Ciriolo MR, Cironi M, Claerhout S, Clague MJ, Claria J, Clarke PG, Clarke R, Clementi E, Cleyrat C, Cnop M, Coccia EM, Cocco T, Codogno P, Coers J, Cohen EE, Colecchia D, Coletto L, Coll NS, Colucci-Guyon E, Comincini S, Condello M, Cook KL, Coombs GH, Cooper CD, Cooper JM, Coppens I, Corasaniti MT, Corazzari M, Corbalan R, Corcelle-Termeau E, Cordero MD, Corral-Ramos C, Corti O, Cossarizza A, Costelli P, Costes S, Cotman SL, Coto-Montes A, Cottet S, Couve E, Covey LR, Cowart LA, Cox JS, Coxon FP, Coyne CB, Cragg MS, Craven RJ, Crepaldi T, Crespo JL, Criollo A, Crippa V, Cruz MT, Cuervo AM, Cuezva JM, Cui T, Cutillas PR, Czaja MJ, Czyzyk-Krzeska MF, Dagda RK, Dahmen U, Dai C, Dai W, Dai Y, Dalby KN, Dalla Valle L, Dalmasso G, D'Amelio M, Damme M, Darfeuille-Michaud A, Dargemont C, Darley-Usmar VM, Dasarthy S, Dasgupta B, Dash S, Dass CR, Davey HM, Davids LM, Davila D, Davis RJ, Dawson TM, Dawson VL, Daza P, de Belleruche J, de Figueiredo P, de Figueiredo RC, de la Fuente J, De Martino L, De Matteis A, De Meyer GR, De Milito A, De Santi M, de Souza W, De Tata V, De Zio D, Debnath J, Dechant R, Decuypere JP, Deegan S, Dehay B, Del Bello B, Del Re DP, Delage-Mouroux R, Delbridge LM, Deldicque L, Delorme-Axford E, Deng Y, Dengej J, Denizot M, Dent P, Der CJ, Deretic V, Derrien B, Deutsch E, Devarenne TP, Devenish RJ, Di Bartolomeo S, Di Daniele N, Di Domenico F, Di Nardo A, Di Paola S, Di Pietro A, Di Renzo L, DiAntonio A, Diaz-Araya G, Diaz-Laviada I, Diaz-Meco MT, Diaz-Nido J, Dickey CA, Dickson RC, Diederich M, Digard P, Dikic I, Dinesh-Kumar SP, Ding C, Ding WX, Ding Z, Dini L, Distler JH, Diwan A, Djavaheri-Mergny M, Dmytruk K, Dobson RC, Doetsch V, Dokladny K, Dokudovskaya S, Donadelli M, Dong XC, Dong X, Dong Z, Donohue TM Jr, Doran KS, D'Orazi G, Dorn GW 2nd, Dosenko V, Dridi S, Drucker L, Du J, Du LL, Du L, du Toit A, Dua P, Duan L, Duann P, Dubey VK, Duchon MR, Duchosal MA, Duez H, Dugail I, Dumit VI, Duncan MC, Dunlop EA, Dunn WA Jr, Dupont N, Dupuis L, Duran RV, Durcan TM, Duvezin-Caubet S, Duvvuri U, Eapen V, Ebrahimi-Fakhari D, Echard A, Eckhart L, Edelstein CL, Edinger AL, Eichinger L, Eisenberg T, Eisenberg-Lerner A, Eissa NT, El-Deiry WS, El-Khoury V, Elazar Z, Eldar-Finkelman H, Elliott CJ, Emanuele E, Emmenegger U, Engedal N, Engelbrecht AM, Engelender S, Enserink JM, Erdmann R, Erenpreisa J, Eri R, Eriksen JL, Erman A, Escalante R, Eskelinen EL, Espert L, Esteban-Martinez L, Evans TJ, Fabri M, Fabrias G, Fabrizi C, Facchiano A, Faergeman NJ, Faggioni A, Fairlie

WD, Fan C, Fan D, Fan J, Fang S, Fanto M, Fanzani A, Farkas T, Faure M, Favier FB, Fearnhead H, Federici M, Fei E, Felizardo TC, Feng H, Feng Y, Feng Y, Ferguson TA, Fernandez AF, Fernandez-Barena MG, Fernandez-Checa JC, Fernandez-Lopez A, Fernandez-Zapico ME, Feron O, Ferraro E, Ferreira-Halder CV, Fesus L, Feuer R, Fiesel FC, Filippi-Chiela EC, Filomeni G, Fimia GM, Fingert JH, Finkbeiner S, Finkel T, Fiorito F, Fisher PB, Flajolet M, Flamigni F, Florey O, Florio S, Floto RA, Folini M, Follo C, Fon EA, Fornai F, Fortunato F, Fraldi A, Franco R, Francois A, Francois A, Frankel LB, Fraser ID, Frey N, Freyssenet DG, Frezza C, Friedman SL, Frigo DE, Fu D, Fuentes JM, Fueyo J, Fujitani Y, Fujiwara Y, Fujiya M, Fukuda M, Fulda S, Fusco C, Gabryel B, Gaestel M, Gailly P, Gajewska M, Galadari S, Galili G, Galindo I, Galindo MF, Gallicciotti G, Galluzzi L, Galluzzi L, Galy V, Gammoh N, Gandy S, Ganesan AK, Ganesan S, Ganley IG, Gannage M, Gao FB, Gao F, Gao JX, Garcia Nannig L, Garcia Vescovi E, Garcia-Macia M, Garcia-Ruiz C, Garg AD, Garg PK, Gargini R, Gassen NC, Gatica D, Gatti E, Gavad J, Gavathiotis E, Ge L, Ge P, Ge S, Gean PW, Gelmetti V, Genazzani AA, Geng J, Genschik P, Gerner L, Gestwicki JE, Gewirtz DA, Ghavami S, Ghigo E, Ghosh D, Giammarioli AM, Giampieri F, Giampietri C, Giatromanolaki A, Gibbins DJ, Gibellini L, Gibson SB, Ginet V, Giordano A, Giorgini F, Giovannetti E, Girardin SE, Gispert S, Giuliano S, Gladson CL, Glavic A, Gleave M, Godefroy N, Gogal RM Jr, Gokulan K, Goldman GH, Goletti D, Goligorsky MS, Gomes AV, Gomes LC, Gomez H, Gomez-Manzano C, Gomez-Sanchez R, Goncalves DA, Goncu E, Gong Q, Gongora C, Gonzalez CB, Gonzalez-Alegre P, Gonzalez-Cabo P, Gonzalez-Polo RA, Goping IS, Gorbea C, Gorbunov NV, Goring DR, Gorman AM, Gorski SM, Goruppi S, Goto-Yamada S, Gotor C, Gottlieb RA, Gozes I, Gozuacik D, Graba Y, Graef M, Granato GE, Grant GD, Grant S, Gravina GL, Green DR, Greenhough A, Greenwood MT, Grimaldi B, Gros F, Grose C, Groulx JF, Gruber F, Grumati P, Grune T, Guan JL, Guan KL, Guerra B, Guillen C, Gulshan K, Gunst J, Guo C, Guo L, Guo M, Guo W, Guo XG, Gust AA, Gustafsson AB, Gutierrez E, Gutierrez MG, Gwak HS, Haas A, Haber JE, Hadano S, Hagedorn M, Hahn DR, Halayko AJ, Hamacher-Brady A, Hamada K, Hamai A, Hamann A, Hama-saki M, Hamer I, Hamid Q, Hammond EM, Han F, Han W, Handa JT, Hanover JA, Hansen M, Harada M, Harhaji-Trajkovic L, Harper JW, Harrath AH, Harris AL, Harris J, Hasler U, Hasselblatt P, Hasui K, Hawley RG, Hawley TS, He C, He CY, He F, He G, He RR, He XH, He YW, He YY, Heath JK, Hebert MJ, Heinzen RA, Helgason GV, Hensel M, Henske EP, Her C, Herman PK, Hernandez A, Hernandez C, Hernandez-Tiedra S, Hetz C, Hiesinger PR, Higaki K, Hilfiker S, Hill BG, Hill JA, Hill WD, Hino K, Hofius D, Hofman P, Hoglinger GU, Hohfeld J, Holz MK, Hong Y, Hood DA, Hoozemans JJ, Hoppe T, Hsu C, Hsu CY, Hsu LC, Hu D, Hu G, Hu HM, Hu H, Hu MC, Hu YC, Hu ZW, Hua F, Hua Y, Huang C, Huang HL, Huang KH, Huang KY, Huang S, Huang S, Huang WP, Huang YR, Huang Y, Huang Y, Huber TB, Huebbe P, Huh WK, Hulmi JJ, Hur GM, Hurley JH, Husak Z, Hussain SN, Hussain S, Hwang JJ, Hwang S, Hwang TI, Ichihara A, Imai Y, Imbrano C, Inomata M, Into T, Iovane V, Iovanna JL, Iozzo RV, Ip NY, Irazoqui JE, Iribarren P, Isaka Y, Isakovic AJ, Ischiropoulos H, Isenberg JS, Ishaq M, Ishida H, Ishii I, Ishmael JE, Isidoro C, Isobe K, Isono E, Issazadeh-Navikas S, Itahana K, Itakura E, Ivanov AI, Iyer AK, Izquierdo JM, Izumi Y, Izzo V, Jaattela M, Jaber N, Jackson DJ, Jackson WT, Jacob TG, Jacques TS, Jagannath

C, Jain A, Jana NR, Jang BK, Jani A, Janji B, Jannig PR, Jansson PJ, Jean S, Jendrach M, Jeon JH, Jessen N, Jeung EB, Jia K, Jia L, Jiang H, Jiang H, Jiang L, Jiang T, Jiang X, Jiang X, Jiang X, Jiang Y, Jiang Y, Jimenez A, Jin C, Jin H, Jin L, Jin M, Jin S, Jinwal UK, Jo EK, Johansen T, Johnson DE, Johnson GV, Johnson JD, Jonasch E, Jones C, Joosten LA, Jordan J, Joseph AM, Joseph B, Joubert AM, Ju D, Ju J, Juan HF, Juenemann K, Juhasz G, Jung HS, Jung JU, Jung YK, Jungbluth H, Justice MJ, Jutten B, Kaakoush NO, Kaarniranta K, Kaasik A, Kabuta T, Kaeffer B, Kagedal K, Kahana A, Kajimura S, Kakhlon O, Kalia M, Kalvakolanu DV, Kamada Y, Kambas K, Kaminsky VO, Kampinga HH, Kandouz M, Kang C, Kang R, Kang TC, Kanki T, Kanneganti TD, Kanno H, Kanthasamy AG, Kantorow M, Kaparakis-Liaskos M, Kapuy O, Karantza V, Karim MR, Karmakar P, Kaser A, Kaushik S, Kawula T, Kaynar AM, Ke PY, Ke ZJ, Kehrl JH, Keller KE, Kemper JK, Kenworthy AK, Kepp O, Kern A, Kesari S, Kessel D, Ketteler R, Kettelhut Ido C, Khambu B, Khan MM, Khandelwal VK, Khare S, Kiang JG, Kiger AA, Kihara A, Kim AL, Kim CH, Kim DR, Kim DH, Kim EK, Kim HY, Kim HR, Kim JS, Kim JH, Kim JC, Kim JH, Kim KW, Kim MD, Kim MM, Kim PK, Kim SW, Kim SY, Kim YS, Kim Y, Kimchi A, Kimmelman AC, Kimura T, King JS, Kirkegaard K, Kirkin V, Kirshenbaum LA, Kishi S, Kitajima Y, Kitamoto K, Kitaoka Y, Kitazato K, Kley RA, Klimecki WT, Klinkenberg M, Klucken J, Knaevelsrud H, Knecht E, Knuppertz L, Ko JL, Kobayashi S, Koch JC, Koechlin-Ramonatxo C, Koenig U, Koh YH, Kohler K, Kohlwein SD, Koike M, Komatsu M, Kominami E, Kong D, Kong HJ, Konstantakou EG, Kopp BT, Korcsmaros T, Korhonen L, Korolchuk VI, Koshkina NV, Kou Y, Koukourakis MI, Koumenis C, Kovacs AL, Kovacs T, Kovacs WJ, Koya D, Kraft C, Krainc D, Kramer H, Kravic-Stevovic T, Krek W, Kretz-Remy C, Krick R, Krishnamurthy M, Kriston-Vizi J, Kroemer G, Kruger MC, Kruger R, Ktistakis NT, Kuchitsu K, Kuhn C, Kumar AP, Kumar A, Kumar A, Kumar D, Kumar D, Kumar R, Kumar S, Kundu M, Kung HJ, Kuno A, Kuo SH, Kuret J, Kurz T, Kwok T, Kwon TK, Kwon YT, Kyrmizi I, La Spada AR, Lafont F, Lahm T, Lakkaraju A, Lam T, Lamark T, Lancel S, Landowski TH, Lane DJ, Lane JD, Lanzi C, Lapaquette P, Lapierre LR, Laporte J, Laukkariinen J, Laurie GW, Lavandero S, Lavie L, LaVoie MJ, Law BY, Law HK, Law KB, Layfield R, Lazo PA, Le Cam L, Le Roch KG, Le Stunff H, Leardkamolkarn V, Lecuit M, Lee BH, Lee CH, Lee EF, Lee GM, Lee HJ, Lee H, Lee JK, Lee J, Lee JH, Lee JH, Lee M, Lee MS, Lee PJ, Lee SW, Lee SJ, Lee SJ, Lee SY, Lee SH, Lee SS, Lee SJ, Lee S, Lee YR, Lee YJ, Lee YH, Leeuwenburgh C, Lefort S, Legouis R, Lei J, Lei QY, Leib DA, Leibowitz G, Lekli I, Lemaire SD, Lemasters JJ, Leimberg MK, Lemoine A, Leng S, Lenz G, Lenzi P, Lerman LO, Lettieri Barbato D, Leu JI, Leung HY, Levine B, Lewis PA, Lezoualch F, Li C, Li F, Li FJ, Li J, Li K, Li L, Li M, Li M, Li Q, Li R, Li S, Li W, Li W, Li X, Li Y, Lian J, Liang C, Liang Q, Liao Y, Liberal J, Liberski PP, Lie P, Lieberman AP, Lim HJ, Lim KL, Lim K, Lima RT, Lin CS, Lin CF, Lin F, Lin F, Lin FC, Lin K, Lin KH, Lin PH, Lin T, Lin WW, Lin YS, Lin Y, Linden R, Lindholm D, Lindqvist LM, Lingor P, Linkermann A, Liotta LA, Lipinski MM, Lira VA, Lisanti MP, Liton PB, Liu B, Liu C, Liu CF, Liu F, Liu HJ, Liu J, Liu JJ, Liu JL, Liu K, Liu L, Liu L, Liu Q, Liu RY, Liu S, Liu S, Liu W, Liu XD, Liu X, Liu XH, Liu X, Liu X, Liu X, Liu Y, Liu Y, Liu Z, Liu Z, Luzzi JP, Lizard G, Ljujic M, Lodhi IJ, Logue SE, Lokeshwar BL, Long YC, Lonial S, Loos B, Lopez-Otin C, Lopez-Vicario C, Lorente M, Lorenzi PL, Lorincz P, Los M, Lotze MT, Lovat PE, Lu B, Lu B, Lu J, Lu Q, Lu SM,

Lu S, Lu Y, Luciano F, Luckhart S, Lucocq JM, Ludovico P, Lugea A, Lukacs NW, Lum JJ, Lund AH, Luo H, Luo J, Luo S, Luparello C, Lyons T, Ma J, Ma Y, Ma Z, Machado J, Machado-Santelli GM, Macian F, MacIntosh GC, MacKeigan JP, Macleod KF, MacMicking JD, MacMillan-Crow LA, Madeo F, Madesh M, Madrigal-Matute J, Maeda A, Maeda T, Maegawa G, Maellaro E, Maes H, Magarinos M, Maiese K, Maiti TK, Maiuri L, Maiuri MC, Maki CG, Malli R, Malorni W, Maloyan A, Mami-Chouaib F, Man N, Mancias JD, Mandelkow EM, Mandell MA, Manfredi AA, Manie SN, Manzoni C, Mao K, Mao Z, Mao ZW, Marambaud P, Marconi AM, Marella Z, Marfe G, Margeta M, Margittai E, Mari M, Mariani FV, Marja C, Marinelli S, Marino G, Markovic I, Marquez R, Martelli AM, Martens S, Martin KR, Martin SJ, Martin S, Martin-Acebes MA, Martin-Sanz P, Martinand-Mari C, Martinet W, Martinez J, Martinez-Lopez N, Martinez-Outschoorn U, Martinez-Velazquez M, Martinez-Vicente M, Martins WK, Mashima H, Mastrianni JA, Matarese G, Matarrese P, Mateo R, Matoba S, Matsumoto N, Matsushita T, Matsuura A, Matsuzawa T, Mattson MP, Matus S, Maugeri N, Mauvezin C, Mayer A, Maysinger D, Mazzolini GD, McBrayer MK, McCall K, McCormick C, McInerney GM, McIver SC, McKenna S, McMahon JJ, McNeish IA, Mechta-Grigoriou F, Medina JP, Medina DL, Megyeri K, Mehrpour M, Mehta JL, Mei Y, Meier UC, Meijer AJ, Melendez A, Melino G, Melino S, de Melo EJ, Mena MA, Meneghini MD, Menendez JA, Menezes R, Meng L, Meng LH, Meng S, Menghini R, Menko AS, Menna-Barreto RF, Menon MB, Meraz-Rios MA, Merla G, Merlini L, Merlot AM, Meryk A, Meschini S, Meyer JN, Mi MT, Miao CY, Micale L, Michaeli S, Michiels C, Migliaccio AR, Mihailidou AS, Mijaljica D, Mikoshiba K, Milan E, Miller-Fleming L, Mills GB, Mills IG, Minakaki G, Minassian BA, Ming XF, Minibayeva F, Minina EA, Mintern JD, Minucci S, Miranda-Vizuetate A, Mitchell CH, Miyamoto S, Miyazawa K, Mizushima N, Mnich K, Mograbi B, Mohseni S, Moita LF, Molinari M, Molinari M, Moller AB, Mollereau B, Mollinedo F, Mongillo M, Monick MM, Montagnaro N, Montell C, Moore DJ, Moore MN, Mora-Rodriguez R, Moreira PI, Morel E, Morelli MB, Moreno S, Morgan MJ, Moris A, Moriyasu Y, Morrison JL, Morrison LA, Morselli E, Moscat J, Moseley PL, Mostowy S, Motori E, Motet D, Mottram JC, Moussa CE, Mpakou VE, Mukhtar H, Mulcahy Levy JM, Muller S, Munoz-Moreno R, Munoz-Pinedo C, Munz C, Murphy ME, Murray JT, Murthy A, Mysorekar IU, Nabi IR, Nabissi M, Nader GA, Nagahara Y, Nagai Y, Nagata K, Nagelkerke A, Nagy P, Naidu SR, Nair S, Nakano H, Nakatogawa H, Nanjundan M, Napolitano G, Naqvi NI, Nardacci R, Narendra DP, Narita M, Nascimbeni AC, Natarajan R, Navegantes LC, Nawrocki ST, Nazarko TY, Nazarko VY, Neill T, Neri LM, Netea MG, Netea-Maier RT, Neves BM, Ney PA, Nezis IP, Nguyen HT, Nguyen HP, Nicot AS, Nilsen H, Nilsson P, Nishimura M, Nishino I, Niso-Santano M, Niu H, Nixon RA, Njar VC, Noda T, Noegel AA, Nolte EM, Norberg E, Norga KK, Noureini SK, Notomi S, Notterpek L, Nowikovsky K, Nukina N, Nurnberger T, O'Donnell VB, O'Donovan T, O'Dwyer PJ, Oehme I, Oeste CL, Ogawa M, Ogetmen B, Ogura Y, Oh YJ, Ohmuraya M, Ohshima T, Ojha R, Okamoto K, Okazaki T, Oliver FJ, Ollinger K, Olsson S, Orban DP, Ordonez P, Orhon I, Orosz L, O'Rourke EJ, Orozco H, Ortega AL, Ortona E, Osellame LD, Oshima J, Oshima S, Osiewacz HD, Otomo T, Otsu K, Ou JH, Outeiro TF, Ouyang DY, Ouyang H, Overholzer M, Ozbun MA, Ozdinler PH,

Ozpolat B, Pacelli C, Paganetti P, Page G, Pages G, Pagnini U, Pajak B, Pak SC, Pakos-Zebrucka K, Pakpour N, Palkova Z, Palladino F, Pallauf K, Pallet N, Palmieri M, Paludan SR, Palumbo C, Palumbo S, Pampliega O, Pan H, Pan W, Panaretakis T, Pandey A, Pantazopoulou A, Papackova Z, Papademetriou DL, Papassideri I, Papini A, Parajuli N, Pardo J, Parekh VV, Parenti G, Park JI, Park J, Park OK, Parker R, Parlato R, Parys JB, Parzych KR, Pasquet JM, Pasquier B, Pasumarthi KB, Patschan D, Patterson C, Pattingre S, Pattison S, Pause A, Pavenstadt H, Pavone F, Pedrozo Z, Pena FJ, Penalva MA, Pende M, Peng J, Penna F, Penninger JM, Pensalfini A, Pepe S, Pereira GJ, Pereira PC, Perez-de la Cruz V, Perez-Perez ME, Perez-Rodriguez D, Perez-Sala D, Perier C, Perl A, Perlmutter DH, Perrotta I, Pervaiz S, Pesonen M, Pessin JE, Peters GJ, Petersen M, Petrache I, Petrof BJ, Petrovski G, Phang JM, Piacentini M, Pierdominici M, Pierre P, Pierrefite-Carle V, Pietrocola F, Pimentel-Muinos FX, Pinar M, Pineda B, Pinkas-Kramarski R, Pinti M, Pinton P, Piperdi B, Piret JM, Platanius LC, Platta HW, Plowey ED, Pogge S, Poirot M, Polcic P, Poletti A, Poon AH, Popelka H, Popova B, Poprawa I, Poulouse SM, Poulton J, Powers SK, Powers T, Pozuelo-Rubio M, Prak K, Prange R, Prescott M, Priault M, Prince S, Proia RL, Proikas-Cezanne T, Prokisch H, Promponas VJ, Przyklenk K, Puertollano R, Pugazhenthis S, Puglielli L, Pujol A, Puyal J, Pyeon D, Qi X, Qian WB, Qin ZH, Qiu Y, Qu Z, Quadrilatero J, Quinn F, Raben N, Rabinowich H, Radogna F, Ragusa MJ, Rahmani M, Raina K, Ramanadham S, Ramesh R, Rami A, Randall-Demllo S, Randow F, Rao H, Rao VA, Rasmussen BB, Rasse TM, Ratovitski EA, Rautou PE, Ray SK, Razani B, Reed BH, Reggiori F, Rehm M, Reichert AS, Rein T, Reiner DJ, Reits E, Ren J, Ren X, Renna M, Reusch JE, Revuelta JL, Reyes L, Rezaie AR, Richards RI, Richardson DR, Richetta C, Riehle MA, Rihn BH, Rikihisa Y, Riley HE, Rimbach G, Rippo MR, Ritis K, Rizzi F, Rizzo E, Roach PJ, Robbins J, Roberge M, Roca G, Roccheri MC, Rocha S, Rodrigues CM, Rodriguez CI, de Cordoba SR, Rodriguez-Muela N, Roelofs J, Rogov VV, Rohn TT, Rohrer B, Romanelli D, Romani L, Romano PS, Roncero MI, Rosa JL, Rosello A, Rosen KV, Rosenstiel P, Rost-Roszkowska M, Roth KA, Roue G, Rouis M, Rouschop KM, Ruan DT, Ruano D, Rubinsztein DC, Rucker EB 3rd, Rudich A, Rudolf E, Rudolf R, Ruegg MA, Ruiz-Roldan C, Ruparelina AA, Rusmini P, Russ DW, Russo GL, Russo G, Russo R, Rusten TE, Ryabovol V, Ryan KM, Ryter SW, Sabatini DM, Sacher M, Sachse C, Sack MN, Sadoshima J, Saftig P, Sagi-Eisenberg R, Sahni S, Saikumar P, Saito T, Saitoh T, Sakakura K, Sakoh-Nakatogawa M, Sakuraba Y, Salazar-Roa M, Salomoni P, Saluja AK, Salvaterra PM, Salvioli R, Samali A, Sanchez AM, Sanchez-Alcazar JA, Sanchez-Prieto R, Sandri M, Sanjuan MA, Santaguida S, Santambrogio L, Santoni G, Dos Santos CN, Saran S, Sardiello M, Sargent G, Sarkar P, Sarkar S, Sarrias MR, Sarwal MM, Sasakawa C, Sasaki M, Sass M, Sato K, Sato M, Satriano J, Savaraj N, Saveljeva S, Schaefer L, Schaible UE, Scharl M, Schatzl HM, Schekman R, Schepher W, Schiavi A, Schipper HM, Schmeisser H, Schmidt J, Schmitz I, Schneider BE, Schneider EM, Schneider JL, Schon EA, Schonenberger MJ, Schonthal AH, Schorderet DF, Schroder B, Chuck S, Schulze RJ, Schwarten M, Schwarz TL, Sciarretta S, Scotto K, Scovassi AI, Screamon RA, Screen M, Seca H, Sedej S, Segatori L, Segev N, Seglen PO, Segui-Simarro JM, Segura-Aguilar J, Seki E, Sell C, Seiliez I, Semenkovich CF, Semenza GL, Sen U, Serra AL, Serrano-Puebla A, Sesaki H, Setoguchi T, Settem-

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); 2. Sprecher des Arbeitskreises NK-Zelle der DGfI; Vorsitzender der Promotionskommission Dr. rer. biol.; Mitglied des Review Editorial Boards von Frontiers in NK Cell Biology; Reviewer für Frontiers in Immunology, Cancer Immunology and Immunotherapy, Current Medicinal Chemistry, Cytotherapy.

Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.): Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates der CLINSURV-Kohorte am RKI.

Patente

Wiite, Torsten (Prof. Dr. med.): EP15178138.2 (Analysis for atherosclerosis).

Wiite, Torsten (Prof. Dr. med.): EP 13795229.7 (Analysis for adult-onset Still's disease).

Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

■ Direktor: Prof. Dr. Hermann Haller

Tel.: 0511/532-6319 • E-Mail: nephrologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/nephrologie.html

■ Keywords: 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 Hochdruckkrankheiten 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 ANA-positive Vaskulitis
- Thrombotische Mikroangiopathien wie hämolytisch-urämisches Syndrom
- Diabetische Nephropathie
- Akutes Nierenversagen und Sepsis
- Nierenerkrankungen nach Transplantation

Auf dem Gebiet der Hypertonie ist 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.

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 Vietinghoff, AG Wagner und AG Einecke untersucht. Dabei stehen unterschiedliche pathophysiologische Prozesse wie Inflammation, das Komplementsystem oder die Glykokalyx des Endothels im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses. Benachbarte Zellsysteme der Kapillaren wie Podozyten oder Tubulusepithelien werden von der AG Schiffer und von der AG Schmitt analysiert. Therapeutisch werden neue Verfahren in der Dialyse sowie der Immunadsorption untersucht. Auch hier stehen zelluläre Mechanismen wie Mesothelzellen bei Peritonealdialyse (AG Haller) oder Stammzellen bei Regeneration (AG Gwinner) im Vordergrund. Auf dem Gebiet des Bluthochdrucks sind es die renovaskuläre Hypertonie (AG Limbourg) und die therapie-resistenten Hypertonieformen. Hier werden neue Verfahren der Bildgebung sowie therapeutisch invasive Strategien wie Sympathikusablation und Karotisstimulation erforscht. Therapeutisch spannend sind Untersuchungen zur Rolle der sogenannten microRNA bei nephrologischen Erkrankungen. Diese wurden bisher von Johan Lorenzen ausgeführt. 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 von Podozyten und Tubuluszellen sowie der Endothelzellen 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. Es besteht eine Förderung für die Entwicklung von Flusskammern für Mikrogefäße. Zusammen mit internationalen Partnern wollen wir die Mechanismen der Regeneration von Nierengewebe verstehen und damit eine „neue Niere“ bauen, d.h. mit Hilfe von Stammzellen und einer Matrixstruktur funktionsfähiges, neues Nierengewebe herzustellen. 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

Blutgefäße steuern die Differenzierung von Monozyten durch Zell-Zell-Kommunikation

Monozyten zirkulieren im Blutstrom und patrouillieren das vaskuläre Endothel oder differenzieren sich zu Makrophagen, um inflammatorische oder reparative Funktionen auszuführen. Monozyten sind somit eine essentielle Achse der angeborenen Immunität und sind sowohl an Homöostase, als auch an Entzündung und Gewebeschädigung beteiligt.

Im Menschen, wie auch im Modellorganismus der Maus, existieren jedoch verschiedene Monozyten-Subtypen, die sich phänotypisch und funktionell unterscheiden. So genannte 'klassische' Monozyten (in der Maus Ly6Chi) entstehen aus monozytären Vorläufern im Knochenmark und zirkulieren für kurze Zeit im Blutstrom. So genannte Nicht-klassische Monozyten (in der Maus Ly6Clo) sind seltener, zeigen jedoch ein besonderes Verhalten: sie patrouillieren das vaskuläre Endothel konstitutiv und über einen längeren Zeitraum und können geschädigte Endothelzellen markieren und abräumen lassen. Sie werden deshalb auch patrouillierende Monozyten genannt. Allerdings ist die Herkunft dieses Subtyps lange Zeit unklar gewesen und sowohl die Entwicklung aus eigenständigen Vorläuferzellen im Knochenmark, als auch die Entwicklung aus klassischen Monozyten durch unbekannte Signale wurde diskutiert (so genannte Monozytenkonversion).

Blutgefäße bilden ein verzweigtes Netzwerk um Blut und Nährstoffe zu transportieren. Sie bilden jedoch auch spezialisierte endotheliale Nischen, in denen durch so genannte angiokrine Funktionen Zell- und Organfunktionen reguliert werden. Ein wichtiges Signalsystem hierbei ist die Notch Signaltransduktion, in der zellständige Notch Liganden durch direkte Zell-Zell-Interaktion Notch-Rezeptoren auf benachbarten Zellen aktivieren und Zellschicksale beeinflussen. Wir haben die Hypothese untersucht, dass Blutgefäße durch diesen Mechanismus Monozytenkonversion regulieren.

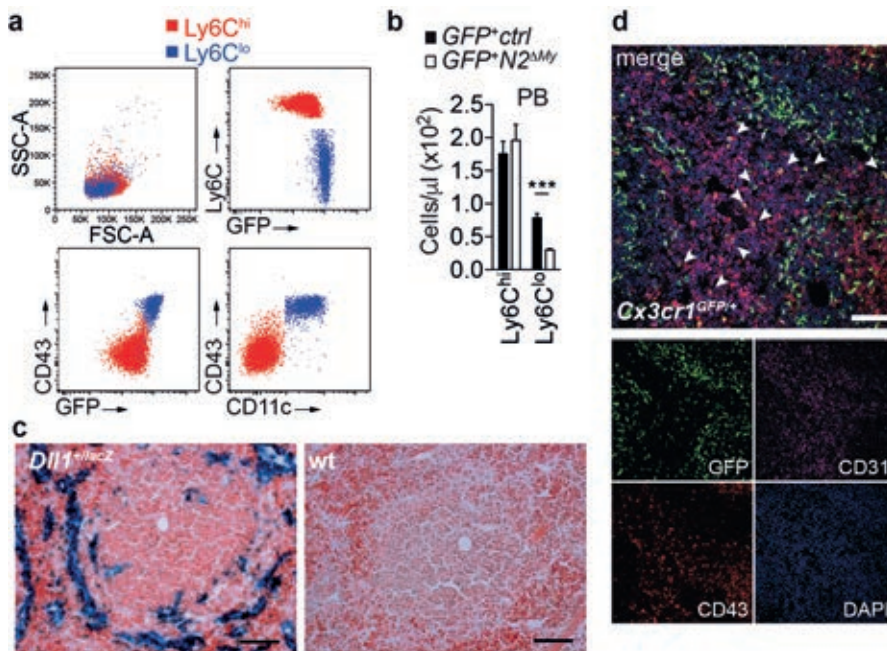


Abb. 1: Notch2 und Dll1 regulieren Ly6Clo Monozyten. a) Monozytencharakterisierung mit Durchflusszytometrie zeigt die prototypischen Expressionsprofile der zwei Subsets. b) Monozytäre Deletion von N2 resultiert in selektiver Ly6Clo-Defizienz. c) Dll1 Expression in der Marginalzone der Milz in Dll1-lacZ Reportermäusen (links), Wildtyp Kontrolle (rechts). d) Ly6Clo Monozyten halten sich in der Dll1 angereicherten Marginalzone der Milz auf.

Mäuse mit gewebespezifischer Deletion des Notch2 Rezeptors zeigten einen selektiven Defizienz der Ly6Clo Monozyten, während das klassische Subset in normaler Anzahl vorhanden war. Im adoptiven Zelltransfer verwandelten sich klassische Monozyten von Wildtyp Mäusen in patrouillierende Monozyten, während N2-defiziente Monozyten keine Konversion durchliefen. Da die Notch Signaltransduktion von spez. Liganden aktiviert werden muss, wollten wir anschließend den Ligand identifizieren, der diesen Konversionsprozess steuert. Wir konnten durch in vitro Versuche zeigen, dass der Ligand Delta-like 1 (Dll1) Monozytenkonversion induziert, was N2-abhängig war. Passend hierzu fanden wir, dass Dll1 in vivo endothel-spezifisch in besonderen Nischen in der Milz und im Knochenmark exprimiert wird (Fig. 1c), und dass die Dll1-Expression mit patrouillierenden Monozyten ko-lokalisiert war (Fig. 1d). Als proof-of-principle generierten wir Mäuse mit einer endothelspezifischen Deletion des Liganden Dll1, in denen sich die selektive Defizienz der patrouillierenden Monozyten bestätigte.

Durch Aufschlüsselung des molekularen Mechanismus ist es uns auch gelungen, zum ersten Mal patrouillierende Monozyten aus herkömmlichen Monozyten in vitro zu generieren. Diese eröffnet jetzt die Möglichkeit, die Eigenschaften dieser Zellen genauer zu studieren und das Potential für zelltherapeutische Ansätze zu testen.

Unsere Arbeiten zeigen also, dass Blutgefäße die Entstehung von patrouillierenden Monozyten durch Konversion aus klassischen Monozyten regulieren, was durch eine interzelluläre Kommunikation via den endothelialen Liganden Dll1 und den monozytären Notch2 Rezeptor reguliert wird. Hierdurch eröffnet sich ein neues Verständnis über die Rolle von Blutgefäßen in der Steuerung von Immunprozessen. Es könnten sich hieraus neue zelltherapeutische Perspektiven ergeben.

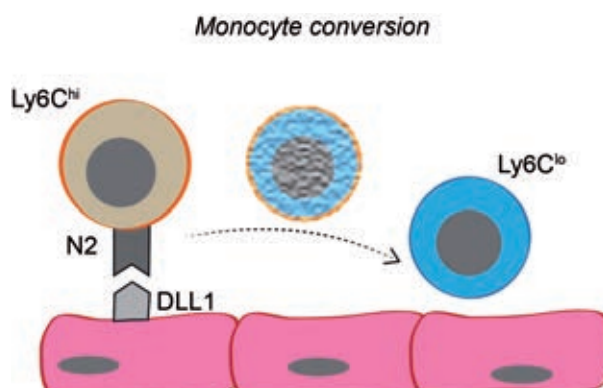


Abb. 2: Schematische Darstellung der Konversion von Monozyten am vaskulären Endothel, reguliert durch den endothelialen Notch Liganden DLL1 und Notch Rezeptor N2 auf Monozyten.

Originalpublikation: Gamrekelashvili, J., R. Giagnorio, J. Jussofie, O. Soehlein, J. Duchene, C. G. Briseno, S. K. Ramasamy, K. Krishnasamy, A. Limbourg, T. Kapanadze, C. Ishifune, R. Hinkel, F. Radtke, L. J. Strobl, U. Zimmer-Strobl, L. C. Napp, J. Bauersachs, H. Haller, K. Yasutomo, C. Kupatt, K. M. Murphy, R. H. Adams, C. Weber and F. P. Limbourg (2016). "Regulation of monocyte cell fate by blood vessels mediated by Notch signalling." *Nat Commun* 7: 12597.

■ Projektleitung: Limbourg, Florian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. Chr. Weber, Institut für Prävention und Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen, München; Prof. R. A. Adams, Max Planck Institut für molekulare Biomedizin, Münster, Prof. Bauersachs, Klinik f. Kardiologie und Angiologie, MHH; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bundesministerium für Bildung und Forschung, German Israeli Foundation.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Non-invasive diagnosis of acute rejection in renal transplant patients using mass spectrometry of urine samples - a multicentre diagnostic phase III Trial

■ Projektleitung: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Mascara

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.), Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: EU

Differenzierung adynamer Knochenstoffwechselstörungen versus Osteoporose bei postmenopausalen, dialysepflichtigen Frauen

■ Projektleitung: Patecki, Margret (Dr. med.); Förderung: DGfN

Analyse des Knochenstoffwechsels von Dialysepatienten anhand von Surrogatparametern

■ Projektleitung: Patecki, Margret (Dr. med.); Förderung: Deutsches Stiftungszentrum

GCKD - Studie - Case payments

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.), Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Universitätsklinikum Erlangen

BMBF / DLR - 01GU1105B GENEVA

■ 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: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.), Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Covance Inc.

BIOMARGIN - "Biomarkers of renal graft injuries in kidney allograft recipients" im FP7-HEALTH Programm der EU.

■ Projektleitung: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr. med.); Förderung: EU

Urokinaserezeptor in intrazellulärer Proteolyse: die Rolle der DAN-Schadensantwort in Krebs und vaskulärem Altern

■ Projektleitung: Kiyam, Youlia (Dr. rer.nat.); Förderung: DFG

Der Einfluss von Niereninsuffizienz auf das atherosklerotische Entzündungsinfiltrat

■ Projektleitung: von Vietinghoff, Sibylle (PD Dr. med.); Förderung: DFG

Analyse der nephroprotektiven Wirkmechanismen von Fibrinogen BB15-42

■ Projektleitung: Sörensen-Zender, Inga (Dr. rer.nat.); Förderung: DFG

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

A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to assess the safety and efficacy of different oral doses of BAY 94-8862 in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic nephropathy (16-243 - DN)

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.), Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Bayer Vital GmbH

Protokoll IM103116 - 'Evaluation of the Benefits and Risks in Maintenance Renal Transplant Recipients Following Conversion to Nulojix® (belatacept)-based Immunosuppression' - Swith

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.med.), Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Icon Nulojix

Analyse der Angiopietin/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

Molekulare Mechanismen der peritonealen Fibrose - Proteinkinase C alpha und beta und Peritonealdialyse

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Multiparametrische funktionelle MRT zur nicht-invasiven Beurteilung der akuten und chronischen Nierentransplantatschädigung im Mausmodell

■ Projektleitung: Güler, Faikah (Prof.'in Dr. med.); Förderung: DFG

Charakterisierung der unkonventionellen T-Zellantwort bei Niereninsuffizienz

■ Projektleitung: von Vietinghoff, Sibylle (PD Dr. med.); Förderung: Jäckstädt Stiftung

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: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.), Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Janssen/Global Clinical Operations

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.), Studienzentrum; Förderung: Apherese Forschungsinstitut Köln GmbH

Molekulare und zelluläre Biologie des Urokinase/Urokinase Rezeptor vermittelten vaskulären Remodelings: Rolle bei der vaskulären Entzündung

■ Projektleitung: Doumler, Ina (Prof.'in rer.nat.); Förderung: DFG

Heisenbergprofessur

■ Projektleitung: Schiffer, Mario (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Selektive Immunadsorption von anti-HLA Antikörpern

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.); Förderung: VDI - 13GW0045C

Janssen - 28431754DNE3001 - Quintiles Pharma - Credence

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.med.), Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Janssen-Cilag

Entwicklung des humanzellenbasierten Mikrofluidik-Mirkoblutgefäßmodells zum Ersatz von Tierversuchen

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Therapeutische IL-17-Antagonisierung bei Atherosklerose und Niereninsuffizienz

■ Projektleitung: von Vietinghoff, Sibylle (PD Dr. med.); Förderung: Else-Kröner-Stiftung

Harnsäure und Therapie der Hyperurikämie bei Patienten in der German-Chronic-Kidney-Disease-Studie

■ Projektleitung: Kielstein, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Berlin-Chemie

Efficacy and tolerability of nicotinamide as add-on therapy compared to placebo in dialysis-dependent patients with hyperphosphatemia (NOPHOS)

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.), Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Medice

Verbundprojekt: Translationale Forschung zur Verbesserung von Diagnostik und Therapie der FSGS - TP5

■ Projektleitung: Schiffer, Marion (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Seneszenz assoziierter sekretorischer Phänotyp tubulärer Epithelzellen: Einfluss auf die Regeneration im akuten und chronischen Nierenschaden

■ Projektleitung: Schmitt, Roland (PD Dr. med.); Förderung: DFG

“A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, event-driven Phase III study to investigate the efficacy and safety of finerenone on the reduction of cardiovascular morbidity and mortality in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease in addition to standard of care (FIGARO-DKD)” IMP 17530

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.), Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Bayer

“A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, event-driven Phase III study to investigate the efficacy and safety of finerenone, in addition to standard of care, on the progression of kidney disease in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease (FIDELIO-DKD)” IMP 16244

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.), Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Bayer

Fritz-Scheler-Stipendium 2015

■ Projektleitung: Bertram, Anna (Dr. med.); Förderung: Dt. Gesellschaft f. Nephrologie

A randomized, sponsor open, site and subject double blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of LHW090 after 4 weeks treatment in patients with resistant Hypertension

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.), Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Novartis

Establishment of a novel prospective and observational national transplantation cohort

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.), Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Helmholtz Zentrum Braunschweig

Einfluss von Telcor Arginin plus auf die Glykolylyx bei Personen mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.); Förderung: Quiris Healthcare

Selektiver Tubuluszelltod: Ein neuer Protektionsmechanismus im akuten Nierenversagen ?

■ Projektleitung: Schmitt, Roland (PD Dr. med.); Förderung: Jackstädt Stiftung

ECU-aHUS-403 -(Evidence) / 106229A

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.), Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Alexion Pharma

Stipendium -

■ Projektleitung: Lorenzen, Johan (PD Dr. med.); Förderung: Else-Kröner-Stiftung

Osteoimmune Mechanismen der Knochenerkrankungen bei chronischem Nierenversagen

■ Projektleitung: Kiyani, Youlia (Dr. rer.nat.); Förderung: Elsbeth Bonhoff Stiftung

CALM-DIEM GER - CONTROLLING AND LOWERING BLOOD PRESSURE WITH THE MOBIUSHD™ -DEFINING EFFICACY MARKERS

■ Projektleitung: Limbourg, Florian (Prof. Dr. med.)

Macrophage cell fate and ischemic kidney injury

■ Projektleitung: Kapanadze, Tamar (Dr. rer.nat.), Limbourg, Florian (Prof. Dr. med.); Förderung: Else Kröner Fresenius Stiftung

ARIADNE Studie - Acute Renal Injury Biomarker Discovery by Nuclear Magnetic Resonance

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.), Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Numares AG

Patrolling monocytes in endothelial - function and molecular Regulation

■ Projektleitung: Limbourg, Florian (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung

Establishment and evaluation of a cell and animal model for the molecular discovery of renal phenotypes in Charcot-Marie-Tooth-Diseases (CMT) - Az. 10.16.2.026MN

■ Projektleitung: Schiffer, Mario (Prof. Dr. med.); Förderung: Fritz Thyssen Stiftung

"Entfernung von Fosfomycin durch extrakorporale Verfahren: Single und multiple dose Fosfomycin Pharmakokinetik unter extended dialysis bei Intensivpatienten mit akuter Nierenschädigung und in vitro Adsorption von Fosfomycin durch Cytokinadsorber"

■ Projektleitung: Schmidt, Julius (Dr. med.); Förderung: Ges. der Freunde der MHH

Dapagliflozin and mechanisms of cardiovascular and renal protection

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.); Förderung: Astra Zeneca GmbH

LKP Vertrag - A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.); Förderung: Astra Zeneca GmbH

Mechanisms of diabetic nephropathy and SGLT-2 inhibitors with Empagliflozin

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.); Förderung: Böhlinger Ingelheim

Calcium - Dobesilate in the treatment of diabetic complications

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.); Förderung: QM Pharma

Forschungsstipendium 2016

■ Projektleitung: Müller-Deile, Janina (Dr. med.); Förderung: Dt. Gesellschaft f. Nephrologie

Risk-Stratifying modelling of rejection in renal transplant patients with protocol biopsies

■ Projektleitung: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr. med.); Förderung: Sanofi

Langzeit-Transplantatüberleben bei Nierentransplantierten: Risikostratifizierung nach prä-operativen und post-Transplantatfaktoren für die adaptierte Transplantationsnachsorge

■ Projektleitung: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr. med.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Studie der Phase 3 zur Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von QPI-1002 zur Prävention einer verzögerten Funktion von Nierentransplantaten nach Hirntod eines älteren Organspenders (ReGIFT)“ Quark

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.); Förderung: Quark Pharmaceutical, Inc.

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.), Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Astellas

Originalpublikationen

Anglicheau D, Naesens M, Essig M, Gwinner W, Marquet P Establishing Biomarkers in Transplant Medicine: A Critical Review of Current Approaches. *Transplantation* 2016;100(10):2024-2038

Attaran-Bandarabadi M, Kalbasi Anaraki P, Gwinner W, Haller H 73-jähriger Patient mit Kraftlosigkeit in den Extremitäten. *Internist (Berl)* 2016;57(8):815-818

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* 2016;16(5):1371-1382

Baisanry A, Bhayana S, Wrede C, Hegermann J, Haller H, Melk A, Schmitt R The impact of autophagy on the development of senescence in primary tubular epithelial cells. *Cell Cycle* 2016;15(21):2973-2979

Balzer MS, Müller-Deile J, Schulze D, Eisenbach G, Schmidt BMW, Haller H, Schmitt R Potential Impact of Dialysate Magnesium on Intradialytic Hypotension. *Arch Renal Dis Manag* 2016;2(1):031-034

Beneke J, Sartison A, Kielstein JT, Haller H, Nitschke M, Kunzendorf U, Loos S, Kemper MJ, Stahl RA, Menne J, German 2011 STEC-HUS outbreak study group. Clinical and Laboratory Consequences of Platelet Transfusion in Shiga Toxin-Mediated Hemolytic Uremic Syndrome. *Transfus Med Rev* 2017;31(1):51-55

Borghgi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, Manolis AJ, Perez-Ruiz F, Mancia G Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens* 2015;33(9):1729-1741; discussion 1741

Braun DA, Sadowski CE, Kohl S, Lovric S, Astrinidis SA, Pabst WL, Gee HY, Ashraf S, Lawson JA, Shril S, Airik M, Tan W, Schapiro D, Rao J, Choi WI, Hermle T, Kemper MJ, Pohl M, Ozaltin F, Konrad M, Bogdanovic R, Büscher R, Helmchen U, Serdaroglu E, Lifton RP,

- Antonin W, Hildebrandt F Mutations in nuclear pore genes NUP93, NUP205 and XPO5 cause steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2016;48(4):457-465
- Busch M, Nadal J, Schmid M, Paul K, Titze S, Hübner S, Köttgen A, Schultheiss UT, Baid-Agrawal S, Lorenzen J, Schlieper G, Sommerer C, Krane V, Hilge R, Kielstein JT, Kronenberg F, Wanner C, Eckardt KU, Wolf G, GCKD Study Investigators. Glycaemic control and antidiabetic therapy in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease - cross-sectional data from the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. *BMC Nephrol* 2016;17(1):59
- Chatzikyrkou C, Bahlmann FH, Sushakova N, Scurt FG, Menne J, Nawroth P, Mertens PR, Haller H Low-dose erythropoietin promotes wound-healing of ulcers in diabetics: Evidence from a phase-IIa clinical study. *Diabetes Metab* 2016;42(6):466-470
- Chatzikyrkou C, Eichler J, Karch A, Clajus C, Scurt FG, Ramackers W, Lehner F, Menne J, Haller H, Mertens PR, Schiffer M Short- and long-term effects of the use of RAAS blockers immediately after renal transplantation. *Blood Press* 2017;26(1):30-38
- David S, Wiesner O Das hypoxämische Lungenversagen. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2016;111(3):186-195
- Dong L, Helmke A, Waisman A, Haller H, Pich A, von Vietinghoff S Surface-bound bovine serum albumin carrier protein as present in recombinant cytokine preparations amplifies T helper 17 cell polarization. *Sci Rep* 2016;6:36598
- Einecke G, Reeve J, Halloran PF Hyalinosis Lesions in Renal Transplant Biopsies: Time-Dependent Complexity of Interpretation. *Am J Transplant* 2016;DOI: 10.1111/ajt.14136
- Endig J, Buitrago-Molina LE, Marhenke S, Reisinger F, Saborowski A, Schütt J, Limbourg F, Könecke C, Schreder A, Michael A, Misslitz AC, Healy ME, Geffers R, Clavel T, Haller D, Unger K, Finegold M, Weber A, Manns MP, Longicher T, Heikenwälder M, Vogel A Dual Role of the Adaptive Immune System in Liver Injury and Hepatocellular Carcinoma Development. *Cancer Cell* 2016;30(2):308-323
- Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, Cataland SR, Espinosa M, Gaber AO, Menne J, Minetti EE, Provôt F, Rondeau E, Ruggenenti P, Weekers LE, Ogawa M, Bedrosian CL, Legendre CM Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis* 2016;68(1):84-93
- Fleig S, Patecki M, Schmitt R Chronische Niereninsuffizienz: Was ist gesichert in der Therapie? *Internist (Berl)* 2016;57(12):1164-1171
- Gamrekeshvili J, Giagnorio R, Jussofie J, Soehnlein O, Duchene J, Briseño CG, Ramasamy SK, Krishnasamy K, Limbourg A, Kapnadze T, Ishifune C, Hinkel R, Radtke F, Strobl LJ, Zimmer-Strobl U, Napp LC, Bauersachs J, Haller H, Yasutomo K, Kupatt C, Murphy KM, Adams RH, Weber C, Limbourg FP Regulation of monocyte cell fate by blood vessels mediated by Notch signalling. *Nat Commun* 2016;7:12597
- Gargani L, Sicari R, Raciti M, Serasini L, Passera M, Torino C, Le-tachowicz K, Ekart R, Fliser D, Covic A, Balafa O, Stavroulopoulos A, Massy ZA, Fiaccadori E, Caiazza A, Bachelet T, Slotki I, Shavit L, Martinez-Castelao A, Coudert-Krier MJ, Rossignol P, Kraemer TD, Hannedouche T, Panichi V, Wiecek A, Pontoriero G, Sarafidis P, Klinger M, Hojs R, Seiler-Mussler S, Lizzi F, Onofriescu M, Zazoulas F, Tripepi R, Mallamaci F, Tripepi G, Picano E, London GM, Zoccali C Efficacy of a remote web-based lung ultrasound training for nephrologists and cardiologists: a LUST trial sub-project. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(12):1982-1988
- Gee HY, Sadowski CE, Aggarwal PK, Porath JD, Yakulov TA, Schueler M, Lovric S, Ashraf S, Braun DA, Halbritter J, Fang H, Airik R, Vega-Warner V, Cho KJ, Chan TA, Morris LG, French-Constant C, Allen N, McNeill H, Büscher R, Kyrieleis H, Wallot M, Gaspert A, Kistler T, Milford DV, Saleem MA, Keng WT, Alexander SI, Valentini RP, Licht C, Teh JC, Bogdanovic R, Koziell A, Bierzynska A, Soliman NA, Otto EA, Lifton RP, Holzman LB, Sibinga NE, Walz G, Tufro A, Hildebrandt F FAT1 mutations cause a glomerulotubular nephropathy. *Nat Commun* 2016;7:10822
- Ghosh CC, David S, Zhang R, Berghelli A, Milam K, Higgins SJ, Hunter J, Mukherjee A, Wei Y, Tran M, Suber F, Kobzik L, Kain KC, Lu S, Santel A, Yano K, Guha P, Dumont DJ, Christiani DC, Parikh SM Gene control of tyrosine kinase TIE2 and vascular manifestations of infections. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(9):2472-2477
- Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, Nester CM, Noris M, Pickering MC, Rodríguez de Córdoba S, Roumenina LT, Sethi S, Smith RJ, Conference Participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91(3):539-551
- Grosse GM, Schulz-Schaeffer WJ, Teebken OE, Schuppner R, Dirks M, Worthmann H, Lichtinghagen R, Maye G, Limbourg FP, Weissenborn K Monocyte Subsets and Related Chemokines in Carotid Artery Stenosis and Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci* 2016;17(4):E433
- Haller H, Bertram A, Nadrowitz F, Menne J Monocyte chemoattractant protein-1 and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25(1):42-49
- Haller H, Bertram A, Stahl K, Menne J Finerenone: a New Mineralocorticoid Receptor Antagonist Without Hyperkalemia: an Opportunity in Patients with CKD? *Curr Hypertens Rep* 2016;18(5):41
- Helmke A, von Vietinghoff S Extracellular vesicles as mediators of vascular inflammation in kidney disease. *World J Nephrol* 2016;5(2):125-138
- Huepper K, Tank J, Brinkmann J, Menne J, Kaufeld J, Linnenweber-Held S, Beige J, Wilhelm M, Diedrich A, Haller H, Jordan J Acute Response to Unilateral Unipolar Electrical Carotid Sinus Stimulation in Patients With Resistant Arterial Hypertension. *Hypertension* 2016;67(3):585-591
- Hueper K, Khalifa AA, Bräsen JH, Vo Chieu VD, Gutberlet M, Wintertler S, Lehner F, Richter N, Peperhove M, Tewes S, Weber K, Haller H, Wacker F, Gwinner W, Gueler F, Hartung D Diffusion-Weighted imaging and diffusion tensor imaging detect delayed graft function

- and correlate with allograft fibrosis in patients early after kidney transplantation. *J Magn Reson Imaging* 2016;44(1):112-121
- Juurlink DN, Gosselin S, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS, EXTRIP Workgroup. Extracorporeal Treatment for Salicylate Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the EXTRIP Workgroup. *Ann Emerg Med* 2015;66(2):165-181
- Kielstein H, Suntharalingam M, Perthel R, Song R, Schneider SM, Martens-Lobenhoffer J, Jäger K, Bode-Böger SM, Kielstein JT Role of the endogenous nitric oxide inhibitor asymmetric dimethylarginine (ADMA) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depression and behavioural changes: clinical and preclinical data in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(10):1699-1705
- Kielstein JT, Schmidt JJ Ceftolozane-tazobactam versus levofloxacin in urinary tract infection. *Lancet* 2015;386(10000):1241
- Korstanje R, Deutsch K, Bolanos-Palmieri P, Hanke N, Schroder P, Staggs L, Bräsen JH, Roberts IS, Sheehan S, Savage H, Haller H, Schiffer M Loss of Kynurenine 3-Mono-oxygenase Causes Proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(11):3271-3277
- Laurence J, Haller H, Mannucci PM, Nangaku M, Praga M, Rodriguez de Cordoba S Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14 Suppl 11(11):2-15
- 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
- Lovric S, Ashraf S, Tan W, Hildebrandt F Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(11):1802-1813
- Menne J, Eulberg D, Beyer D, Baumann M, Saudek F, Valkusz Z, Wiček A, Haller H, Emapticap Study Group. C-C motif-ligand 2 inhibition with emapticap pegol (NOX-E36) in type 2 diabetic patients with albuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2016;DOI: 10.1093/ndt/gfv459
- Menne J, Wachter R Interventionelle Hypertonietherapie: Update 2016. *Internist (Berl)* 2016;57(9):871-878
- Menzel D, Haller H, Wilhelm M, Robenek H L-Arginine and B vitamins improve endothelial function in subjects with mild to moderate blood pressure elevation. *Eur J Nutr* 2016;DOI: 10.1007/s00394-016-1342-6
- Milatz S, Himmerkus N, Wulfmeyer VC, Drewel H, Mutig K, Hou J, Breiderhoff T, Müller D, Fromm M, Bleich M, Günzel D Mosaic expression of claudins in thick ascending limbs of Henle results in spatial separation of paracellular Na⁺ and Mg²⁺ transport. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114(2):E219-E227
- Müller-Deile J, Gellrich F, Schenk H, Schroder P, Nyström J, Lorenzen J, Haller H, Schiffer M Overexpression of TGF-beta Inducible microRNA-143 in Zebrafish Leads to Impairment of the Glomerular Filtration Barrier by Targeting Proteoglycans. *Cell Physiol Biochem* 2016;40(5):819-830
- Müller-Deile J, Teng B, Schenk H, Haller H, Reiser J, Sever S, Schiffer M Drugs targeting dynamin can restore cytoskeleton and focal contact alterations of urinary podocytes derived from patients with nephrotic syndrome. *Ann Transl Med* 2016;4(21):439
- Müller-Deile J, Teng B, Schenk H, Haller H, Reiser J, Sever S, Schiffer M Drugs targeting dynamin can restore cytoskeleton and focal contact alterations of urinary podocytes derived from patients with nephrotic syndrome. *Ann Transl Med* 2016;4(21):439
- Nakagawa A, Naito AT, Sumida T, Nomura S, Shibamoto M, Higo T, Okada K, Sakai T, Hashimoto A, Kuramoto Y, Oka T, Lee JK, Harada M, Ueda K, Shiojima I, Limbourg FP, Adams RH, Noda T, Sakata Y, Akazawa H, Komuro I Activation of endothelial beta-catenin signaling induces heart failure. *Sci Rep* 2016;6:25009
- Narayanaswamy PB, Tkachuk S, Haller H, Dumler I, Kiyon Y CHK1 and RAD51 activation after DNA damage is regulated via urokinase receptor/TLR4 signaling. *Cell Death Dis* 2016;7(9):e2383
- Olsson KM, Olle S, Fuge J, Welte T, Hoepfer MM, Lerch C, Maegel L, Haller H, Jonigk D, Schiffer L CXCL13 in idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Res* 2016;17:21
- Plain A, Wulfmeyer VC, Milatz S, Kliest A, Hou J, Bleich M, Himmerkus N Corticomedullary difference in the effects of dietary Ca(2) (+) on tight junction properties in thick ascending limbs of Henle's loop. *Pflugers Arch* 2016;468(2):293-303
- Ramasamy SK, Kusumbe AP, Schiller M, Zeuschner D, Bixel MG, Milia C, Gamrekeshvili J, Limbourg A, Medvinsky A, Santoro MM, Limbourg FP, Adams RH Blood flow controls bone vascular function and osteogenesis. *Nat Commun* 2016;7:13601
- Reising A, Hafer C, Hiss M, Kielstein JT, Menne J, Gueler F, Beneke J, Linnenweber-Held S, Haller H, Einecke G Ultrasound findings in EHEC-associated hemolytic-uremic syndrome and their clinical relevance. *Int Urol Nephrol* 2016;48(4):561-570
- Schiffer L, Krautzig S, Gerbig D, Bintaro P, Haller H, Schiffer M Rehabilitation nach Nierentransplantation: Alte Probleme und neue Strukturen. *Internist (Berl)* 2016;57(1):49-53
- Schmidt JJ, Ramazan L, Bockemeyer C, Günter HH, Martens-Lobenhoffer J, Ganzenmüller T, Bode-Böger SM, Kielstein JT Acute interstitial nephritis due to flecainide therapy in the 38(th) week of pregnancy. *BMC Nephrol* 2016;17:28
- Schmieder RE, Bramlage P, Haller H, Ruilope LM, Böhm M, ROADMAP Investigators. The Effect of Resting Heart Rate on the New Onset of Microalbuminuria in Patients With Type 2 Diabetes: A Subanalysis of the ROADMAP Study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(15):e3122
- Schneider SM, Kielstein JT, Braverman J, Novak M Cognitive Function in Patients With Chronic Kidney Disease: Challenges in Neuropsychological Assessments. *Semin Nephrol* 2015;35(4):304-310

Schneider SM, Malecki AK, Müller K, Schönfeld R, Girndt M, Mohr P, Hiss M, Kielstein H, Jäger K, Kielstein JT Effect of a single dialysis session on cognitive function in CKD5D patients: a prospective clinical study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(9):1551-1559

Schrem H, Schneider V, Kurok M, Goldis A, Dreier M, Kaltenborn A, Gwinner W, Barthold M, Liebeneiner J, Winny M, Klempnauer J, Kleine M Independent Pre-Transplant Recipient Cancer Risk Factors after Kidney Transplantation and the Utility of G-Chart Analysis for Clinical Process Control. *PLoS One* 2016;11(7):e0158732

Schuppner R, Maehlmann J, Dirks M, Worthmann H, Tryc AB, Sanderski K, Bahlmann E, Kielstein JT, Giesemann AM, Lanfermann H, Weissenborn K Neurological Sequelae in Adults After E coli O104: H4 Infection-Induced Hemolytic-Uremic Syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(6):e2337

Sekola P, Li Y, Stanescu HC, Wuttke M, Kecici AB, Bockenbauer D, Walz G, Powis SH, Kielstein JT, Brenchley P, GCKD Investigators, Eckardt KU, Kronenberg F, Kleta R, Köttgen A Genetic risk variants for membranous nephropathy: extension of and association with other chronic kidney disease aetiologies. *Nephrol Dial Transplant* 2016;DOI: 10.1093/ndt/gfw001

Stoehr A, Hirt MN, Hansen A, Seiffert M, Conradi L, Uebeler J, Limbourg FP, Eschenhagen T Spontaneous Formation of Extensive Vessel-Like Structures in Murine Engineered Heart Tissue. *Tissue Eng Part A* 2016;22(3-4):326-335

Stueber T, Eberhardt MJ, Hadamitzky C, Jangra A, Schenk S, Dick F, Stoetzer C, Kistner K, Reeh PW, Binshtok AM, Leffler A Quaternary Lidocaine Derivative QX-314 Activates and Permeates Human TRPV1 and TRPA1 to Produce Inhibition of Sodium Channels and Cytotoxicity. *Anesthesiology* 2016;124(5):1153-1165

Suhling H, Gottlieb J, Bara C, Taubert R, Jäckel E, Schiffer M, Bräsen JH Chronische Abstossung: Unterschiede und Ähnlichkeiten bei verschiedenen soliden Organtransplantationen. *Internist (Berl)* 2016;57(1):25-37

Templin C, Volkmann J, Emmert MY, Mocharla P, Müller M, Kraenkel N, Ghadri JR, Meyer M, Styp-Rekowska B, Briand S, Klingenberg R, Jaguszewski M, Matter CM, Djonov V, Mach F, Windecker S, Hoerstrup SP, Thum T, Lüscher TF, Landmesser U Increased Proangiogenic Activity of Mobilized CD34+ Progenitor Cells of Patients With Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Role of Differential Micro-RNA-378 Expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37(2):341-349

Teng B, Schroder P, Müller-Deile J, Schenk H, Staggs L, Tossidou I, Dikic I, Haller H, Schiffer M CIN85 Deficiency Prevents Nephron Endocytosis and Proteinuria in Diabetes. *Diabetes* 2016;65(12):3667-3679

Thamm K, Njau F, Van Slyke P, Dumont DJ, Park JK, Haller H, David S Pharmacological Tie2 activation in kidney transplantation. *World J Transplant* 2016;6(3):573-582

Volkmann J, Nordlohne J, Schmitt R, von Vietinghoff S A kidney-shaped polycystic mass on the back of a hemodialysis patient. *Clin Case Rep* 2016;4(8):840-841

von Vietinghoff S Vaskulitiden mit pulmonaler Beteiligung. *Pneumologie* 2016;70(11):747-757

Wachter R, Halbach M, Bakris GL, Bisognano JD, Haller H, Beige J, Kroon AA, Nadim MK, Lovett EG, Schafer JE, de Leeuw PW An exploratory propensity score matched comparison of second-generation and first-generation baroreflex activation therapy systems. *J Am Soc Hypertens* 2016;DOI: 10.1016/j.jash.2016.12.003

Wang L, Balzer MS, Rong S, Menne J, von Vietinghoff S, Dong L, Gueller F, Jang MS, Xu G, Timrott K, Tkachuk S, Hiss M, Haller H, Shushakova N Protein kinase C alpha inhibition prevents peritoneal damage in a mouse model of chronic peritoneal exposure to high-glucose dialysate. *Kidney Int* 2016;89(6):1253-1267

Zimmermann T, Pabst S, Bertram A, Schiffer M, de Zwaan M Differences in emotional responses in living and deceased donor kidney transplant patients. *Clin Kidney J* 2016;9(3):503-509

Übersichtsarbeiten

Cornberg M, Schlevogt B, Rademacher J, Schwarz A, Sandherr M, Maschmeyer G Spezifische Infektionen bei Organtransplantationen. *Internist (Berl)* 2016;57(1):38-48

David S, Napp LC, Kühn C, Hoepfer MM Extrakorporale Membranoxygenierung: Prinzip und internistische Indikationen. *Internist (Berl)* 2016;57(9):856-863

Gwinner W, Metzger J, Husi H, Marx D Proteomics for rejection diagnosis in renal transplant patients: Where are we now? *World J Transplant* 2016;6(1):28-41

Helmke A, von Vietinghoff S Extracellular vesicles as mediators of vascular inflammation in kidney disease. *World J Nephrol* 2016;5(2):125-138

Limbourg FP, Haller H Der Baroreflex: Funktion und therapeutischer Nutzen. *MMW Fortschr Med* 2016;158(9):60-62

Abstracts

2016 wurden 48 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bintaro, Philip Raimund (Dr. med.): Die Rolle von Thrombomodulin bei diabetischer Nephropathie.

Manske, Stefanie (Dr. med.): Identifikation von Risikofaktoren für frühe kardiovaskuläre Schäden unter Berücksichtigung der Familienzugehörigkeit.

Narayanaswamy, Pavan Beleyur (PhD): Urokinase receptor in cancer and vascular aging role in intracellular proteolysis and DNA repair.

Scherer, Nico (Dr. med.): Renaler Widerstandsindex und Langzeitverlauf bei Patienten mit Nierenarterienstenose.

Stiehl, Thomas (Dr. med.): Lungen RNA-Interferenz gegen Angiotensin-2 als neue Behandlungsmöglichkeit des septischen Multiorganversagens.

Tecklenburg, Johanna (Dr. med.): The effect of ANCA and ANCA-primed apoptotic neutrophils on human endothelial cells.

Thamm, Kristina (Dr. rer. nat. M.Sc. Biomedicine): Role of the Angiotensin II type 2 system in endothelial dysfunction in sepsis.

Walacides, Daniel (Dr. med.): Die Rolle der Proteinkinase C Alpha beim akuten Nierenversagen im Mausmodell.

Master

Brockkötter, Lukas (M.M.Sc.): The Role of TLR4 / uPAR interaction in microvascular inflammation found in Diabetes Mellitus.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Haller, Hermann (Prof. Dr. med.): DAAD Fachgutachter; 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 • www.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 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. In den letzten Jahren wurde das Deutsche Bronchiektasenregister PROGNOSIS aufgebaut, das Teil des europäischen Bronchiektasenregisters EMBARC ist. F. Ringshausen leitet zudem zusammen mit der Klinik für Immunologie die ambulant stationäre Versorgung von Tuberkulosepatienten.

Eine W3 Professur für Antibiotikaresistenz und Antibiotic Stewardship in der Pneumologie ist ausgeschrieben. Pathomechanismen obstruktiver Atemwegserkrankungen stehen im Mittelpunkt der molekularen Pneumonie unter Leitung von S. Janciauskiene, die 2016 auf eine W2 Professur für molekulare Pneumologie berufen wurde. 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. Hoeper 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.

Eine W2 Stiftungsprofessur für Versorgungsforschung bei pulmonaler Hypertonie ist ausgeschrieben.

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.

H. Suhling 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 wurde 2016 zum Vizepräsidenten der European Respiratory Society gewählt. Zudem ist er Past Präsident der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Vizepräsident der Deutschen Sepsis Gesellschaft, Vizepräsident der Paul Ehrlich Gesellschaft und Stiftungsratsvorsitzender der Stiftung des Kompetenznetzwerks ambulante Pneumonie (CAPNETZ).

T. Welte ist Mitglied des Fachkollegs klinische Studien der DFG.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Mechanismen und Reversibilität des durch mechanischen Stress induzierten aberranten Remodellings der Idiopathischen Lungenfibrose

Die idiopathische Lungenfibrose (IPF) ist eine tödlich verlaufende Erkrankung mit einem mittleren Überleben von drei

Jahren. Die idiopathische Lungenfibrose führt zu einer Destruktion des Lungengewebes und zur Neubildung von Narben- und funktionslosem Ersatzgewebe. Letztlich resultiert eine Versteifung und Schrumpfung der Lunge. Die Aufnahme von Sauerstoff über die Lunge und die Abgabe an das Blut wird durch die Zerstörung der normalen Lungenarchitektur erschwert und führt zu Sauerstoffmangel und Luftnot. Anfangs merken dies die Patienten erst die Einschränkung der Lungenfunktion erst bei körperlicher Belastung später auch in Ruhe. Bisher sind die Therapiemöglichkeiten limitiert und neue Therapieoptionen sind dringend erforderlich. Es wird allgemein angenommen, dass mechanischer Stress der Lunge wesentlich an der Entwicklung der Lungenfibrose beteiligt ist und wird durch die zunehmende Versteifung gefördert. Bisher ist der Einfluss von mechanischem Stress auf das fibrotische Gewebe jedoch nur unzureichend verstanden und untersucht. Mittels molekularbiologischer und bildgebender Untersuchungen sollen in diesem Projekt die Folgen von vermehrtem mechanischen Stress auf die idiopathischen Lungenfibrose analysiert werden. Im Zentrum steht hierbei das genauere Verständnis der durch den mechanischen Stress aktivierten Signalwege wie z.B. TGF- β und hierbei direkt involvierte Moleküle CXCR4 und Integrin $\beta 6$, die auf Epithelzellen exprimiert werden.

Mit Hilfe von molekularbiologischen Untersuchungen werden Lungengewebe und primäre Zelllinien in einem Bioreaktor untersucht und durch Dehnung mechanisch gestresst. Die Folgen der Dehnung des Gewebes werden im Hinblick auf Genexpression, und Proteinausschüttung untersucht. In einem humanisierten Mausmodell wird der Einfluß von mechanischen Stress an der Lungenfibrose erkrankten Maus untersucht mit einem speziellen Fokus auf die Einwanderung von Vorläuferzellen und fehlgeleiteter Reparatur. Zudem erfolgt mittels neuer radioaktiv markierter Antikörper im Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eine Bildgebung dieser durch mechanischen Stress aktivierten Signalwege bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose.

Aufbauend auf den erzielten Ergebnissen sollen dann in einem zweiten Schritt neue therapeutische Strategien mittels Einsatz von neu entwickelten Radiotracern. Diese sollen dann im Mausmodell und im Lungenfibrose-Explantat untersucht werden. Ziel ist es hierbei neue Therapiestrategien für die idiopathische Lungenfibrose zu entwickeln.



Abb. 1:

■ Projektleitung: Prof. Dr. Antje Prasse; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Deutsches Zentrum für Lungenforschung Geschäftsführung (PLM-Management)

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Wellte; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL67201

Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen - Deep phenotyping of COPD using imaging and biomarker correlation

■ Projektleitung: Prof. Dr. J. Hohlfeld; Kooperationspartner: Fraunhofer ITEM; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL002A1

Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen - Versorgungsforschung "BeoNet"

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Kooperationspartner: Dr. H. Lingner; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL002A1

Lungenentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden - Grundlagenforschung und Präventive Strategien

■ Projektleitung: Prof. Dr. U.A. Maus; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL002A1

Diffuse parenchymale Lungenerkrankungen - Cell-specific functional analysis of MUC5B genotypes in IPF (DPLD basic science flagship Project)

■ Projektleitung: Prof. Dr. A. Prasse; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL002A1

Lungenerkrankungen im Endstadium - Prevention of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) caused by membrane oxygenators

■ Projektleitung: Prof. Dr. S. Janciauskiene; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL002A1

Lungenentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden - CAPNETZ Stiftung

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Kooperationspartner: CAPNETZ Stiftung; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL002A1

Lungenentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden bei Kindern - PedCAPNETZ

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Kooperationspartner: Prof. Dr. G. Hansen; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL002A1

Lungenentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden - Clinical Trial: GI-Hope, GM-CSF Inhalation zur Verbesserung der Wirtsabwehr und der Wiederherstellung der alveolären Barrierefunktion

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Kooperationspartner: Prof. Dr. W. Seeger, Universität Gießen/Marburg; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL67201

Diffuse parenchymale Lungenerkrankungen - Identification of soluble mediators and cell types driving severity of lung fibrosis using novel animal models

■ Projektleitung: Prof. Dr. U.A. Maus; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL002A1

Pulmonale Hypertonie - Balloon pulmonary angioplasty (BPA) for patients with inoperable or persistent chronic thromboembolic pulmonary hypertension (PH clinical flagship Project)

■ Projektleitung: Prof. Dr. M.M. Hoeper; Kooperationspartner: Prof. Dr. B. Meyer; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL002A1

Lungenkrebs - Mechanisms involved in lung cancer development: Role of neutrophils and Alpha1-Antitrypsin

■ Projektleitung: Prof. Dr. S. Janciauskiene; Kooperationspartner: Dr. H. Golpon; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL002A1

Lungenerkrankungen im Endstadium - Optimize transplantation results by ex vivo perfusion of donor lungs, avoiding acute rejection and developing strategies against chronic rejection

■ Projektleitung: Prof. Dr. J. Gottlieb; Kooperationspartner: PD Dr. G. Warnecke, Klinik für HTTG; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL002A1

Clinical Trial ELD - Auswirkungen von denovo spenderspezifischen Antikörpern auf die Überlebensrate von Patienten nach Lungentransplantation (C1q)

■ Projektleitung: Prof. Dr. J. Gottlieb; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL66201

Clinical Trial: CHANGE-MRI (CTEPH DIAGNOSIS Europe - MRI)

■ Projektleitung: Prof. Dr. M.M. Hoepfer; Kooperationspartner: PD Dr. J. Vogel-Claussen; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZLD12A1

Organ Care System bei pulmonaler Hypertonie und idiopathischer pulmonaler Fibrose

■ Projektleitung: Prof. Dr. M. M. Hoepfer; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL002A1

Lungenentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden - Chronisches Transplantatversagen - CLAI2

■ Projektleitung: Prof. Dr. U. A. Maus; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL002A1

Deutsch- französische Lungenschule - Einfluss von alpha1-Antitrypsin auf Veränderungen des mikrovaskulären Endothels bei der Ausprägung von chronisch entzündlichen pulmonalen Erkrankungen

■ Projektleitung: Prof. Dr. S. Janciauskiene; Förderung: BMBF, Dt. Französische Lungenschule, 01KX1316

KFO-Projekt - "Stellenwert der ECMO als Entlastungstherapie des bakteriell induzierten ALI/ARDS"

■ Projektleitung: Prof. Dr. U.A. Maus; Förderung: DFG

KFO-Projekt - HO 1599/2-1 - Kl. Forschergruppe "(Prä-)terminales Herz- und Lungenversagen: Mechanische Entlastung und Reparatur"

■ Projektleitung: Prof. Dr. M. M. Hoepfer; Förderung: DFG

KFO-Projekt - HO 1599/2-1 - Kl. Forschergruppe "(Prä-)terminales Herz- und Lungenversagen: Mechanische Entlastung und Reparatur"

■ Projektleitung: Prof. Dr. A. Prasse; Förderung: DFG

Förderung der infektionsbiologischen Forschung der Abteilung für Experimentelle Pneumologie

■ Projektleitung: Prof. Dr. U.A. Maus; Förderung: Niedersächsischer Verein zur Bekämpfung der Tuberkulose, Lungen- und Bronchialerkrankungen e. V.

DZIF- Clinical Trial Unit

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Mechanisms and Biomarkers (IPF-AE)

■ Projektleitung: Prof. Dr. A. Prasse; Förderung: BMBF, 01GM1210A

avb6 Integrin

■ Projektleitung: Prof. Dr. A. Prasse; Förderung: Wirtschaft (Biogen)

Kosten und Nutzen der individualisierten Medizin, Patientenpräferenzen: Ein Discrete-Choice-Experiment und Evaluation von Managed Care Programmen

■ Projektleitung: PD Dr. H. Golpon; Kooperationspartner: Prof. Dr. von der Schulenburg, Uni Hannover; Förderung: BMBF, 01 EH1201B

The PROspective German NON-CF BronchiectaSIS Patient Registry (PROGNOSIS)

■ Projektleitung: Dr. F. Ringshausen; Förderung: Wirtschaft (Bayer Vital GmbH, Leverkusen)

The PROspective German NON-CF BronchiectaSIS Patient Registry (PROGNOSIS)

■ Projektleitung: Dr. F. Ringshausen; Förderung: Wirtschaft (Insmed Deutschland GmbH, Frankfurt/M.)

The PROspective German NON-CF BronchiectaSIS Patient Registry (PROGNOSIS)

■ Projektleitung: Dr. F. Ringshausen; 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: Prof. Dr. T. Welte; Kooperationspartner: Dr. F. Ringshausen; Förderung: INNOVATIVE MEDICINES INITIATIVE (EFPIA)

A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study to investigate the efficacy and safety of riociguat in patients with symptomatic pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonias. BAY632521 / IMP 13605

■ Projektleitung: Prof. Dr. M. M. Hoeper; Förderung: Wirtschaft (Bayer Vital GmbH, Leverkusen)

CAPTURE: Retrospektive Auswertung der Daten von Patienten mit PAH oder inoperabler oder postoperativ persistierender / rezidivierender CTEPH, die ihre PH-Behandlung auf Adempas umstellen

■ Projektleitung: Prof. Dr. M. M. Hoeper; Förderung: Wirtschaft (Bayer Vital GmbH, Leverkusen)

Maßgeschneiderte Therapie zur Optimierung der Immunsuppression nach LTX

■ Projektleitung: Prof. Dr. J. Gottlieb; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZLH02A1

Einfluss systemischer Manifestationen und Komorbiditäten auf den klinischen Zustand und Verlauf bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) - Teilprojekt 1 des Verbundes COSYCONET

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: BMBF

TRITON- Actelion: The efficacy and safety of initial triple versus initial dual oral combination therapy in patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension: A multi-center, double-blind, placebo-controlled, Phase 3b study

■ Projektleitung: Prof. Dr. M. M. Hoeper; Förderung: Wirtschaft (Actelion, Basel)

Clinical value of point of care multiplex-PCR testing in critically ill patients with pneumonia requiring ventilation

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Wirtschaft (Curetis AG)

Das schwere akute Lungenversagen des Erwachsenen: Einfluss der Versorgungsqualität und individueller Patientenmerkmale auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Überlebenden (DACAPO)

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; 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: Prof. Dr. T. Welte; 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: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Wirtschaft (Boehringer Ingelheim)

REPAIR - A prospective, multicenter, single-arm, open-label, Phase 4 study to evaluate the effects of macitentan on Right vEntricular remodeling in Pulmonary Arterlal hypeRtension assessed by cardiac magnetic resonance imaging

■ Projektleitung: Prof. Dr. M. M. Hoeper; Förderung: Wirtschaft (Actelion, Basel)

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: Prof. Dr. T. Welte; 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: Prof. Dr. T. Welte; 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: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Wirtschaft (Gilead Sciences, Inc)

Bronchial Sample Collection for a Novel Genomic Test-1

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Wirtschaft (Veracyte Inc.)

Investigating significant health trends in idiopathic pulmonary fibrosis nationwide prospective registry

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; 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: Prof. Dr. T. Welte; 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: Prof. Dr. T. Welte; 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: Prof. Dr. T. Welte; 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 β_2 Agonist and Chronic Oral Corticosteroid Therapy (ZONDA)

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; 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: Prof. Dr. J. Gottlieb; 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: Prof. Dr. J. Gottlieb; 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: Prof. Dr. J. Gottlieb; 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: Prof. Dr. J. Gottlieb; 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: Prof. Dr. M.M. Hoeper; 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: Prof. Dr. M.M. Hoeper; Förderung: Wirtschaft (Gilead Sciences, Inc)

Exploratory Efficacy and Safety Study of oral Pirfenidone for progressive. non-IPF lung Fibrosis (RELIEF in LUNG FIBROSIS)

■ Projektleitung: Prof. Dr. A. Prasse; Förderung: Wirtschaft (Justus-Liebig-Universität Giessen)

Exposure Registry Riociguat in patients with pulmonary hypertension Datenbank

■ Projektleitung: Prof. Dr. M.M. Hoeper; 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: Prof. Dr. M.M. Hoeper; Förderung: Wirtschaft (Actelion, Basel)

Stiftungsprofessur für pulmonale Hypertonie

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Kooperationspartner: Prof. Dr. M.M. Hoeper; Förderung: Wirtschaft (Actelion, Basel)

A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating efficacy and safety of oral nintedanib treatment for at least 52 weeks in patients with "Systemic Sclerosis"

■ Projektleitung: Prof. Dr. A. Prasse; Förderung: Wirtschaft (Boeinger Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG)

Efficacy and safety of SAR156597 in the treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): A randomized, double-blind, placebo-controlled, 52-week doseranging study (ESTAIR)

■ Projektleitung: Prof. Dr. A. Prasse; Förderung: Wirtschaft (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH)

Effekte und Nachhaltigkeit einer 3-wöchigen stationären Rehabilitation bei Patienten mit Lungenfibrose vom Typ IPF

■ Projektleitung: Prof. Dr. A. Prasse; Förderung: Wirtschaft (Schoen Klinik Berchtesgadener Land)

A Randomized, Open-Label, Multicenter Study of LAI in Adult Patients with Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infections Caused by Mycobacterium avium complex (MAC) that are Refractory to Treatment (INS-212)

■ Projektleitung: Dr. F. Ringshausen; Förderung: Wirtschaft (Insmed Inc.)

A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the 508del-CFTR Mutation, and a Second Allele With a CFTR Mutation Predicted to Have Residual Function (VX14-661-108)

■ Projektleitung: Dr. F. Ringshausen; Förderung: Wirtschaft (Vertex Pharmaceuticals Inc.)

An open, multi-center study to measure inhaled flow rates generated by non-CF bronchiectasis patients for the T-326 Inhaler (BAY q 3939/ 17607)

■ Projektleitung: Dr. F. Ringshausen; Förderung: Wirtschaft (Bayer Vital GmbH, Leverkusen)

An Open-Label Safety Extension Study to a Multicenter Study of Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) in Adult Patients with Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infections Caused by Mycobacterium avium complex (MAC) that are Refractory to Treatment (INS-312)

■ Projektleitung: Dr. F. Ringshausen; Förderung: Wirtschaft (Insmed Inc.)

A phase III randomized, double-blind study of pf 06439535 plus paclitaxel-carboplatin and bevacizumab plus paclitaxel-carboplatin for the first-line treatment of patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (B7391003)

■ Projektleitung: PD Dr. H. Golpon; Förderung: Wirtschaft (Pfizer Inc.)

A Phase I open-label dose escalation study with expansion to assess the safety and tolerability of INC280 in patients with c-MET dependent advanced solid tumors

■ Projektleitung: PD Dr. H. Golpon; Kooperationspartner: Prof. Dr. A. Vogel; Förderung: Wirtschaft (Novartis)

Epidemiologische Studie zur Ambulant erworbenen Pneumonie- Kompetenznetzwerk CAPNETZ

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Kooperationspartner: Charite Berlin, Uni Ulm; Förderung: CAPNETZ Stiftung

A Phase III, Open-label, Randomized, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in combination with Tremelimumab, Determined by PD-L1 Expression, Versus Standard of Care in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB IV) who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC)

■ Projektleitung: PD Dr. H. Golpon; Förderung: Wirtschaft (AstraZeneca GmbH)

A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Safety and Efficacy of Amatuximab in Combination with Pemetrexed and Cisplatin in Subjects with Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma (MORAb-009-201)

■ Projektleitung: PD Dr. H. Golpon; Förderung: Wirtschaft (Quintiles GmbH)

A Randomized, double blind, placebo-controlled phase IV study to demonstrate that antibiotics are not needed in moderate acute exacerbations of COPD - The ABACOPD Study

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Kooperationspartner: CAPNETZ Stiftung; Förderung: CAPNETZ Stiftung

Early oral switch therapy in low-risk Staphylococcus aureus bloodstream infection (SABATO=S. aureus Bacteremia Antibiotic Treatment Options)

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Uni Köln

A Phase 2 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single-dose, Dose-ranging Study of the Efficacy and Safety of MEDI4893, a Human Monoclonal Antibody Against Staphylococcus Aureus Alpha Toxin in Mechanically Ventilated Adult Subjects

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Kooperationspartner: MedImmune; Förderung: BMBF

A Multicentre, Randomized, Parallel Group, Phase 3 Safety Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Benralizumab (MEDI-563) in Asthmatic Adults and Adolescents on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β 2 Agonist (BORA)

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Wirtschaft (Astra Zeneca GmbH)

A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with persistent asthma (EFC13579)

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Wirtschaft (Sanofi)

Confirm the usefulness of the AlphaKit® QuickScreen in a real life-setting as an in vitro diagnostic device intended for the screening of Alpha-1-Antitrypsin deficiency (AATD) in COPD patients

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Wirtschaft (Grifols S. A.)

A Randomized, Double-Blind, Multi-Center, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of PT010 Relative to PT003 and PT009 on COPD Exacerbations over a 52-Week Treatment Period in Subjects With Moderate to Very Severe COPD (PT010005-00)

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Wirtschaft (Pearl Therapeutics Inc.)

A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, and Efficacy of Imipenem/Cilastatin/Relebactam (MK-7655A) Versus Piperacillin/Tazobactam in Subjects with Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia or Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Wirtschaft (Merck Sharp & Dohme Corp.)

GM-CSF Inhalation to improve HOst defense and Pulmonary barrier rEstoration (GI-HOPE) A randomized, double-blind, parallel group, multicenter, phase II study

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Justus Liebig Universität Gießen

A Multicentre, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults and Adolescents with Oral Corticosteroid dependent Asthma (TROPOS)

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Wirtschaft (Astra Zeneca GmbH)

A Multicenter, Open-label, Safety Extension Study with Benralizumab (MEDI-563) for Asthmatic Adults on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β 2 (MELTEMI)

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Wirtschaft (Astra Zeneca GmbH)

Zentrum für Gesundheitsökonomische Forschung (CHERH) MHH TP 3, 4 und 7

■ Projektleitung: Prof. Dr. T. Welte; Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover; Förderung: DLR, BMBF

A phase IIb, Randomized, Controlled Trial Evaluating GS-5806 in Lung Transplant (LT) Recipients with Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection

■ Projektleitung: Prof. Dr. J. Gottlieb; Förderung: Wirtschaft (Gilead Sciences, Inc)

Originalpublikationen

Achelrod D, Welte T, Schreyögg J, Stargardt T Costs and outcomes of the German disease management programme (DMP) for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-A large population-based cohort study. *Health Policy* 2016;120(9):1029-1039

Aggarwal N, Delgado BM, Salipalli S, Matamala N, Rademacher J, Schwerk N, Welte T, Janciauskiene S, Ringshausen FC Why do some adults with PIMZ alpha1-antitrypsin develop bronchiectasis? *ERJ Open Res* 2016;2(2):00021-2016

Aggarwal N, Koepke J, Matamala N, Martinez-Delgado B, Martinez MT, Golpon H, Stolk J, Janciauskiene S, Koczulla R Alpha-1 Antitrypsin Regulates Transcriptional Levels of Serine Proteases in Blood Mononuclear Cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(9):1065-1067

Aggarwal N, Korenbaum E, Mahadeva R, Immenschuh S, Grau V, Dinarello CA, Welte T, Janciauskiene S alpha-Linoleic acid enhances the capacity of alpha-1 antitrypsin to inhibit lipopolysaccharide-induced IL-1beta in human blood neutrophils. *Mol Med* 2016;22:DOI: 10.2119/molmed.2016.00119

Albrecht C, Ringshausen F, Ott S, Wagner D, Rademacher J, Schneider M, Welte T, Pletz MW Should all adult cystic fibrosis patients with repeated nontuberculous mycobacteria cultures receive specific treatment? A 10-year case-control study. *Eur Respir J* 2016;47(5):1575-1577

Aliberti S, Masefield S, Polverino E, De Soyza A, Loebinger MR, Menendez R, Ringshausen FC, Vendrell M, Powell P, Chalmers JD, EMBARC Study Group. Research priorities in bronchiectasis: a consensus statement from the EMBARC Clinical Research Collaboration. *Eur Respir J* 2016;48(3):632-647

Allers M, Langejuergen J, Gaida A, Holz O, Schuchardt S, Hohlfeld JM, Zimmermann S Measurement of exhaled volatile organic compounds from patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) using closed gas loop GC-IMS and GC-APCI-MS. *J Breath Res* 2016;10(2):026004

Bassetti M, Welte T, Wunderink RG Treatment of Gram-negative pneumonia in the critical care setting: is the beta-lactam antibiotic backbone broken beyond repair? *Crit Care* 2016;20:19

Baumeler L, Papakonstantinou E, Milenkovic B, Lacoma A, Louis R, Aerts JG, Welte T, Kostikas K, Blasi F, Boersma W, Torres A, Rohde

GG, Boeck L, Rakic J, Scherr A, Tamm M, Stolz D Therapy with proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease does not reduce the risk for severe exacerbations in COPD. *Respirology* 2016;21(5):883-890

Behler-Janbeck F, Takano T, Maus R, Stolper J, Jonigk D, Tort Tarres M, Fuehner T, Prasse A, Welte T, Timmer MS, Stocker BL, Nakanishi Y, Miyamoto T, Yamasaki S, Maus UA C-type Lectin Mincle Recognizes Glucosyl-diaclyglycerol of Streptococcus pneumoniae and Plays a Protective Role in Pneumococcal Pneumonia. *PLoS Pathog* 2016;12(12):e1006038

Blanco I, Lipsker D, Lara B, Janciauskiene S Neutrophilic panniculitis and autoinflammation: what's the link?: reply from authors. *Br J Dermatol* 2016;175(3):647-648

Boeck L, Soriano JB, Brusse-Keizer M, Blasi F, Kostikas K, Boersma W, Milenkovic B, Louis R, Lacoma A, Djamin R, Aerts J, Torres A, Rohde G, Welte T, Martinez-Camblor P, Rakic J, Scherr A, Koller M, van der Palen J, Marin JM, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluna JJ, de-Torres JP, Miravittles M, Celli BR, Tamm M, Stolz D Prognostic assessment in COPD without lung function: the B-AE-D indices. *Eur Respir J* 2016;47(6):1635-1644

Bonella F, Kreuter M, Hagemeyer L, Neurohr C, Keller C, Kohlhaeufel MJ, Müller-Quernheim J, Milger K, Prasse A, German Nintedanib Compassionate Use Consortium. Insights from the German Compassionate Use Program of Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration* 2016;92(2):98-106

Calverley PM, Könen-Bergmann M, Richard F, Bell S, Hohlfeld JM Tiotropium Respimat((R)) Versus HandiHaler((R)): Comparison of Bronchodilator Efficacy of Various Doses in Clinical Trials. *Adv Ther* 2016;33(5):786-793

Carleo A, Bargagli E, Landi C, Bennett D, Bianchi L, Gagliardi A, Carnemolla C, Perari MG, Cillis G, Armini A, Bini L, Rottoli P Comparative proteomic analysis of bronchoalveolar lavage of familial and sporadic cases of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Breath Res* 2016;10(2):026007

Carleo A, Bennett D, Rottoli P Biomarkers in sarcoidosis: the contribution of system biology. *Curr Opin Pulm Med* 2016;22(5):509-514

Chalmers JD, Aliberti S, Polverino E, Vendrell M, Crichton M, Loebinger M, Dimakou K, Clifton I, van der Eerden M, Rohde G,

- Morris-Espin M, Masefield S, Gerada E, Shteinberg M, Ringshausen F, Haworth C, Boersma W, Rademacher J, Hill AT, Aksamit T, O'Donnell A, Morgan L, Milenkovic B, Tramma L, Neves J, Mendez R, Paggiaro P, Botnaru V, Skrgat S, Wilson R, Goeminne P, De Soyza A, Welte T, Torres A, Elborn JS, Blasi F The EMBARC European Bronchiectasis Registry: protocol for an international observational study. *ERJ Open Res* 2016;2(1):00081-2015
- Cilloniz C, Torres A, Niederman M, van der Eerden M, Chalmers J, Welte T, Blasi F Community-acquired pneumonia related to intracellular pathogens. *Intensive Care Med* 2016;42(9):1374-1386
- Coghlan JG, Galie N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, Kuwana M, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiery JL, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JH, Langley J, Rubin LJ, AMBITION investigators. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis* 2016;DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210236
- David S, Wiesner O Das hypoxämische Lungenversagen. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2016;111(3):186-195
- Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Mellemkjaer S, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Jais X, Ambroz D, Treacy C, Morsolini M, Jenkins D, Lindner J, Darteville P, Mayer E, Simonneau G Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation* 2016;133(9):859-871
- Ehlfen N, Lichtblau M, Klose H, Weidenhammer J, Fischer C, Nechwatal R, Uiker S, Halank M, Olsson K, Seeger W, Gall H, Rosenkranz S, Wilkens H, Mertens D, Seyfarth HJ, Opitz C, Ulrich S, Egenlauf B, Grünig E Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2016;37(1):35-44
- Ferrarotti I, Corsico AG, Stolk J, Ottaviani S, Fumagalli M, Janciauskiene S, Iadarola P Advances in Identifying Urine/Serum Biomarkers in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency for More Personalized Future Treatment Strategies. *COPD* 2016;1-10
- Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113(10):159-166
- Forstner C, Rohde G, Rupp J, Schuette H, Ott SR, Hagel S, Harrison N, Thalhammer F, von Baum H, Suttrop N, Welte T, Pletz MW, CAPNETZ Study Group. Community-acquired Haemophilus influenzae pneumonia-New insights from the CAPNETZ study. *J Infect* 2016;72(5):554-563
- Fuehner T, Fuge J, Jungen M, Buck A, Suhling H, Welte T, Gottlieb J, Greer M Topical Nasal Anesthesia in Flexible Bronchoscopy-A Cross-Over Comparison between Two Devices. *PLoS One* 2016;11(3):e0150905
- Fuehner T, Kuehn C, Welte T, Gottlieb J ICU Care Before and After Lung Transplantation. *Chest* 2016;150(2):442-450
- Gaida A, Holz O, Nell C, Schuchardt S, Lavae-Mokhtari B, Kruse L, Boas U, Langejuergen J, Allers M, Zimmermann S, Vogelmeier C, Koczulla AR, Hohlfeld JM A dual center study to compare breath volatile organic compounds from smokers and non-smokers with and without COPD. *J Breath Res* 2016;10(2):026006
- 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. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69(2):177
- Glanville AR, Hoeper MM Don't Let (D)CO Be Misunderstood. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(11):1200-1201
- Gottlieb J, Gwinner W, Strassburg CP Allokationssysteme in der Transplantationsmedizin: Vor- und Nachteile. *Internist (Berl)* 2016;57(1):15-24
- Greer M, Riise GC, Hansson L, Perch M, Hämmäinen P, Roux A, Hirschi S, Lhuillier E, Reynaud-Gaubert M, Philit F, Claustre J, Stern M, Gottlieb J, Holm AM Dichotomy in pulmonary graft-versus-host disease evident among allogeneic stem-cell transplant recipients undergoing lung transplantation. *Eur Respir J* 2016;48(6):1807-1810
- Gren ST, Janciauskiene S, Sandeep S, Jonigk D, Kvist PH, Gerwien JG, Hakansson K, Grip O The protease inhibitor cystatin C down-regulates the release of IL-beta and TNF-alpha in lipopolysaccharide activated monocytes. *J Leukoc Biol* 2016;100(4):811-822
- Greulich T, Nell C, Hohmann D, Grebe M, Janciauskiene S, Koczulla AR, Vogelmeier CF The prevalence of diagnosed alpha1-antitrypsin deficiency and its comorbidities: results from a large population-based database. *Eur Respir J* 2017;49:1600154
- Grünig E, Benjamin N, Krüger U, Kaemmerer H, Harutyunova S, Olsson KM, Ulrich S, Gerhardt F, Neurohr C, Sablotzki A, Halank M, Kabitz HJ, Thimm G, Fliegel KG, Klose H Allgemeine und supportive Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(S 01):S26-S32
- Gundlach E, Hoffmann MM, Prasse A, Heinzelmann S, Ness T Interleukin-2 Receptor and Angiotensin-Converting Enzyme as Markers for Ocular Sarcoidosis. *PLoS One* 2016;11(1):e0147258
- Hinrichs JB, Renne J, Hoeper MM, Olsson KM, Wacker FK, Meyer BC Balloon pulmonary angioplasty: applicability of C-Arm CT for procedure guidance. *Eur Radiol* 2016;26(11):4064-4071
- Hinrichs JB, von Falck C, Hoeper MM, Olsson KM, Wacker FK, Meyer BC, Renne J Pulmonary Artery Imaging in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Comparison of Cone-Beam CT and 64-Row Multidetector CT. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27(3):361-368.e2

- Hinrichs JB, Werncke T, Kaireit T, Hoepfer MM, Olsson KM, Kamp JC, Wacker FK, Bengel F, von Falck C, Schatka I, Meyer BC Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Diagnostischer Zusatznutzen der pulmonalarteriellen C-ARM-CT bei Patienten mit positivem V/Q SPECT. *Rofo* 2017;189(1):49-56
- Hoepfer MM Combination or monotherapy for pulmonary arterial hypertension? *Lancet Respir Med* 2016;4(4):247-249
- Hoepfer MM, Apitz C, Grünig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer H, Kabitz HJ, Köhler C, Klose H, Leuchte H, Ulrich S, Olsson KM, Distler O, Rosenkranz S, Ghofrani HA Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensuskonferenz 2016. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(S 01):S33-S41
- Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, Jing ZC, Gibbs JS A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016;4(4):306-322
- Hoepfer MM, Lam CS, Vachieri JL, Bauersachs J, Gerges C, Lang IM, Bonderman D, Olsson KM, Gibbs JS, Dorfmueller P, Guazzi M, Galie N, Manes A, Handoko ML, Vonk-Noordegraaf A, Lankeit M, Konstantinides S, Wachter R, Opitz C, Rosenkranz S Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further researchdagger. *Eur Heart J* 2016;DOI: 10.1093/eurheartj/ehw597
- Hoepfer MM, McLaughlin VV, Dalaan AM, Satoh T, Galie N Treatment of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016;4(4):323-336
- Hoepfer MM, Meyer K, Rademacher J, Fuge J, Welte T, Olsson KM Diffusion Capacity and Mortality in Patients With Pulmonary Hypertension Due to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2016;4(6):441-449
- Houben-Wilke S, Jörres RA, Bals R, Franssen FM, Gläser S, Holle R, Karch A, Koch A, Magnussen H, Obst A, Schulz H, Spruit MA, Wacker ME, Welte T, Wouters EF, Vogelmeier C, Watz H Peripheral Artery Disease and its Clinical Relevance in Patients with COPD in the COSYCONET Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(2):189-197
- Izykowski N, Kuehnel M, Hussein K, Mitschke K, Gunn M, Janciauskiene S, Haverich A, Warnecke G, Laenger F, Maus U, Jonigk D Organizing pneumonia in mice and men. *J Transl Med* 2016;14(1):169
- Janciauskiene S, Welte T Well-Known and Less Well-Known Functions of Alpha-1 Antitrypsin. Its Role in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Other Disease Developments. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13 Suppl 4:S280-S288
- Jarosch I, Gehlert S, Jacko D, Koczulla RA, Wencker M, Welte T, Bloch W, Janciauskiene S, Kenn K Different Training-Induced Skeletal Muscle Adaptations in COPD Patients with and without Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Respiration* 2016;92(5):339-347
- Kammerl IE, Dann A, Mossina A, Brech D, Lukas C, Vosyka O, Nathan P, Conlon TM, Wagner DE, Overkleef HS, Prasse A, Rosas IO, Straub T, Krauss-Etschmann S, Königshoff M, Preissler G, Winter H, Lindner M, Hatz R, Behr J, Heinzelmann K, Yildirim AO, Noessner E, Eickelberg O, Meiners S Impairment of Immunoproteasome Function by Cigarette Smoke and in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(11):1230-1241
- Karch A, Vogelmeier C, Welte T, Bals R, Kauczor HU, Biederer J, Heinrich J, Schulz H, Gläser S, Holle R, Watz H, Korn S, Adaskina N, Biertz F, Vogel C, Vestbo J, Wouters EF, Rabe KF, Söhler S, Koch A, Jörres RA, COSYCONET Study Group. The German COPD cohort COSYCONET: Aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline. *Respir Med* 2016;114:27-37
- Kim NH, D'Armini AM, Grimminger F, Grünig E, Hoepfer MM, Jansa P, Mayer E, Neurohr C, Simonneau G, Torbicki A, Wang C, Fritsch A, Davie N, Ghofrani HA Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2016;DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309621
- Kolditz M, Scherag A, Rohde G, Ewig S, Welte T, Pletz M, CAPNETZ Study Group. Comparison of the qSOFA and CRB-65 for risk prediction in patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2016;42(12):2108-2110
- Konstantinides SV, Barco S, Rosenkranz S, Lankeit M, Held M, Gerhardt F, Bruch L, Ewert R, Faehling M, Freise J, Ghofrani HA, Grünig E, Halank M, Heydenreich N, Hoepfer MM, Leuchte HH, Mayer E, Meyer FJ, Neurohr C, Opitz C, Pinto A, Seyfarth HJ, Wachter R, Zäpf B, Wilkens H, Binder H, Wild PS Late outcomes after acute pulmonary embolism: rationale and design of FOCUS, a prospective observational multicenter cohort study. *J Thromb Thrombolysis* 2016;42(4):600-609
- Körner S, Bösel S, Wichmann K, Thau-Habermann N, Zapf A, Knippenberg S, Dengler R, Petri S The Axon Guidance Protein Semaphorin 3A Is Increased in the Motor Cortex of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2016;DOI: 10.1093/jnen/nlw003
- Lopez-Rodriguez E, Boden C, Echaide M, Perez-Gil J, Kolb M, Gaudie J, Maus UA, Ochs M, Knudsen L Surfactant dysfunction during overexpression of TGF-beta1 precedes profibrotic lung remodeling in vivo. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016;310(11):L1260-71
- Lorenz J, Bals R, Ewert R, Jany B, Koczulla AR, Köhnlein T, Randerath WJ, Steinkamp G, Watz H, Welte T Expertentreffen COPD: Personalisierte Therapie der COPD - Wunsch oder Wirklichkeit? *Pneumologie* 2016;70(10):638-650
- Lueer K, Biller H, Casper A, Windt H, Mueller M, Badorrek P, Haefner D, Framke T, Koch A, Ziehr H, Krug N, Koch W, Hohlfeld JM Safety, efficacy and repeatability of a novel house dust mite allergen challenge technique in the Fraunhofer allergen challenge chamber. *Allergy* 2016;71(12):1693-1700
- Nicolau DP, Dimopoulos G, Welte T, Luyt CE Can we improve clinical outcomes in patients with pneumonia treated with antibiotics in the intensive care unit? *Expert Rev Respir Med* 2016;10(8):907-918
- Olsson KM, Halank M, Egenlauf B, Fistera D, Gall H, Kaehler C, Kortmann K, Kramm T, Lichtblau M, Marra A, Nagel C, Sablotzki A, Seyfarth HJ, Schranz D, Ulrich S, Hoepfer MM, Lange TJ Dekom-

- pensierte Rechtsherzinsuffizienz, Intensiv- und Perioperativ-Management bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(S 01):S42-S47
- Olsson KM, Olle S, Fuge J, Welte T, Hoepfer MM, Lerch C, Maegel L, Haller H, Jonigk D, Schiffer L CXCL13 in idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Res* 2016;17:21
- Opitz CF, Hoepfer MM, Gibbs JS, Kaemmerer H, Pepke-Zaba J, Coghlan JG, Scelsi L, D'Alto M, Olsson KM, Ulrich S, Scholtz W, Schulz U, Grünig E, Vizza CD, Staehler G, Bruch L, Huscher D, Pittrow D, Rosenkranz S Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(4):368-378
- Papakonstantinou E, Prasse A, Schacht V, Kapp A, Raap U Pirfenidone-induced severe phototoxic reaction in a patient with idiopathic lung fibrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(8):1354-1356
- Pletz MW, Ewig S, Rohde G, Schuette H, Rupp J, Welte T, Suttrop N, Forstner C, CAPNETZ Study Group. Impact of pneumococcal vaccination in children on serotype distribution in adult community-acquired pneumonia using the serotype-specific multiplex urinary antigen detection assay. *Vaccine* 2016;34(20):2342-2348
- Pletz MW, Kamradt T, Forstner C, Welte T Were Antibody Titers the Right Parameter When Immunologically Comparing Pneumococcal Vaccines? *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(12):1447-1448
- Pletz MW, Rohde GG, Welte T, Kolditz M, Ott S Advances in the prevention, management, and treatment of community-acquired pneumonia. *F1000Res* 2016;5:10.12688/f1000research.7657.1
- Prasse A The Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113(33-34):565-574
- Rademacher J, Ringshausen FC, Suhling H, Fuge J, Marsch G, Warnecke G, Haverich A, Welte T, Gottlieb J Lung transplantation for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med* 2016;115:60-65
- Rajagopal K, Hoepfer MM State of the Art: Bridging to lung transplantation using artificial organ support technologies. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(12):1385-1398
- Ringshausen FC, Wagner D, de Roux A, Diel R, Hohmann D, Hickstein L, Welte T, Rademacher J Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Germany, 2009-2014. *Emerg Infect Dis* 2016;22(6):1102-1105
- Ruttens D, Verleden SE, Bijlens EM, Winkelmans E, Gottlieb J, Warnecke G, Meloni F, Morosini M, Van Der Bij W, Verschuren EA, Sommerwerck U, Weinreich G, Kamler M, Roman A, Gomez-Olles S, Berastegui C, Benden C, Holm AM, Iversen M, Schultz HH, Luijk B, Oudijk EJ, Kwakkel-van Erp JM, Jaksch P, Klepetko W, Kneidinger N, Neurohr C, Corris P, Fisher AJ, Lordan J, Meachery G, Piloni D, Vandermeulen E, Bellon H, Hoffmann B, Vienneau D, Hoek G, de Hoogh K, Nemery B, Verleden GM, Vos R, Nawrot TS, Vanaudenaerde BM An association of particulate air pollution and traffic exposure with mortality after lung transplantation in Europe. *Eur Respir J* 2017;49:1600484
- Salman J, Ius F, Knoefel AK, Sommer W, Siemeni T, Kuehn C, Tudorache I, Avsar M, Nakajiri T, Preissler G, Hatz R, Greer M, Welte T, Haverich A, Warnecke G Association of higher CD4+ CD25high CD127low, FoxP3+, and IL-2+ T cell frequencies early after lung transplantation with less chronic lung allograft dysfunction at two years. *Am J Transplant* 2016;DOI: 10.1111/ajt.14148
- Schmidt JJ, Bode-Böger SM, Wilhelmi M, Omar M, Martens-Lobenhoffer J, Welte T, Kielstein JT Pharmacokinetics and total removal of fosfomycin in two patients undergoing intermittent haemodialysis and extended dialysis: prescription needs to avoid under-dosing. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(9):2673-2674
- Schnerch J, Prasse A, Vlachakis D, Schuchardt KL, Pechkovsky DV, Goldmann T, Gaede KI, Müller-Quernheim J, Zissel G Functional TLR9 Expression and CXCR3 Ligand Release in Pulmonary Sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016;55(5):749-757
- Schnerch J, Prasse A, Vlachakis D, Schuchardt KL, Pechkovsky DV, Goldmann T, Gaede KI, Müller-Quernheim J, Zissel G Functional Toll-Like Receptor 9 Expression and CXCR3 Ligand Release in Pulmonary Sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016;55(5):749-757
- Schulz U, Solidoro P, Müller V, Szabo A, Gottlieb J, Wilkens H, Enseleit F CMV Immunoglobulins for the Treatment of CMV Infections in Thoracic Transplant Recipients. *Transplantation* 2016;100 Suppl 3:S5-S10
- Serpa Neto A, Schmidt M, Azevedo LC, Bein T, Brochard L, Beutel G, Combes A, Costa EL, Hodgson C, Lindskov C, Lubnow M, Lueck C, Michaels AJ, Paiva JA, Park M, Pesenti A, Pham T, Quintel M, Marco Ranieri V, Ried M, Roncon-Albuquerque R Jr, Slutsky AS, Takeda S, Terragni PP, Vejen M, Weber-Carstens S, Welte T, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ, ReVA Research Network and the PROVE Network Investigators. Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis: Mechanical ventilation during ECMO. *Intensive Care Med* 2016;42(11):1672-1684
- Siemeni T, Knöfel AK, Madrahimov N, Sommer W, Avsar M, Salman J, Ius F, Frank N, Büchler G, Jonigk D, Jansson K, Maus U, Tudorache I, Falk CS, Haverich A, Warnecke G In Vivo Development of Transplant Arteriosclerosis in Humanized Mice Reflects Alloantigen Recognition and Peripheral Treg Phenotype of Lung Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2016;16(11):3150-3162
- Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Pulido T, Wang C, Colorado P, Fritsch A, Meier C, Nikkho S, Hoepfer MM Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med* 2016;4(5):372-380
- Simonneau G, Hoepfer MM, McLaughlin V, Rubin L, Galie N Future perspectives in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2016;25(142):381-389

- Sole-Lleonart C, Rouby JJ, Chastre J, Poulakou G, Palmer LB, Blot S, Felton T, Bassetti M, Luyt CE, Pereira JM, Riera J, Welte T, Roberts JA, Rello J Intratracheal Administration of Antimicrobial Agents in Mechanically Ventilated Adults: An International Survey on Delivery Practices and Safety. *Respir Care* 2016;61(8):1008-1014
- Sommer W, Hallensleben M, Ius F, Kühn C, Tudorache I, Avsar M, Salman J, Siemeni T, Greer M, Gottlieb J, Boethig D, Blasczyk R, Haverich A, Warnecke G Repeated human leukocyte antigen mismatches in lung re-transplantation. *Transpl Immunol* 2017;40:1-7
- Stolz D, Leeming DJ, Edfort Kristensen JH, Karsdal MA, Boersma W, Louis R, Milenkovic B, Kostikas K, Blasi F, Aerts J, Sand JM, Wouters EF, Rohde G, Prat C, Torres A, Welte T, Roth M, Papakonstantinou E, Tamm M Systemic biomarkers of collagen and elastin turnover are associated with clinically relevant outcomes in COPD. *Chest* 2017;151(1):47-59
- Strueber M, Warnecke G, Fuge J, Simon AR, Zhang R, Welte T, Haverich A, Gottlieb J Everolimus versus mycophenolate mofetil de novo after lung transplantation - a prospective, randomized, open-label trial. *Am J Transplant* 2016;16(11):3171-3180
- Subramanian DR, Gupta S, Burggraf D, Vom Silberberg SJ, Heimbeck I, Heiss-Neumann MS, Haeussinger K, Newby C, Hargadon B, Raj V, Singh D, Kolsum U, Hofer TP, Al-Shair K, Luetzen N, Prasse A, Müller-Quernheim J, Benea G, Leprotti S, Boschetto P, Gorecka D, Nowinski A, Onisz K, Castell WZ, Hagen M, Barta I, Döme B, Strausz J, Greulich T, Vogelmeier C, Koczulla AR, Gut I, Hohlfeld J, Welte T, Lavae-Mokhtari M, Ziegler-Heitbrock L, Brightling C, Parr DG Emphysema- and airway-dominant COPD phenotypes defined by standardised quantitative computed tomography. *Eur Respir J* 2016;48(1):92-103
- Suhling H, Dettmer S, Greer M, Fuehner T, Avsar M, Haverich A, Welte T, Gottlieb J Phenotyping Chronic Lung Allograft Dysfunction Using Body Plethysmography and Computed Tomography. *Am J Transplant* 2016;16(11):3163-3170
- Suhling H, Gottlieb J, Bara C, Taubert R, Jäckel E, Schiffer M, Bräsen JH Chronische Abstoßung: Unterschiede und Ähnlichkeiten bei verschiedenen soliden Organtransplantationen. *Internist (Berl)* 2016;57(1):25-37
- Suttrop N, Welte T, Marre R, Stenger S, Pletz M, Rupp J, Schütte H, Rohde G, CAPNETZ-Studiengruppe. CAPNETZ. Das Kompetenzzentrum für ambulant erworbene Pneumonie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016;59(4):475-481
- Vachieri JL, Hoepfer MM, Peacock AJ, Sitbon O, Cheli M, Church C, Olsson KM, Palazzini M, Waterhouse B, Langley J, Galie N Ambrisentan use for pulmonary arterial hypertension in a post-authorization drug registry: The VOLibris Tracking Study. *J Heart Lung Transplant* 2016;DOI: 10.1016/j.healun.2016.04.013
- Vincent JL, Bassetti M, Francois B, Karam G, Chastre J, Torres A, Roberts JA, Taccone FS, Rello J, Calandra T, De Backer D, Welte T, Antonelli M Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit Care* 2016;20(1):133
- Vogl M, Warnecke G, Haverich A, Gottlieb J, Welte T, Hatz R, Hunger M, Leidl R, Lingner H, Behr J, Winter H, Schramm R, Zwissler B, Hagl C, Strobl N, Jaeger C, Preissler G Lung transplantation in the spotlight: Reasons for high-cost procedures. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(10):1227-1236
- Waschki B, Kirsten AM, Holz O, Meyer T, Lichtiginghagen R, Rabe KF, Magnussen H, Welte T, Watz H, Janciauskiene S Angiopoietin-like protein 4 and cardiovascular function in COPD. *BMJ Open Respir Res* 2016;3(1):e000161
- Welte T Community-Acquired Pneumonia-an Underestimated Challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113(37):605-606
- Welte T Pneumococcal Conjugate Vaccine- Equally Effective for Everyone? *Dtsch Arztebl Int* 2016;113(9):137-138
- Welte T Die schwere Pneumonie auf der Intensivstation. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2016;111(4):279-289
- Welte T, Arnold F, Technau-Hafsi K, Neumann-Haefelin E, Wobser R, Zschiedrich S, Walz G, Kramer-Zucker A Successful Management of Calciphylaxis in a Kidney Transplant Patient: Case Report. *Transplant Direct* 2016;2(4):e70
- Welte T, Chapman KR, Magnussen H, Miravittles M Current thinking and new paradigm for COPD. *Respir Med* 2016;112:126-127
- Welte T, Kim IS, Tian L, Gao X, Wang H, Li J, Holdman XB, Herschkowitz JI, Pond A, Xie G, Kurley S, Nguyen T, Liao L, Dobrolecki LE, Pang L, Mo Q, Edwards DP, Huang S, Xin L, Xu J, Li Y, Lewis MT, Wang T, Westbrook TF, Rosen JM, Zhang XH Erratum: Oncogenic mTOR signalling recruits myeloid-derived suppressor cells to promote tumour initiation. *Nat Cell Biol* 2016;18(7):822
- Welte T, Kim IS, Tian L, Gao X, Wang H, Li J, Holdman XB, Herschkowitz JI, Pond A, Xie G, Kurley S, Nguyen T, Liao L, Dobrolecki LE, Pang L, Mo Q, Edwards DP, Huang S, Xin L, Xu J, Li Y, Lewis MT, Wang T, Westbrook TF, Rosen JM, Zhang XH Oncogenic mTOR signalling recruits myeloid-derived suppressor cells to promote tumour initiation. *Nat Cell Biol* 2016;18(6):632-644
- Welte T, Nitschmann S Kardiovaskuläres Outcome bei Patienten mit COPD: Study to Understand Mortality and Morbidity (SUMMIT). *Internist (Berl)* 2016;57(11):1139-1141
- Welte T, Rosen JM, Zhang XH Fatal attraction: TICs and MDSCs. *Cell Cycle* 2016;15(19):2545-2546
- Welte T, Salzberger B Tuberkulose. Die Rückkehr einer fast vergessenen Erkrankung. *Internist (Berl)* 2016;57(2):105-106
- Wilens H, Konstantinides S, Lang I, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F, Grgic A, Grohé C, Guth S, Held M, Hinrichs J, Hoepfer MM, Klepetko W, Kramm T, Krüger U, Lankeit M, Meyer BC, Olsson KM, Schäfers HJ, Schmidt M, Seyfarth HJ, Ulrich S, Wiedenroth CB, Mayer E Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(S 01):S62-S69

Wilson SJ, Ward JA, Sousa AR, Corfield J, Bansal AT, De Meulder B, Lefaudeaux D, Auffray C, Loza MJ, Baribaud F, Fitch N, Sterk PJ, Chung KF, Gibeon D, Sun K, Guo YK, Adcock I, Djukanovic R, Dahlen B, Chanez P, Shaw D, Krug N, Hohlfeld J, Sandström T, Howarth PH, U-BIOPRED Study Group. Severe asthma exists despite suppressed tissue inflammation: findings of the U-BIOPRED study. *Eur Respir J* 2016;48(5):1307-1319

Übersichtsarbeiten

Berliner D, Schneider N, Welte T, Bauersachs J The differential diagnosis of dyspnoea. *Dtsch Arztebl International* 2016;834-845

Cornberg M, Schlevogt B, Rademacher J, Schwarz A, Sandherr M, Maschmeyer G Spezifische Infektionen bei Organtransplantationen. *Internist (Berl)* 2016;57(1):38-48

David S, Napp LC, Kühn C, Hoepfer MM Extrakorporale Membranoxygenierung: Prinzip und internistische Indikationen. *Internist (Berl)* 2016;57(9):856-863

Buchbeiträge, Monografien

Gottlieb J, Sommerwerck U Lungentransplantation bei seltenen Lungenerkrankungen. In: Kreuter M, Costabel U, Herth F, Kirsten D [Hrsg.]: *Seltene Lungenerkrankungen*. 1. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer, 2016. S. 63-71

Abstracts

2016 wurden 188 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Olsson, Karen Maria (PD Dr. med.): *Besondere Aspekte der Versorgung von Patienten mit Pulmonaler Hypertonie*.

Arndt, Sara Karina (Dr. med.): *Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Diagnostik und Therapie bei Patienten mit obstruktivem Schlaf-Apnoe Syndrom: Ergebnisse einer prospektiven Verlaufsstudie*.

Bodmann, Isabelle Monique Désirée (Dr. med.): *Vibration response imaging (VRI) in lung transplant recipients*.

Janciauskiene, Sabina (PhD M.Sc. Biochemistry): *Studies on the relations between molecular forms and function of alpha1-antitrypsin*.

Makait, Hannah (Dr. med.): *Einfluss alveolarepithelialer TGF- β 2 Sekretion auf die Abwehrfunktion von Alveolarmakrophagen gegenüber Streptococcus pneumoniae*.

Urbanski, Katharina (Dr. med.): *Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland - Ergebnisse der BOLD Studie Hannover*.

Zaidi, Selina (Dr. med.): *Antibiotikaverordnungen bei Patienten mit Atemwegsinfektionen in hausärztlichen Praxen unter Berücksichtigung des Procalcitoninwertes als zusätzlichen Parameter*.

Wissenschaftspreise

Hoepfer, M.M. (Prof. Dr.): *Oskar Medizin-Preis zum Thema Pulmonale Hypertonie (Lungenhochdruck)*.

Auszeichnungen

Welte, T. (Prof. Dr.): *Vizepräsident der European Respiratory Society*.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Welte, T. (Prof. Dr.): *Editorial Board European Respiratory Journal Editorial Board Respiratory Medicine Editorial Board Thoracic and Cardiovascular Surgeon Herausgeberboard Deutsches Ärzteblatt Herausgeberboard Der Internist Herausgeberboard Der Pneumologe*.

Hoepfer, 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.: 0511/532-6712 • E-Mail: kratz.christian@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/245.html

■ Keywords: Hämatologie, Onkologie, Kinderheilkunde, Leukämie, Lymphom, solide Tumoren, klinische Studien, Transplantation, Genomik, Systemmedizin, Leukämogenese, Krebsprädisposition

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

Genomweite Assoziationsstudien zur Charakterisierung genetischer Prädisposition gegenüber schweren Therapienebenwirkungen im Rahmen der Behandlung der pädiatrischen akuten lymphoblastischen Leukämie

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist mit ca. 550 Neuerkrankungen die häufigste maligne Neoplasie des Kindes- und Jugendalters in Deutschland. Die Inzidenz der ALL in der Altersgruppe unter 15 Jahren beträgt jährlich ca. 3,5 - 4,0 Erkrankungen pro 100.000 Kinder. Basierend auf der Identifizierung prognostischer Marker und der Entwicklung risikoadaptierter Behandlungsstrategien wurden bezüglich der Behandlung der ALL in den letzten Jahrzehnten bedeutende Fortschritte erzielt. Durch eine systematische und kontinuierliche Evaluation der Behandlung im Rahmen bundesweiter kooperativer Therapiestudien, konnten in den letzten vier Jahrzehnten große Fortschritte bezüglich der Behandelbarkeit der ALL erzielt werden, was in unseren Breiten einen Anstieg des langfristigen Überlebens von etwa 10% in den 1960er Jahren auf nahezu 85% in der heutigen Zeit mit sich brachte. Moderne Behandlungsprotokolle für die Therapie der ALL im Kindes- und Jugendalter basieren auf vier essentiellen Therapiephasen: 1) der Induktionstherapie, die durch den Einsatz multipler Chemotherapeutika das Erreichen einer initialen Remission der Erkrankung innerhalb der ersten vier bis sechs Wochen der Behandlung zum Ziel hat 2) einem Konsolidierungssegment zur Beseitigung residualer submikroskopischer Leukämiezellen in Patienten, die sich nach der Induktionstherapie morphologisch in Remission befinden 3) einer sogenannten Extrakompartimenttherapie, die sich hauptsächlich gegen Leukämiezellen im ZNS richtet und 4) einer Erhaltungstherapiephase, in der die erreichte Remission weitergehend stabilisiert werden und das Wiederauftreten eines resistenten Leukämiezellklons durch kontinuierliche Reduktion residualer Leukämiezellen verhindert werden soll. In der zweiten Hälfte der 1970er Jahre wurde ein weiteres Element eingeführt, die sogenannte Re-Induktionstherapie, die einem späten Intensivierungselement entspricht. Für bestimmte Patientenpopulationen werden die oben beschriebenen Therapiephasen mittels einer präventiven oder auch therapeutischen Schädelbestrahlung und/oder einer allogenen Stammzelltransplantation ergänzt. Die Gesamttherapiedauer beträgt abhängig vom angewendeten Therapieprotokoll etwa zwei bis drei Jahre.

Die heutzutage verwendeten Behandlungsprotokolle für die kindliche ALL werden gewöhnlich risikoadaptiert appliziert, was bedeutet, dass die Therapieintensität dem anhand prognostischer Faktoren eingeschätzten Rückfallrisiko angepasst wird. Diese prognostischen Faktoren umfassen klinische (z.B. Geschlecht, Alter bei Diagnose, Leukozytenzahl im Blut bei Diagnose), immunologische (z.B. leukämischer Immunphänotyp) und genetische Charakteristika (nicht

zufällige, rekurrente chromosomale Aberrationen, wie z.B. das Philadelphia-Chromosom), die bei Diagnosestellung erfasst werden, aber auch eine Reihe von Variablen, die das Ansprechen auf die initiale Chemotherapie bewerten (z.B. durch das submikroskopische Monitoring minimaler Resterkrankung, MRD). Die von den verschiedenen internationalen Studiengruppen angewendeten Risikostratifizierungsprozeduren sind hierbei nicht einheitlich, führen aber in der Regel alle zu einer Einteilung in Standard- und Hochrisiko-ALL, in einigen Gruppen auch in eine Intermediärrisikogruppe.

Die im Bereich der klinischen Forschung bereits seit Jahrzehnten kontinuierlich gemachten, oben beschriebenen Fortschritte im Bereich der ALL des Kindes- und Jugendalters werden in den letzten Jahren auch von tieferen Einblicken in die Ätiologie dieser Erkrankung begleitet. Hierbei spielen auch bei ALL-Patienten vererbte Krebsrisikoallele eine bedeutende Rolle. Seit mittlerweile einigen Jahren ist es insbesondere durch neue molekulargenetische Analyseverfahren möglich, häufige niedrigpenetrante Risikoallele sicher zu identifizieren - dieses mit Hilfe agnostischer genomweiter Assoziationsstudien (GWAS). Hierbei werden mittels Arraytechnologie bei Patienten und entsprechenden Kontrollpersonen teils mehrere Millionen Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) gleichzeitig genotypisiert. Aufgrund der multiplen Testungen werden nur solche SNPs als mit dem Phänotyp von Interesse assoziiert angesehen, die insgesamt die sogenannte genomweite Signifikanzgrenze unterschreiten (aktuell: $p < 5 \times 10^{-8}$). Dieses wird häufig erst mittels aufeinanderfolgender Analyseschritte in unabhängigen Kohorten erreicht, in denen nach initialer genomweiter Analyse die hoffnungsvollsten Kandidaten weiterverfolgt werden. Bisher wurden GWAS - hiervon diverse auch unter unserer direkten Beteiligung - für mehrere kindliche Krebserkrankungen durchgeführt und insbesondere für die ALL konnten in diesen Untersuchungen verschiedene Risikoorte im Genom identifiziert werden (z.B. IKZF1, CDKN2A und CEBPE).

Bezüglich klinischer Endpunkte gab es bislang nur wenige GWAS-Ansätze, um pharmakogenetische/pathogenetische Konstellationen besser zu verstehen. Entsprechend sind die Fortschritte, die mittels des Wissenszuwachses aus der Forschung bezüglich genetischer Variation und ihrer Rolle bezüglich Therapieendpunkten wie Rückfallrisiko oder Therapietoxizität in den vergangenen Jahren gemacht wurden, nur gering ausgefallen. Insbesondere die molekularen Grundlagen schwerer Therapietoxizität weiter zu erforschen und darauf aufbauend neue Wege für ihre Prävention zu entwickeln, erscheint also vordringlich. Ganz allgemein gehen wir davon aus, dass das Auftreten von schweren Therapie Nebenwirkungen durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst wird, zu denen wir auch prädisponierende genetische Faktoren rechnen. Aus diesem Grund haben wir in den letzten drei Jahren für die pädiatrische ALL eine experimentelle Infrastruktur für GWAS-Analysen zu klinisch-relevanten Endpunkten aufgebaut. Abbildung 1 skizziert beispielhaft einen typischen Ablauf solcher Studien.

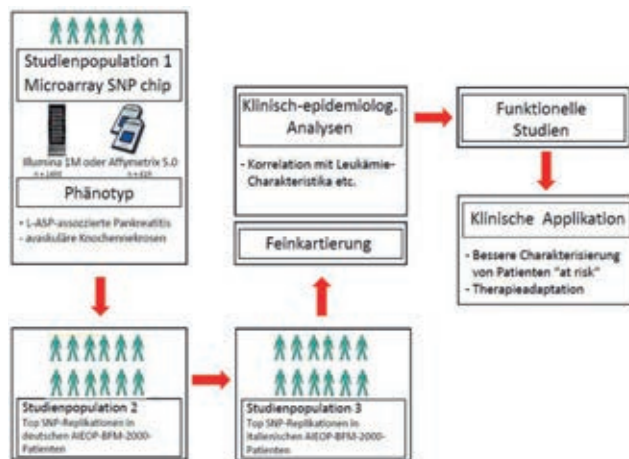


Abb. 1: beispielhafte schematische Darstellung eines GWAS-Workflows – hier zur L-Asparaginase-assoziierten Pankreatitis – zur Verdeutlichung unserer experimentellen Infrastruktur.

Die L-Asparaginase-assoziierte akute Pankreatitis (A-AP) ist eine schwerwiegende Therapienebenwirkung, die in etwa 3 bis 4% der Patienten in der Folge von L-Asparaginase-Applikation im Rahmen der Behandlung der ALL auftritt. Zur Identifizierung von Kandidatenorten im Genom, die mit der Entwicklung einer A-AP assoziiert sind, haben wir 1.048.683 SNPs in 51 pädiatrischen ALL-Patienten mit einer A-AP und 1388 ALL-Patienten, die unter Therapie keine A-AP entwickelten, verglichen. Die 20 am stärksten assoziierten SNPs wurden dann in 54 zusätzlichen Patienten mit A-AP und 225 weiteren Kontrollpatienten ohne A-AP Replikationsanalysen unterzogen. Der am stärksten assoziierte SNP (rs4148513) unserer GWAS war dabei im ABCC4-Gen lokalisiert und vermittelte eine Odds-Ratio (OR) von 84,1 ($P=1,04 \times 10^{-14}$) (Abbildung 2). ABCC4 gehört zur Familie der Membranproteine, die als gemeinsames Strukturelement eine ATP-bindende Kasette besitzen und spezifische Substrate aktiv über Zellmembranen transportieren. ABCC4 ist eng mit dem Mukoviszidose-assoziierten CFTR-Gen verwandt, das als Kandidatengen für Pankreatitiden gilt.

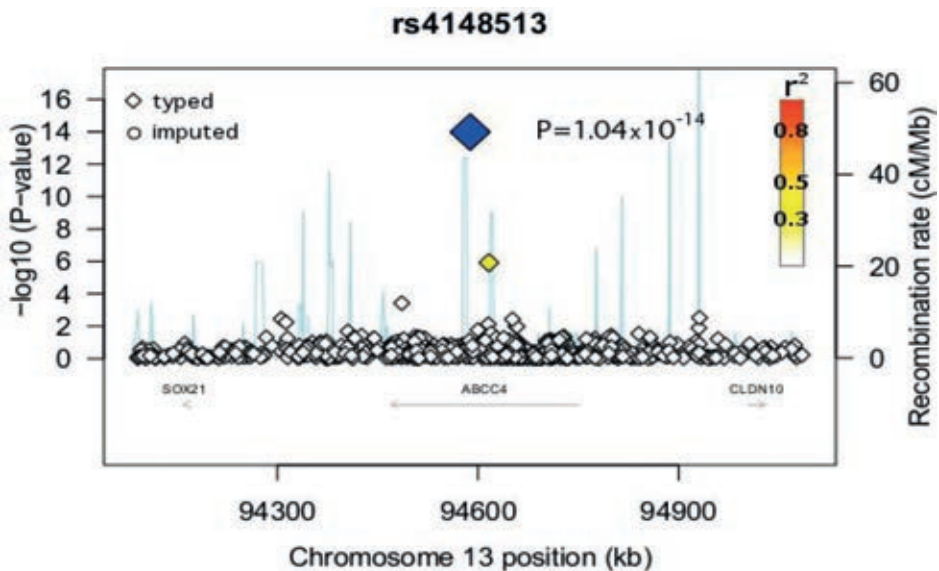


Abb. 2: Regionaler Plot des ABCC4 Gens. Die Daten wurden mit CEU-Haplotypen imputiert, erstellt aus dem 1000 Genomes-Projekt als Referenz. Gezeigt ist ein Ausschnitt von ± 500 kb um den Lead-SNP (blau gefüllte Raute). Die Größenordnung des Linkage disequilibriums mit dem zentralen SNP gemessen mittels r^2 findet sich über die Farbgebung der SNP-Symbole dargestellt – die Farbskala hierfür befindet sich in der rechten oberen Ecke der Abbildung. Die Rekombinationsaktivität (in Centimorgans (cM) pro Mb) findet sich mittels blauer Linie dargestellt.

Die unabhängige Replikationsanalyse der 20 Top-SNPs erbrachte keine weitere Unterstützung der in der ersten Analyserunde gewonnenen Daten - in der Gesamtanalyse bewahrten jedoch alle Kandidaten genomweite Signifikanz (z.B. rs4148513; OR=47,2; $P=7,31 \times 10^{-9}$) (Tabelle 1). Eine daraufhin durchgeführte Sequenzierung des gesamten ABCC4-Gens und des Kandidatengens CFTR in 48 pädiatrischen ALL-Patienten mit A-AP und 47 Patienten ohne A-AP resultierte in sieben signifikant assoziierten SNPs in dieser Kohorte ($P < 0,05$), wovon sechs SNPs im ABCC4-Gen lagen und nur einer im CFTR-Gen aufgefunden wurde. Die weitere Replikation dieser Varianten in einer weiteren Fall-Kontrollkohorte führte zu unterstützenden Ergebnissen für alle sechs ABCC4-Varianten, jedoch nicht für den CFTR-SNP.

Unsere Analysen verdeutlichen, dass genetische Variation im Rahmen der Prädisposition gegenüber Therapietoxizität eine Rolle spielt und besitzen das Potential, über ein besseres Verständnis der adressierten Toxizität letztlich auch therapeutische Verbesserungen zu triggern.

Tabelle 1. Zusammenfassung der in pädiatrischen ALL-Patienten am stärksten mit L-Asparaginase-assoziierten Pankreatitis assoziierten 20 SNPs unserer GWAS-Analyse.

Chr.- Position (bp)	dbSNP ID	relative Position	A1/A2	Genome-wide association study 1388 Kontrollen 51 Fälle			Replikation 225 Kontrollen 54 Fälle			Kombinierte Analyse GWAS + Replikation 1613 Kontrollen 105 Fälle		
				AF _u Kontr.	P ^a	OR	AF _u Kontr.	P ^a	OR	AF _u Kontr.	P ^a	OR
				AF _u Fälle		(95% KI)	AF _u Fälle		(95% KI)	AF _u Fälle		(95% KI)
13	rs4148513	ABCC4 (in Gen)	A/G	0.0004		84.09	0	NA	0.0003		47.20	
95790353				0.0294	1.04 x 10 ⁻¹⁴	(8.67 - 815.6)	0	NA	0.0144	7.31 x 10 ⁻⁰⁸	(4.89 - 455.70)	
7	rs17160216	SEMA3D (±714kb)	G/A	0.0007		42.03	0.0022	NA	0.0009		15.72	
85465201				0.0294	8.28 x 10 ⁻¹²	(6.95 - 254.4)	0	0.63	0.0144	6.29 x 10 ⁻⁰⁸	(3.15 - 78.38)	
15	rs696457	C15orf41 (±499kb)	G/T	0.0032		15.85	0.0022	4.26	0.0031		9.55	
36372995				0.0490	6.75 x 10 ⁻¹¹	(5.21 - 48.17)	0.0094	0.27	0.0289	1.27 x 10 ⁻⁰⁷	(3.44 - 26.53)	
7	rs6963190	COG5 (in Gen)	T/C	0.0022		18.84	0.0022	4.28	0.0022		11.33	
106850181				0.0392	4.21 x 10 ⁻¹⁰	(5.23 - 67.85)	0.0094	0.26	0.0240	2.22 x 10 ⁻⁰⁷	(3.56 - 36.00)	
7	rs7904387	S77 (in Gen)	T/G	0.0011		28.01	0	NA	0.0009		15.72	
116857547				0.0294	7.23 x 10 ⁻¹⁰	(5.58 - 140.50)	0	NA	0.0144	6.29 x 10 ⁻⁰⁸	(3.15 - 78.38)	
19	rs2238652	UPF1 (in Gen)	T/C	0.0011		28.01	0.0022	4.2	0.0012		15.64	
18942559				0.0294	7.23 x 10 ⁻¹⁰	(5.58 - 140.50)	0.0093	0.27	0.0191	2.12 x 10 ⁻⁰⁷	(3.88 - 62.99)	
13	rs4148500	ABCC4 (in Gen)	T/C	0.0040		10.26	0.0067	NA	0.0043		4.50	
65816288				0.0392	7.23 x 10 ⁻¹⁰	(3.21- 32.79)	0	0.40	0.0192	3.94 x 10 ⁻⁰⁷	(1.47 - 13.79)	

Abkürzungen: A1, minor Allel; A2, major Allel; AF, Allelfrequenz; Chr, Chromosom; KI, Konfidenzintervall; Kontr, Kontrollen; NA, nicht analysiert; OR, Odds Ratio.

^aallelbasierter χ^2 -Test (one degree of freedom); chromosomale Position basierend auf hg19.

Abb. 3:

■ Projektleitung: Stanulla, Martin (Prof. Dr. med.), Kratz, Christian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Franke, Andre (Prof. Dr. med.), Institut für Klinische Molekularbiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel; Houlston, Richard (Prof. Dr. med.), Institute for Cancer Research, Sutton, UK; Schrappe, Martin (Prof. Dr. med.), Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel; Schwab, Matthias (Prof. Dr. med.), Margarete Fischer-Bosch Institut für Klinische Pharmakologie, Stuttgart; Förderung: Prof. Kratz

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

EUPLANE: European PLAtelet NETwork for studying physiopathology of two inherited thrombocytopenias, THC2 and MYH9-RD, characterized by genetic alterations of RUNX1-target genes

■ Projektleitung: Dr. Manuela Germeshausen; Förderung: BMBF (ERA-Net)

MTBP Defizienz: Ein neues Krebsprädispositionssyndrom

■ Projektleitung: Prof. Dr. Christian Kratz; Kooperationspartner: Universität Duisburg-Essen / Humangenetik; Förderung: Deutsche Jose Carreras Leukämie-Stiftung

TRANSCALL: Translational Research in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

■ Projektleitung: Prof. Dr. Martin Stanulla; Förderung: European Community's 7th Framework Programme, ERA-NET on Translational Cancer Research (TRANSCAN)

Genomweite Assoziationsanalysen zum frühen Therapieansprechen der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindes- und Jugendalters

■ Projektleitung: Prof. Dr. Martin Stanulla; Förderung: Deutsche Jose Carreras Leukämie-Stiftung

Genomweite Assoziationsanalysen zu L-Asparaginase-assoziierten Pankreatitiden und Glucocorticoid-assoziierten avaskulären Knochennekrosen im Rahmen der Therapie der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindes- und Jugendalter

■ Projektleitung: Prof. Dr. Martin Stanulla; Förderung: Madeleine-Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

Etablierung einer Probeninfrastruktur für Metabolomforschung zur akuten lymphoblastischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen

■ Projektleitung: Prof. Dr. Martin Stanulla; Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

Allogeneic HLA-matched EBV-specific T cells for patients with EBV-associated post-transplant malignancies

■ Projektleitung: Prof. Dr. Britta Maecker-Kolhoff, Prof. Dr. Britta Eiz-Vesper; Förderung: BMBF, IFB Transplantation

Ped-PTLD 2013 - Register zur systematischen Erfassung, Dokumentation und Erforschung der lymphoproliferativen Erkrankung nach Organtransplantation im Kindesalter (PTLD)

■ Projektleitung: Prof. Dr. Britta Maecker-Kolhoff; Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung der DLFH

Genetische Risikofaktoren für die Entstehung und das Therapieansprechen einer transplantations-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD) bei Kindern und Jugendlichen nach Organtransplantation im Rahmen der Ped-PTLD-Pilot 2005 Studie und des Ped-PTLD Registers

■ Projektleitung: Prof. Dr. Britta Maecker-Kolhoff; Kooperationspartner: Dr. Martin Mynarek; Förderung: B. Braun 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: Prof. Dr. Britta Eiz-Vesper, Prof. Dr. Britta Maecker-Kolhoff; Förderung: Wilhelm Sander Stiftung

Examination of monoclonal antibody MARB8 to control Epstein-Barr virus-associated tumors

■ Projektleitung: Prof. Dr. Britta Eiz-Vesper, Prof. Dr. Britta Maecker-Kolhoff; Förderung: Stiftung Immuntherapie

Monitoring virus-spezifischer T-Zellen bei Kindern nach Stammzelltransplantation zur Therapiesteuerung bei Virusinfektionen

■ Projektleitung: Prof. Dr. Britta Maecker-Kolhoff, Prof. Dr. Britta Eiz-Vesper; Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

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: Dr. rer. hort. Martin Zimmermann; Förderung: EU, FP7 HEALTH.2011.2.4.1-1, Grant agreement no: 278514

Weiterbetrieb und Ausbau des zentralen Datenmanagements für Studien der GPOH (ZDM-GPOH)

■ Projektleitung: Dr. rer. hort. Martin Zimmermann; Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung der DLFH, A 2010.15

Sicherheit und Behandlung von Kindern mit onkologischen Erkrankungen

■ Projektleitung: Prof. Dr. Lorenz Grigull; Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

"Computergestützte Diagnostik. Erfahrungswissen zur schnelleren Diagnose Seltener Erkrankungen nutzbar machen".

■ Projektleitung: Prof. Dr. Lorenz Grigull; Förderung: Robert-Bosch-Stiftung

Fanconi-Anämie Register 01 (FAR01) - Klinik, Epidemiologie und Biologie der zu Leukämie und soliden Tumoren prädisponierenden Fanconi-Anämie

■ Projektleitung: Prof. Dr. Christian Kratz; Kooperationspartner: Prof. Helmut Hanenberg, Uniklinik Essen; Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung

Entschlüsselung des deregulierten, komplexen Transkriptionsnetzwerks bei der Entstehung von Leukämien bei Kindern mit Down Syndrom

■ Projektleitung: PD Dr. Jan-Henning Klusmann; Förderung: DFG

Analyse nicht-kodierender RNAs als zentrale Regulatoren von Hämatopoese und Leukämogenese

■ Projektleitung: PD Dr. Jan-Henning Klusmann; Förderung: DFG (Emmy Noether-Programm)

Identifizierung von Onkogenen auf Chromosom 21 durch RNA interference anhand der myeloischen Leukämie bei Kindern mit Down Syndrom, II Phase

■ Projektleitung: PD Dr. Jan-Henning Klusmann; Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Darstellung der schrittweisen Leukämogenese mit Hilfe induzierter pluripotenter Stammzellen

■ Projektleitung: PD Dr. Jan-Henning Klusmann; Förderung: Deutsche Jose Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Next level sequencing to identify mutations in the progression from transient to overt megakaryoblastic leukemia in patients with Down syndrome

■ Projektleitung: PD Dr. Jan-Henning Klusmann; Förderung: Netzwerk für die Versorgung schwerkranker Kinder und Jugendlicher e.V.

Funktionelle genomische Analyse der leukämischen Evolution bei Kindern mit Down Syndrom durch CRISPR-Cas Genomeditierung

■ Projektleitung: Dr. rer. nat. Dirk Heckl; Förderung: DFG

Entschlüsselung multifaktorieller Onkogennetzwerke in myeloischen Leukämien mittels funktioneller Genomik

■ Projektleitung: Dr. rer. nat. Dirk Heckl; Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V. (Max-Eder-Nachwuchsprogramm)

Co-transplantation of TCR gene-engineered T-lineage committed lymphoid precursors. Breaking tolerance against acute myeloid leukemia (AML) by conditionally controlled transgene expression

■ Projektleitung: Prof. Dr. Martin Sauer; Förderung: DFG, SFB 738 (Teilprojekt A3)

AML SCT-BFM 2007. Stammzelltransplantation bei Kindern mit akuter myeloischer Leukämie

■ Projektleitung: Prof. Dr. Martin Sauer; Förderung: Fresenius

Assessment of AML-associated antigens for targeted adoptive transfer of T cell precursors after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation.

■ Projektleitung: Prof. Dr. Martin Sauer; Förderung: BMBF

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: Prof. Dr. Martin Sauer; Förderung: Deutsche Jose Carreras Leukämie Stiftung

MC-FUD 16/NM: Treosulfan-based vs. Busulfan-based conditioning in paediatric patients with non-malignant diseases

■ Projektleitung: Prof. Karl-Walter Sykora; Förderung: Medac

ReFacto AF PV-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, Hämophilie A

■ Projektleitung: Dr. med. Ivonne Wieland; Förderung: Pfizer Pharma

Ahaed-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, Hämophilie A

■ Projektleitung: Dr. med. Ivonne Wieland; Förderung: Baxter Deutschland GmbH

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: Dr. Annette Sander, Prof. Dr. Dirk Reinhardt; Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

Originalpublikationen

- Abla O, Kutny MA, Testi AM, Feusner JH, Creutzig U, Gregory J Jr, Gibson B, Leverger G, Ribeiro RC, Smith O, Locatelli F, Kaspers G Management of relapsed and refractory childhood acute promyelocytic leukaemia: recommendations from an international expert panel. *Br J Haematol* 2016;175(4):588-601
- Alsadeq A, Fedders H, Vokuhl C, Belau NM, Zimmermann M, Wirbelauer T, Spielberg S, Vossen-Gajcy M, Cario G, Schrappe M, Schewe DM The role of Zeta-chain-associated protein kinase in acute lymphoblastic leukemia infiltration into the central nervous system. *Haematologica* 2017;102(2):346-355
- 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
- Beier R, Sykora KW, Woessmann W, Maecker-Kolhoff B, Sauer M, Kreipe HH, Dörk-Bousset T, Kratz C, Lauten M Allogeneic-matched sibling stem cell transplantation in a 13-year-old boy with ataxia telangiectasia and EBV-positive non-Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(9):1271-1274
- Burkhardt B, Yavuz D, Zimmermann M, Schieferstein J, Kabickova E, Attarbaschi A, Lisfeld J, Reiter A, Makarova O, Worch J, Bonn BR, Damm-Welk C Impact of Fc gamma-receptor polymorphisms on the response to rituximab treatment in children and adolescents with mature B cell lymphoma/leukemia. *Ann Hematol* 2016;95(9):1503-1512
- Cavé H, Caye A, Strullu M, Aladjidi N, Vignal C, Ferster A, Méchinaud F, Domenech C, Pierri F, Contet A, Cacheux V, Irving J, Kratz C, Clavel J, Verloes A Acute lymphoblastic leukemia in the context of RASopathies. *Eur J Med Genet* 2016;59(3):173-178
- Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Rasche M, von Neuhoff C, Alpermann T, Dworzak M, Perglerová K, Zemanova Z, Tchinda J, Bradtke J, Thiede C, Haferlach C Changes in cytogenetics and molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups. *Cancer* 2016;122(24):3821-3830
- de Rooij JD, Masetti R, van den Heuvel-Eibrink MM, Cayuela JM, Trka J, Reinhardt D, Rasche M, Sonneveld E, Alonzo TA, Fornerod M, Zimmermann M, Pigazzi M, Pieters R, Meshinchi S, Zwaan CM, Locatelli F Recurrent abnormalities can be used for risk group stratification in pediatric AMKL: a retrospective intergroup study. *Blood* 2016;127(26):3424-3430
- Grigull L, Lechner W, Petri S, Kollwe K, Dengler R, Mehmecke S, Schumacher U, Lücke T, Schneider-Gold C, Köhler C, Güttsches AK, Kortum X, Klawonn F Diagnostic support for selected neuromuscular diseases using answer-pattern recognition and data mining techniques: a proof of concept multicenter prospective trial. *BMC Med Inform Decis Mak* 2016;16:31
- Hassler A, Bochennek K, Gilfert J, Perner C, Schöning S, Creutzig U, Reinhardt D, Lehrnbecher T Infectious Complications in Children With Acute Myeloid Leukemia and Down Syndrome: Analysis of the Prospective Multicenter Trial AML-BFM 2004. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(6):1070-1074
- Hübner J, Hoseini SS, Suerth JD, Hoffmann D, Maluski M, Herbst J, Maul H, Ghosh A, Eiz-Vesper B, Yuan Q, Ott M, Heuser M, Schambach A, Sauer MG Generation of Genetically Engineered Precursor T-Cells From Human Umbilical Cord Blood Using an Optimized Alpharetroviral Vector Platform. *Mol Ther* 2016;24(7):1216-1226
- Hungate EA, Vora SR, Gamazon ER, Moriyama T, Best T, Huler I, Lee Y, Evans TJ, Elinghaus E, Stanulla M, Rudant J, Orsi L, Clavel J, Milne E, Scott RJ, Pui CH, Cox NJ, Loh ML, Yang JJ, Skol AD, Onel K A variant at 9p21.3 functionally implicates CDKN2B in paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia aetiology. *Nat Commun* 2016;7:10635
- Jablonka A, Happle C, Grote U, Schlenvoigt BT, Hampel A, Dopfer C, Hansen G, Schmidt RE, Behrens GM Measles, mumps, rubella, and varicella seroprevalence in refugees in Germany in 2015. *Infection* 2016;44(6):781-787
- Kampers J, Orjuela-Grimm M, Schober T, Schulz TF, Stiefel M, Klein C, Körholz D, Mauz-Körholz C, Kreipe H, Beier R, Maecker-Kolhoff B Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD after solid organ transplantation in children: a report on 17 patients treated according to subsequent GPOH-HD treatment schedules. *Leuk Lymphoma* 2017;58(3):633-638
- Klein K, Haarman EG, de Haas V, Zwaan ChM, Creutzig U, Kaspers GL Glucocorticoid-Induced Proliferation in Untreated Pediatric Acute Myeloid Leukemic Blasts. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(8):1457-1460
- Klemann C, Esquivel M, Magerus-Chatinet A, Lorenz MR, Fuchs I, Neveux N, Castelle M, Rohr J, Bettoni da Cunha C, Ebinger M, Kobbe R, Kremens B, Kollert F, Gambineri E, Lehmerg K, Seidel MG, Siepermann K, Voelker T, Schuster V, Goldacker S, Schwarz K, Speckmann C, Picard C, Fischer A, Rieux-Laucat F, Ehl S, Rensing-Ehl A, Neven B Evolution of disease activity and biomarkers on and off rapamycin in 28 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Haematologica* 2017;102(2):e52-e56

- Kontny U, Franzen S, Behrends U, Bührlein M, Christiansen H, Delecluse H, Eble M, Feuchtinger T, Gademann G, Granzen B, Kratz CP, Lassay L, Leuschner I, Mottaghy FM, Schmitt C, Staatz G, Timmermann B, Vorwerk P, Wilop S, Wolff HA, Mertens R Diagnose und Behandlung des Nasopharynxkarzinoms bei Kindern und Jugendlichen - Empfehlungen der GPOH-NPC Studiengruppe. *Klin Padiatr* 2016;228(3):105-112
- Kuci Z, Bönig H, Kreyenberg H, Bunos M, Jauch A, Janssen JW, Skific M, Michel K, Eising B, Lucchini G, Bakhtiar S, Greil J, Lang P, Basu O, von Luettichau I, Schulz A, Sykora KW, Jarisch A, Soerensen J, Salzman-Manrique E, Seifried E, Klingebiel T, Bader P, Kuci S Mesenchymal stromal cells from pooled mononuclear cells of multiple bone marrow donors as rescue therapy in pediatric severe steroid-refractory graft-versus-host disease: a multicenter survey. *Haematologica* 2016;101(8):985-994
- Labenski V, Suerth JD, Barczak E, Heckl D, Levy C, Bernadin O, Charpentier E, Williams DA, Fehse B, Verhoeyen E, Schambach A Alpharetroviral self-inactivating vectors produced by a superinfection-resistant stable packaging cell line allow genetic modification of primary human T lymphocytes. *Biomaterials* 2016;97:97-109
- Lee J, Heckl D, Parekkadan B Multiple genetically engineered humanized microenvironments in a single mouse. *Biomater Res* 2016;20:19
- McComb S, Aguade-Gorgorio J, Harder L, Marovca B, Cario G, Eckert C, Schrappe M, Stanulla M, von Stackelberg A, Bourquin JP, Bornhauser BC Activation of concurrent apoptosis and necroptosis by SMAC mimetics for the treatment of refractory and relapsed ALL. *Sci Transl Med* 2016;8(339):339ra70
- Mörücke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, Stanulla M, Biondi A, Mann G, Locatelli F, Cazzaniga G, Niggli F, Aricò M, Bartram CR, Attarbaschi A, Silvestri D, Beier R, Basso G, Ratei R, Kulozik AE, Lo Nigro L, Kremens B, Greiner J, Parasole R, Harbott J, Caruso R, von Stackelberg A, Barisone E, Rössig C, Conter V, Schrappe M Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood* 2016;127(17):2101-2112
- Morillo-Gutierrez B, Beier R, Rao K, Burroughs L, Schulz A, Ewins AM, Gibson B, Sedlacek P, Krol L, Strahm B, Zaidman I, Kalwak K, Talano JA, Woolfrey A, Fraser C, Meyts I, Müller I, Wachowiak J, Bernardo ME, Veys P, Sykora KW, Gennery AR, Slatter M Treosulfan-based conditioning for allogeneic HSCT in children with chronic granulomatous disease: a multicenter experience. *Blood* 2016;128(3):440-448
- Palmi C, Savino AM, Silvestri D, Bronzini I, Cario G, Paganin M, Buldini B, Galbiati M, Muckenthaler MU, Bugarin C, Della Mina P, Nagel S, Barisone E, Casale F, Locatelli F, Lo Nigro L, Micalizzi C, Parasole R, Pession A, Putti MC, Santoro N, Testi AM, Ziino O, Kulozik AE, Zimmermann M, Schrappe M, Villa A, Gaipa G, Basso G, Biondi A, Valsecchi MG, Stanulla M, Conter V, Te Kronnie G, Cazzaniga G CRLF2 over-expression is a poor prognostic marker in children with high risk T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget* 2016;7(37):59260-59272
- Paustian L, Chao MM, Hanenberg H, Schindler D, Neitzel H, Kratz CP, Ebell W Androgen therapy in Fanconi anemia: A retrospective analysis of 30 years in Germany. *Pediatr Hematol Oncol* 2016;33(1):5-12
- Preuner S, Peters C, Pötschger U, Daxberger H, Fritsch G, Geyeregger R, Schrauder A, von Stackelberg A, Schrappe M, Bader P, Ebell W, Eckert C, Lang P, Sykora KW, Schrum J, Kremens B, Ehlert K, Albert MH, Meisel R, Lawitschka A, Mann G, Panzer-Grümayer R, Gungor T, Holter W, Strahm B, Gruhn B, Schulz A, Woessmann W, Lion T Risk assessment of relapse by lineage-specific monitoring of chimerism in children undergoing allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2016;101(6):741-746
- Priesner C, Esser R, Tischer S, Marburger M, Aleksandrova K, Maecker-Kolhoff B, Heuft HG, Goudeva L, Blasczyk R, Arseniev L, Köhl U, Eiz-Vesper B, Klöss S Comparative Analysis of Clinical-Scale IFN-gamma-Positive T-Cell Enrichment Using Partially and Fully Integrated Platforms. *Front Immunol* 2016;7:393
- Puram RV, Kowalczyk MS, de Boer CG, Schneider RK, Miller PG, McConkey M, Tothova Z, Tejero H, Heckl D, Järås M, Chen MC, Li H, Tamayo A, Cowley GS, Rozenblatt-Rosen O, Al-Shahrour F, Regev A, Ebert BL Core Circadian Clock Genes Regulate Leukemia Stem Cells in AML. *Cell* 2016;165(2):303-316
- Ripperger T, Tawana K, Kratz C, Schlegelberger B, Fitzgibbon J, Steinemann D Clinical utility gene card for: Familial platelet disorder with associated myeloid malignancies. *Eur J Hum Genet* 2016;24(8):DOI: 10.1038/ejhg.2015.278
- Sauer MG Die Bedeutung der kranialen Bestrahlung als Bestandteil moderner Therapieprotokolle für das Überleben bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie. *Strahlenther Onkol* 2016;192(5):352-353
- Sauer MG, Herbst J, Diekmann U, Rudd CE, Kardinal C SHP-1 acts as a key regulator of alloresponses by modulating LFA-1-mediated adhesion in primary murine T cells. *Mol Cell Biol* 2016;36(24):3113-3127
- Scheer C, Kratz C, Witt O, Creutzig U, Reinhardt D, Klusmann JH Hematologic Response to Vorinostat Treatment in Relapsed Myeloid Leukemia of Down Syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(9):1677-1679
- Schultze-Florey RE, Tischer S, Schwerk N, Heim A, Eiz-Vesper B, Maecker-Kolhoff B Monitoring of adenovirus (ADV)-specific T cells in a boy with ADV pneumonia and disseminated disease after lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2016;18(5):756-760
- Simeoni I, Stephens JC, Hu F, Deevi SV, Megy K, Bariana TK, Lentaigine C, Schulman S, Sivapalaratnam S, Vries MJ, Westbury SK, Greene D, Papadia S, Alessi MC, Attwood AP, Ballmaier M, Baynam G, Bermejo E, Bertoli M, Bray PF, Bury L, Cattaneo M, Collins P, Daugherty LC, Favier R, French DL, Furie B, Gattens M, Germeshausen M, Ghevaert C, Goodeve AC, Guerrero JA, Hampshire DJ, Hart DP, Heemsker JW, Henskens YM, Hill M, Hogg N, Jolley JD, Kahr WH, Kelly AM, Kerr R, Kostadima M, Kunishima S, Lambert MP, Liesner R, López JA, Mapeta RP, Mathias M, Millar CM, Nathwani A, Neerman-Arbez M, Nurden AT, Nurden P, Othman M, Peerlinck K, Perry DJ, Poudel P, Reitsma P, Rondina MT, Smethurst PA, Stevenson W, Szkotak A, Tuna S, van Geet C, Whitehorn D, Wilcox DA, Zhang

B, Revel-Vilk S, Gresele P, Bellissimo DB, Penkett CJ, Laffan MA, Mumford AD, Rendon A, Gomez K, Freson K, Ouwehand WH, Turro E A high-throughput sequencing test for diagnosing inherited bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood* 2016;127(23):2791-2803

Tamm R, Mägi R, Tremmel R, Winter S, Mihailov E, Smid A, Möricke A, Klein K, Schrappe M, Stanulla M, Houlston R, Weinshilboum R, Mlinaric Rascan I, Metspalu A, Milani L, Schwab M, Schaeffeler E Polymorphic variation in TPMT is the principal determinant of TPMT phenotype: a meta-analysis of three genome-wide association studies. *Clin Pharmacol Ther* 2016;DOI: 10.1002/cpt.540

Tischer S, Geyeregger R, Kwoczek J, Heim A, Figueiredo C, Blasczyk R, Maecker-Kolhoff B, Eiz-Vesper B Discovery of immunodominant T-cell epitopes reveals penton protein as a second immunodominant target in human adenovirus infection. *J Transl Med* 2016;14(1):286

Tramsen L, Salzmann-Manrique E, Bochennek K, Klingebiel T, Reinhardt D, Creutzig U, Sung L, Lehrnbecher T Lack of Effectiveness of Neutropenic Diet and Social Restrictions as Anti-Infective Measures in Children With Acute Myeloid Leukemia: An Analysis of the AML-BFM 2004 Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2776-2783

Verboon LJ, Obulkasim A, de Rooij JD, Katsman-Kuipers JE, Sonneveld E, Baruchel A, Trka J, Reinhardt D, Pieters R, Cloos J, Kaspers GJ, Klusmann JH, Zwaan CM, Fornerod M, van den Heuvel-Eibrink MM MicroRNA-106b~25 cluster is upregulated in relapsed MLL-rearranged pediatric acute myeloid leukemia. *Oncotarget* 2016;7(30):48412-48422

Vijaykrishnan J, Kumar R, Henrion MY, Moorman AV, Rachakonda PS, Hosen I, da Silva Filho MI, Holroyd A, Dobbins SE, Koehler R, Thomsen H, Irving JA, Allan JM, Lightfoot T, Roman E, Kinsey SE, Sheridan E, Thompson PD, Hoffmann P, Nöthen MM, Heilmann-Heimbach S, Jöckel KH, Greaves M, Harrison CJ, Bartram CR, Schrappe M, Stanulla M, Hemminki K, Houlston RS A genome-wide association study identifies risk loci for childhood acute lymphoblastic leukemia at 10q26.13 and 12q23.1. *Leukemia* 2017;31(3):573-579

Vogt J, Wernstedt A, Ripperger T, Pabst B, Zschocke J, Kratz C, Wimmer K PMS2 inactivation by a complex rearrangement involving an HERV retroelement and the inverted 100-kb duplison on 7p22.1. *Eur J Hum Genet* 2016;24(11):1598-1604

Wimmer K, Beilken A, Nustede R, Ripperger T, Lamottke B, Ure B, Steinmann D, Reineke-Plaass T, Lehmann U, Zschocke J, Valle L, Fauth C, Kratz CP A novel germline POLE mutation causes an early onset cancer prone syndrome mimicking constitutional mismatch repair deficiency. *Fam Cancer* 2017;16(1):67-71

Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, Stary 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 JP, Schwarz S, Gohring G, Schlegelberger B, Cseh A, Noellke P, Yoshimi A, Locatelli F, Baumann I, Strahm B, Niemeyer CM, EWOG-MDS. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. *Blood* 2016;127(11):1387-97; quiz 1518

Worst BC, van Tilburg CM, Balasubramanian GP, Fiesel P, Witt R, Freitag A, Boudalil M, Previti C, Wolf S, Schmidt S, Chotewutmontri S, Bewerunge-Hudler M, Schick M, Schlesner M, Hutter B, Taylor L, Borst T, Sutter C, Bartram CR, Milde T, Pfaff E, Kulozik AE, von Stackelberg A, Meisel R, Borkhardt A, Reinhardt D, Klusmann JH, Fleischhack G, Tippelt S, Dirksen U, Jürgens H, Kramm CM, von Bueren AO, Westermann F, Fischer M, Burkhardt B, Wößmann W, Nathrath M, Bielack SS, Frühwald MC, Fulda S, Klingebiel T, Koscielniak E, Schwab M, Tremmel R, Driever PH, Schulte JH, Brors B, von Deimling A, Lichter P, Eggert A, Capper D, Pfister SM, Jones DT, Witt O Next-generation personalised medicine for high-risk paediatric cancer patients - The INFORM pilot study. *Eur J Cancer* 2016;65:91-101

Yang D, Yuan Q, Balakrishnan A, Bantel H, Klusmann JH, Manns MP, Ott M, Cantz T, Sharma AD MicroRNA-125b-5p mimic inhibits acute liver failure. *Nat Commun* 2016;7:11916

Zaliova M, Moorman AV, Cazzaniga G, Stanulla M, Harvey RC, Roberts KG, Heatley SL, Loh ML, Konopleva M, Chen IM, Zimmermannova O, Schwab C, Smith O, Mozziconacci MJ, Chabannon C, Kim M, Frederik Falkenburg JH, Norton A, Marshall K, Haas OA, Starkova J, Stuchly J, Hunger SP, White D, Mullighan CG, Willman CL, Stary J, Trka J, Zuna J Characterization of leukemias with ETV6-ABL1 fusion. *Haematologica* 2016;101(9):1082-1093

Zuna J, Moerike A, Arens M, Koehler R, Panzer-Grümayer R, Bartram CR, Fischer S, Fronkova E, Zaliova M, Schrauder A, Stanulla M, Zimmermann M, Trka J, Stary J, Attarbaschi A, Mann G, Schrappe M, Cario G Implications of delayed bone marrow aspirations at the end of treatment induction for risk stratification and outcome in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2016;173(5):742-748

Buchbeiträge, Monografien

Creutzig U, Dworzak D, Reinhardt D Akute myeloische Leukämie (AML) im Kindesalter. In: Wirth S [Hrsg.]: Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin. München: Urban & Fischer, 2016. S. 1-12 (Erg.Lfg. 33)

Escherich G, Schrappe M, Creutzig U Akute lymphatische Leukämie (ALL) im Kindesalter. In: Wirth S [Hrsg.]: Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin. München: Urban & Fischer, 2016. S. 11 (Erg.Lfg. 33)

Grigull L Huckepack durch die Kinderonkologie. Berlin, Heidelberg: Springer, 2016.

Abstracts

2016 wurden 50 Abstracts publiziert.

Promotionen

Engeland, Felix Friedrich Karl (Dr. med.): Funktion und therapeutische Relevanz von microRNAs in kindlichen Akuten Myeloischen Leukämien (AML).

Jammal, Razan (Dr. rer. nat. M.Sc. Biology): The miR-193 family reduces leukemic proliferation through interference with the Raf-MEK-ERK pathway a pan tumor suppressor in pediatric acute myeloid leukemia.

Keihani, Sarva (PhD M.Sc.): Members of the miR-99100~125 tricistrons cooperatively induce a pre-leukemic myeloproliferative disorder.

Mücke, Urs (Dr. med.): Entwicklung und Untersuchung der Einsatzfähigkeit fragebogenbasierter Data Mining Verfahren in der Diagnostik ausgesuchter Immundefekte im KindesalterD.

Schröder, Jiong (Dr. med.): Klinische Charakterisierung, Therapie und Verlauf von 80 Kindern mit Immnthrombozytopenie an der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der MHH eine retrospektive Studie.

Stipendien

Sina Al-Kersh: HOXA in akuten myeloischen Leukämien Mildred Scheel Doktorandenprogramm der Deutschen Krebshilfe.

Labuhn, Maurice: Functional analysis of the leukemic evolution in children with Down syndrome utilizing CRISPR-Cas9 genome editing Max-Eder Nachwuchsgruppenprogramm der Deutschen Krebshilfe.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Prof. Dr. Kratz: Editor: Klinische Pädiatrie Vorsitz: AG - Genetische Krebsprädisposition der GPOH Vorsitz: Genetic variation task force (i-BFM) Stellv. GOPH-Vorstand.

Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Philipp Beerbaum

Tel.: 0511/532-6750 • E-Mail: beerbaum.philipp@mh-hannover.de • www.kinderkardiologie.mh-hannover.de

- Keywords: Arterial hypertension, aortic pulse wave velocity, magnetic resonance imaging, echocardiography, computer-fluid-dynamics modelling, aortic stiffness, pulmonary arterial hypertension, vascular biology, sepsis, inflammation, congenital heart defects, congenital cardiovascular surgery, cardiac output, cardiac shunt, gender, developmental biology, right ventricular outflow tract, filtration, infusion, developmental biology, embryology, extra-corporal membrane oxygenation, competence network congenital heart disease

Forschungsprofil

Die Abteilung ist wissenschaftlich in mehreren Feldern aktiv, mit folgenden Hauptthemen:

KARDIOLOGIE

1. Biologie der pulmonalarteriellen Hypertension in Grundlagenforschung und translationaler klinisch-pädiatrischer Forschung (AG Prof. Hansmann)
2. Biologie der embryonalen Herz-Lungen-Entwicklung in Grundlagenforschung (AG Dr. Alexander von Gise)
3. Kardiovaskuläre Bildgebung (inklusive Computer Fluid Dynamics Modelling) bei strukturellen Herzerkrankungen und angeborenen Herzfehlern (AG Prof. Beerbaum, Kooperation Dr. Horke [HTTG])
4. 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)
5. Linksventrikuläre Kinetik mittels spatio-temporalen Tensor Dekomposition eines polyaffinen Bewegungsmodells zur populationspezifischen Analyse der LV-Dynamik (Kooperation Kristin McLeod, Xavier Pennec und Maxime Sermesant, INRIA-Sophia Antipolis, France)
6. Klinische genderspezifische Outcomeforschung im Kompetenznetz Angeborene Herzfehler (AG Dr. Bahar Söylen/ Prof. Beerbaum/PD Dr. Böthig, Kooperationen mit Dr. Horke und PD Dr. Sarikouch [HTTG])
7. Prädiktion des linksatrialen und linksventrikulären "Remodelling" bei Aortenklappenersatz im Kindesalter (AG Lianne M. Geerdink, Prof. Beerbaum)
8. Outcomestudien bei tissue-engineerten aortalen und pulmonalen Homografts bei angeborenen Herzfehlern (AG PD Dr. med. Böthig, Dr. Bahar Söylen; Kooperationen mit Dr. Horke und PD Dr. Sarikouch [HTTG])
9. Indikationsstellung zur und Verlaufuntersuchungen nach kardiochirurgischer Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (AG PD Dr. med. Böthig, Kooperationen mit Dr. Horke und PD Dr. Sarikouch [HTTG])
10. Indikationsstellung zur und Verlaufuntersuchungen nach kardiochirurgischer Rekonstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (AG Dr. Bahar Söylen/PD Dr. Böthig, Kooperationen mit Dr. Horke und PD Dr. Sarikouch [HTTG])
11. Qualitätssicherung in kongenitaler Herzchirurgie und Kinderintensivmedizin: Erfassungsmetrik, Analysestrategien, Methodenentwicklung (AG PD Dr. Böthig, Kooperation Dr. Horke [HTTG])

PÄDIATRISCHE INTENSIVMEDIZIN

1. 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]).
2. Rolle der intraabdominellen Hypertension und es intraabdominellen Kompartmentsyndroms in der pädiatrischen Intensivmedizin (AG Dr. Kaussen, Kooperation Dr. Horke [HTTG], Prof. Beerbaum, Dr. Sasse)
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. Wach-ECMO bei pädiatrischen Herz-/Lungenversagen (AG Dr. Schmidt und Köditz, Kooperationen Dr. Horke[HTTG], Dr. Optenhöfel [HTTG], Dr. Schwerk [PAP])
 5. Entwicklung neuer Methoden der extrakorporalen Membranoxygenierung bei Neugeborenen (AG Dr. Harald Köditz und Dr. Florian Schmidt, Kooperation mit Dr. Horke [HTTG] und Dr. Optenhöfel [HTTG])
 6. 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])

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Galectin-3 und Aldosteron als potentielle Tandem-Biomarker bei Pulmonalarterieller Hypertonie (PAH)

Hintergrund

Mehrere Studien haben eine Assoziation von bestimmten, im Blut zirkulierenden Biomarker mit PAH gezeigt. Diese beinhalten Biomarker für endotheliale Dysfunktion, Gefäß-Läsionen und vaskuläres Remodeling, Myokardschaden, Entzündung und oxidativen Stress. NT-proBNP, Endothelin-1, und Interleukin-6, Interferon- γ , CRP, Serotonin, sowie endotheliale Vorläuferzellen (EPC) und PAH-relevante microRNAs, gehören zu den am besten validierten Markern.

Aldosteron scheint eine wichtige Rolle bei pulmonalvaskulären/kardialen Remodeling und Fibrose zu spielen, basierend auf Ergebnissen in Tiermodellen und kleinen, klinischen Studien bei PAH-Patienten.

Aldosteron aktiviert Signalwege, die die Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) reduzieren, induziert Entzündungsprozesse, Zellproliferation/-migration, Remodeling der extrazellulären Matrix und Fibrose (Herz, Niere). Darüberhinaus war in einer retrospektiven Analyse die pharmakologische Blockade des Mineralocorticoid-Rezeptors (MR), zusätzlich zu einer Antagonisierung des Endothelin 1-Rezeptors, mit einer besseren Prognose bei klinischer PAH assoziiert.

Die molekularen Mechanismen, durch die Aldosteron seine kardiovaskulären Wirkungen ausübt, sind komplex. Neue Studien deuten auf eine wesentliche Rolle für Galectin-3 (Gal-3), einem β -Galactosid-bindenden Lectin, bei Entzündung, Fibrose und Herzinsuffizienz hin - und zwar in Abhängigkeit („downstream“) von Aldosteron. Dementsprechend hat sich Gal-3 als Biomarker für kardiale Fibrose und chronische linksventrikuläre Herzinsuffizienz etabliert. Entsprechend wurde Gal-3 von der US Food and Drug Administration als neuer Biomarker zur additiven Risikostratifizierung bei Herzinsuffizienz zugelassen, und erhielt eine Klasse IIb-Empfehlung in den aktuellen US-amerikanischen klinischen Richtlinien (AHA/ACC).

Allerdings fehlten bislang kombinierte klinische PAH-Studien zur Rolle von Galectin-3 und Aldosteron. In der nun abgeschlossenen, publizierten Studie untersuchten wir im Blutplasma von erwachsenen PAH- Patienten mehrere Protein-Biomarker bei PAH, die bereits mit Gefäßläsionen und kardialer Fibrose assoziiert wurden. Wir identifizierten Galectin-3 und Aldosteron als potentielle Tandem-Biomarker bei Patienten mit idiopathischer PAH (IPAH) oder PAH assoziiert mit Bindegeweberkrankungen (PAH-CTD).

Studiendesign

Insgesamt wurden 57 Patienten, d.h. 41 mit idiopathischer PAH (IPAH) und 16 mit PAH-CTD, sowie 8 alter- und geschlecht-zugeordnete, nicht-familäre, gesunde Kontrollpersonen untersucht. Die Plasma-Konzentrationen von Gal-3, Aldosteron und anderen potentiellen Plasmabiomarkern wurden mit Einzel-ELISA bzw. Multi-Array MSD-Technik gemessen.

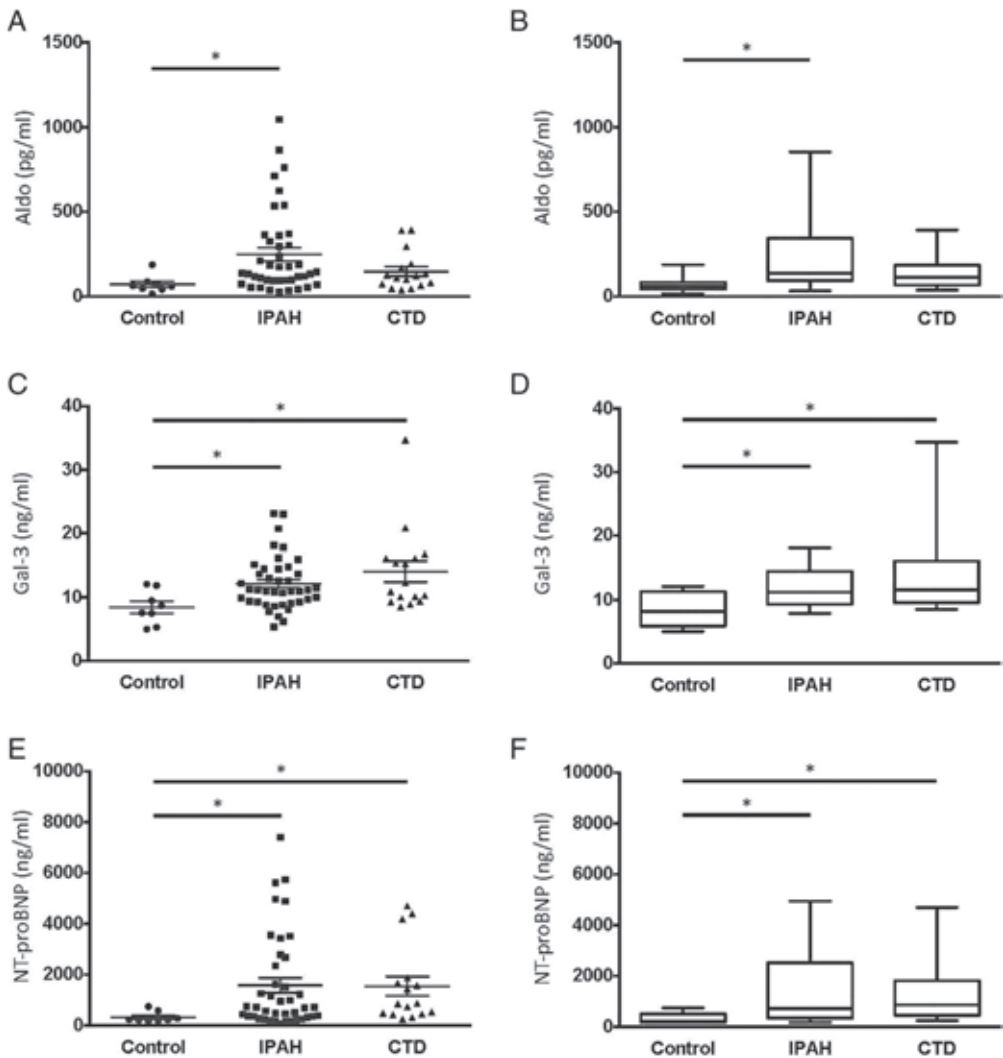


Abb. 1: Galectin-3-, Aldosteron-, und NT-proBNP-Plasmakonzentrationen sind erhöht bei erwachsenen PAH-Patienten vs. Kontrollen. Die Scatter-Plots auf der linken und die Box-and-Whiskers Plots auf der rechten Seite zeigen Daten für Aldosteron- (A, B), Galectin-3- (C, D), und NT-proBNP- (E, F) Plasmakonzentrationen bei Kontrollpersonen (n=8), Patienten mit idiopathischer pulmonalerarterieller Hypertonie (IPAH, n=41), und PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen (CTD; n=16). Die Scatter-Plots zeigen den Mittelwert \pm Standardfehler (mean \pm SEM); die Box-and-Whiskers Plots zeigen den Median mit der interquartilen Spannweite \pm 10-90 Perzentile. *p<0.05, **p<0.01. Aus: Heart 2016; 102:390-396. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308365.

Ergebnisse

Gal-3 war erhöht im Plasma von Patienten mit IPAH ($12.2 \pm 0.6 \text{ ng/ml}$; $p < 0.05$) und in solchen mit PAH-CTD ($14.1 \pm 1.6 \text{ ng/ml}$; $p < 0.05$) vs. Kontrolle ($8.5 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$), während Aldosteron signifikant nur in IPAH-Plasma erhöht war ($248.5 \pm 38.8 \text{ pg/ml}$ vs. Kontrolle $71.9 \pm 18.2 \text{ pg/ml}$; $p < 0.05$; Abb. 1). Aldosteron, Gal-3, und NT-proBNP-Plasmakonzentrationen waren erhöht in PAH WHO funktionelle Klasse II-III vs. PAH funktionelle Klasse I oder Kontrollen (Abb. 2).

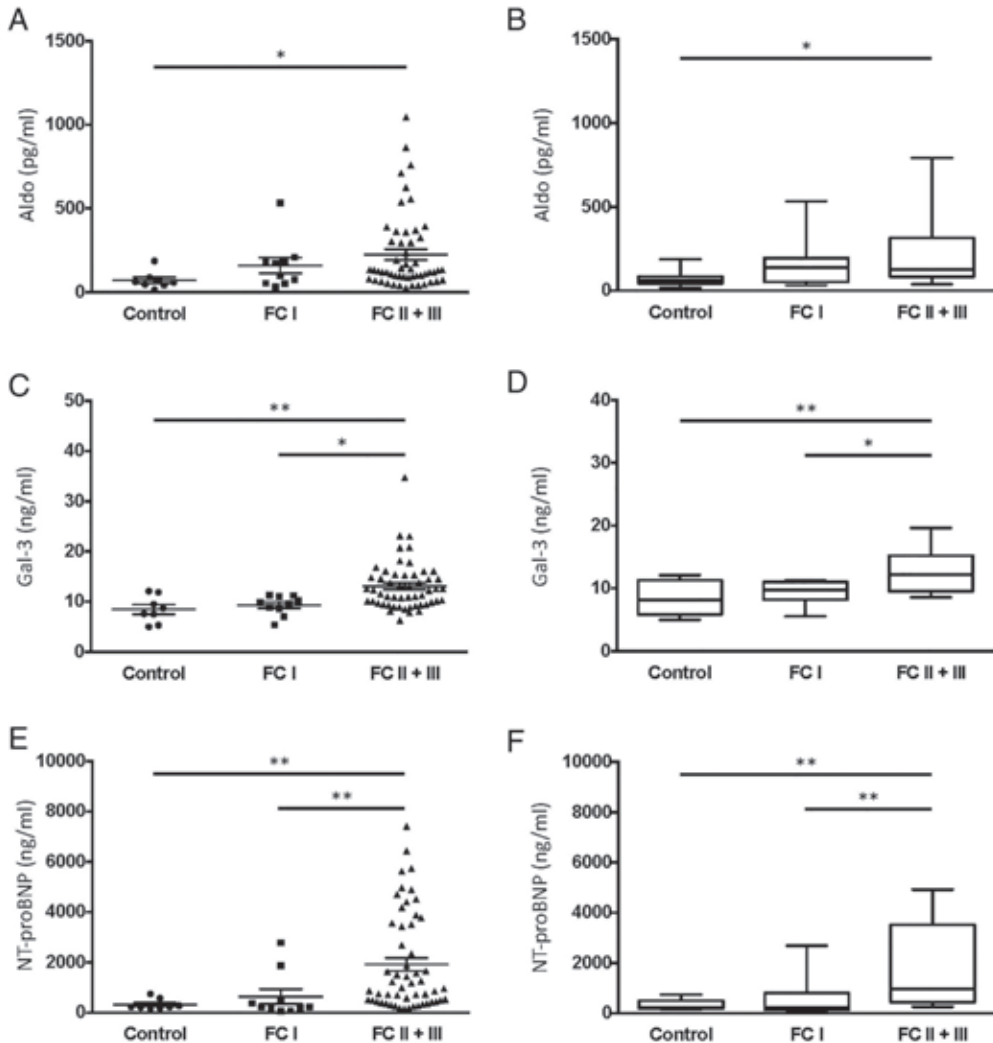


Abb. 2: Galectin-3-, Aldosteron-, und NT-proBNP-Plasmakonzentrationen steigen mit der Erkrankungsschwere der PAH. Die Scatter Plots auf der linken und die Box-and-Whiskers Plots auf der rechten Seite zeigen Daten für Aldosteron- (A, B), Galectin-3- (C, D), und NT-proBNP- (E, F) Plasmakonzentrationen, stratifiziert nach funktioneller Klasse (FC) der Weltgesundheitsbehörde (World Health Organisation, WHO). Die Scatter Plots zeigen den Mittelwert \pm Standardfehler (mean \pm SEM). Die Box-and-Whiskers Plots zeigen den Median mit der interquartilen Spannweite \pm 10-90 Perzentile. Kontrolle, n=8; FC I, n=10; FC II+III, n=53. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. Aus: Heart 2016; 102:390-396. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308365.

Der Gefäßläsionsmarker Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1) war erhöht bei IPAH und PAH-CTD vs. Kontrollen ($559.5 \pm 18.2 \text{ pg/ml}$ und $734.1 \pm 59.4 \text{ pg/ml}$ vs. Kontrolle $394.8 \pm 39.3 \text{ pg/ml}$, $p < 0.05$ bzw. $p < 0.0001$), wohingegen Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1) and das pro-inflammatorische, anti-angiogenetische Interleukin 12 (IL-12) ausschliesslich bei PAH-CTD ($879.5 \pm 110.0 \text{ pg/ml}$ und $391.2 \pm 70.3 \text{ pg/ml}$ vs. Kontrollen $489.8 \pm 44.6 \text{ pg/ml}$, $p < 0.01$ bzw. $102.1 \pm 15.2 \text{ pg/ml}$, $p < 0.01$) erhöht waren (Abb. 3).

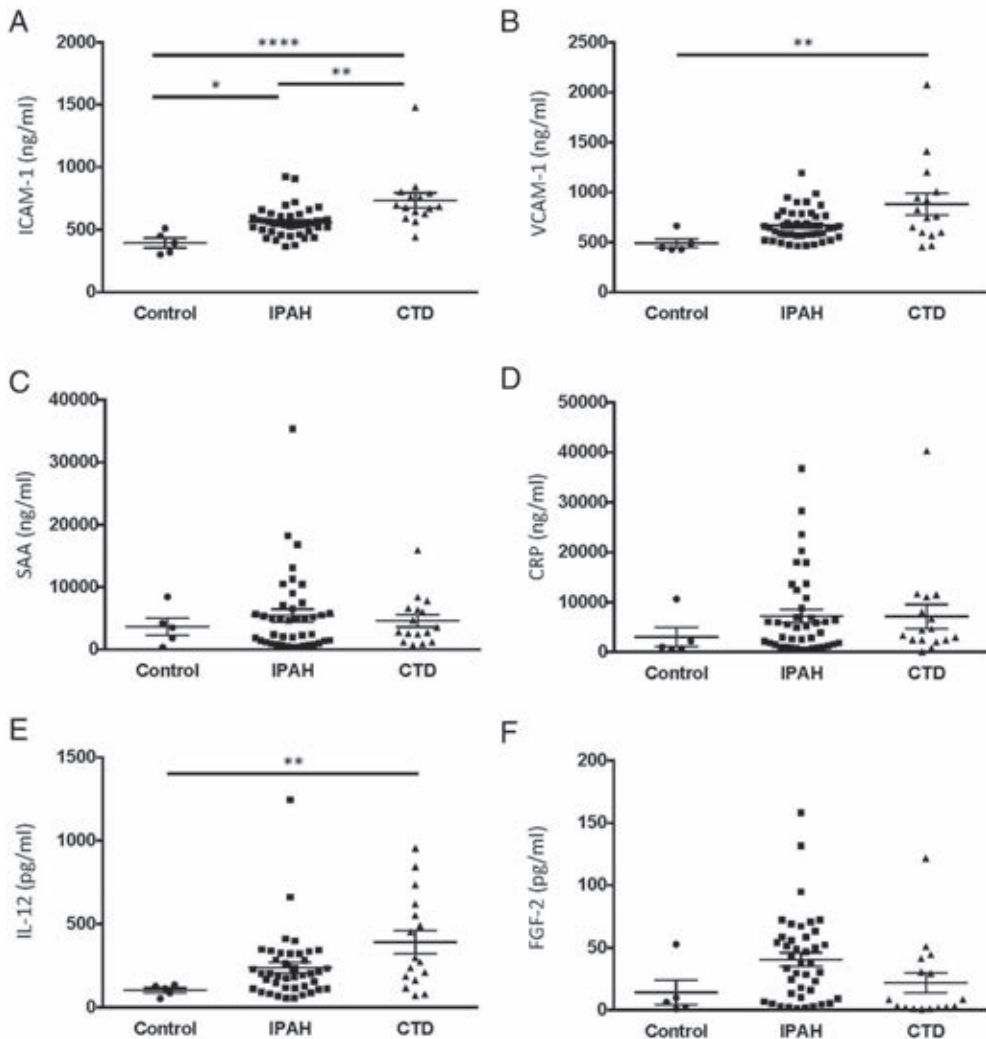


Abb. 3: Ausgewählte potentielle Biomarker-Plasmakonzentrationen bei PAH-Patienten. Die Scatter Plots zeigen Daten für ICAM-1 (A), VCAM-1 (B), SAA (C), CRP (D), IL-12 (E), und FGF-2 (E) Plasmakonzentrationen in Kontrollpersonen (n=5), Patienten mit idiopathischer pulmonalerarterieller Hypertonie (IPAH, n=41), und solchen mit PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen (CTD; n=16). Mittelwert \pm Standardfehler (mean \pm SEM); * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, **** $p < 0.0001$. Aus: Heart 2016; 102:390-396. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308365.

Schlussfolgerung

Abnormal hohe Aldosteron- und Galectin-3-Blutplasmakonzentrationen bei PAH-Patienten und deren Korrelation mit der funktionellen Klasse zeigen an, dass der Aldo-Gal-3-Signalweg bei der Pathogenese von IPAH und PAH-CTD eine Rolle spielt. Diese Biomarker könnten in Kombination geeignet sein, den funktionellen Status und ggf. die Progression der Erkrankung "PAH" anzuzeigen.

Was bringt diese Studie an neuen Informationen?

Diese klinische Studie zeigt erstmals, dass die Achse Aldosteron-Galectin-3 relevant ist bei pulmonalarterieller Hypertonie (PAH), indem demonstriert wird, dass beide Marker mit der Erkrankungsschwere der PAH assoziiert sind.

Wie könnten die Ergebnisse die klinische Praxis beeinflussen ?

Galectin-3 ist ein bereits etablierter Biomarker für kardiale Fibrose und chronische Linksherzinsuffizienz. Unsere Arbeit zeigt eine neue Anwendungsmöglichkeit für Aldosterone/Galectin-3 als neue Tandembiomarker für klinische PAH auf.

■ Projektleitung: Hansmann, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Murthy, Shashi PhD (Northeastern University), Illig, Thomas (Prof. Dr.), Bauersachs, Johann (Prof. Dr.); Förderung: Kinderherzen e.V. (W-H-001-2014 an G.H.), Stiftung KInderHerz e.V. (2511-6-13-011 an G.H.), PostDoc-Forschungsstipendium der European Section of the Aldosterone Council (ESAC) an Dr. Laurent Calvier

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Characterization of YAP1, the nuclear target of Hippo signaling, as new Regulator of nuclear-encoded mitochondrial gene expression an metabolism in cardiomyocytes

■ Projektleitung: von Gise, Alexander, (Dr); Kooperationspartner: Pu, William T, (Prof) Department of Cardiology, Boston Children's, USA; Förderung: DGPK

Evaluation der Ultraschalldiagnostik zur Bestimmung des Herzzeitvolumens und Shunts bei herzkranken Kindern

■ Projektleitung: Böhne, Martin (Dr.med.); Kooperationspartner: Bertram, Harald (PD Dr.med.)Päd.Kard.u.Intensivmed./MHH;Beerbaum, Philipp (Prof. Dr. med.),Päd.Kard.u.Intensivmedizin/MHH; Horke, Alexander (Dr. med.)HTTG/MHH; Sumpelmann, Robert (Prof. Dr. med.) Anästhesie/MHH.; Förderung: DGPK

Entwicklung eines prädiktiven Modells für das Auftreten von SIRS/Sepsis auf der Intensivstation

■ Projektleitung: Sasse, Michael (Dr. med.); Kooperationspartner: Jack, Thomas (Dr. med.), Päd. Kard. u. Intensivmed./MHH; Böhne, Martin (Dr. med.) Päd. Kard. u. Intensivmed./MHH, Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung: Studienzentrum Hannover.; Förderung: Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung

ped-AKS-Projekt: Evaluation und Validierung der dynamischen Gewebep erfusionsmessung als non-invasives Instrument zur Abschätzung der Mikrozirkulation bei kritisch kranken Kindern

■ Projektleitung: Kausen, Torsten (Dr.); Kooperationspartner: Köditz, Harald (Dr. med.) Päd. Kard. u. Intensivmed./MH; Böhne, Martin (Dr. med.) Päd. Kard. u. Intensivmed./MHH.; Förderung: Programm Junge Akademie, MHH

pedAKS-Projekt: Prospektive Beobachtungsstudie zur Optimierung der Diagnostik eines pathologisch erhöhten intra-abdominellen (IAD) bei kritisch kranken Kindern und Jugendlichen

■ Projektleitung: Kausen, Torsten (Dr. med.); Kooperationspartner: Beerbaum, Philipp (Prof. Dr. med.) Päd. Kard. u. Intensivmed./MHH; Sasse, Michael (Dr. med.) Päd. Kard. u. Intensivmed./MHH, Horke, Alexander (Dr. med.) HTTG/MHH; Förderung: Programm Junge Akademie, MHH

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. med.); Kooperationspartner: Horke, Alexander (Dr.) HTTG/MHH, Köditz, Harald (Dr. med.) Päd. Kard. u. Intensivmed./MHH.; Förderung: Programm Junge Akademie, MHH

pedAKS-Projekt: Einfluss von IAH und AKS auf das Outcome nach Organ-Transplantationen-Entwicklung und Evaluation risiko-minimierender Diagnostik- und Interventions-Algorithmen

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr. med.); Kooperationspartner: Jack, Thomas (Dr. med.) Päd. Kard. u. Intensivmed./MHH; Böhne, Martin (Dr. med.) Päd. Kard. u. Intensivmed./MHH.; Förderung: Programm Junge Akademie, MHH

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. med.); Kooperationspartner: Böhlig, Dietmar (PD Dr.) Päd. Kard. u. Intensivmed./HTTG MHH; Dennhard, Niels (Dr.)Anästhesie/MHH; Kübler, Joachim (Dr.)Kinderchirurgie/MHH; Zöller, Christoph (Dr.) Kinderchirurgie/MHH.; Förderung: Programm Junge Akademie, MHH

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. med.) Päd. Kard. u. Intensivmed./MHH; Jack, Thomas (Dr. med.) Päd. Kard. u. Intensivmed./MHH; Horke, Alexander (Dr. med.) HTTG/MHH; Förderung: Programm Junge Akademie, MHH

pedAKS-Projekt: Evaluation und Identifikation von Biomarkern zur Früherkennung okkultter Ischämie- und/oder Reperfusionssyndrome bei kritisch kranken Kindern

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr. med.); Kooperationspartner: Thum, Thomas (Prof. Dr.)IFB-Tx/MHH; Beerbaum, Philipp (Prof. Dr. med.) Päd. Kard. u.Intensivmed./MHH; Sasse, Michael (Dr. med.) Päd. Kard. u. Intensivmed./MHH; Förderung: Programm Junge Akademie, MHH

pedAKS-Projekt: Einfluss eines erhöhten intra-abdominellen Druckes auf die Hämodynamik und linksventrikuläre Kontraktilität kritisch kranker Kinder und Jugendlicher

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr. med.); Kooperationspartner: Beerbaum, Philipp (Prof. Dr. med.) Päd. Kard. u. Intensivmed./MHH; Böhne, Martin (Dr. med.) Päd. Kard. u. Intensivmed./MHH; Förderung: Programm Junge Akademie, MHH

Wertigkeit des intra-abdominellen Druckes als Prognose-Parameter des kurz- und mittelfristigen Outcomes nach operativem Verschluss angeborener Bauchwanddefekte

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr. med.); Kooperationspartner: Bohnhorst, Bettina (Prof. Dr. med.)Päd.Pneumologie MHH; Böhne, Carolin (Dr. med.)Päd. Pneumologie MHH; Kübler, Joachim (Dr. med.) Kinderchirurgie/MHH

Follow-up Studie zur Epidemiologie, Wahrnehmung und Therapie von IAH und AKS unter neonatologischen und päd. Intensivisten in D-A-CH

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr. med.); Kooperationspartner: Sasse, Michael (Dr. med.) Päd. Kard. u. Intensivmed./MHH; Schachtrupp, Alexander (Prof. Dr. med.) RWTH Aachen; Förderung: Programm Junge Akademie, MHH, private Spende (TK)

IROA.-Projekt (International Registry of Open Abdomen): Multizentrische Erhebung zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie des offenen Abdomens (Pädiatrische Subgruppe)

■ Projektleitung: Coccolino, Federico (Dr.) Bergamo (Italien); Kooperationspartner: Kaussen, Torsten (Dr. med.) Päd. Kard. u. Intensivmed./MHH; Ansaloni, Luca (Dr.) Bergamo (Italien)

ESPED-Projekt (Erhebungsstelle für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland): Surveillance-Studie zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie von Abdominellen Kompartmentsyndromen bei kritisch kranken Kindern und Jugendlichen in Deutschland

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr. med.); Sasse, Michael (Dr. med.); Kooperationspartner: ESPED-AG des klinischen Studiencenters der Universität Düsseldorf, von Kries Rüdiger (Prof. Dr.) LMU München

DFG KFO 311 "(Prä-)terminales Herz- und Lungenversagen: Mechanische Entlastung und Reparatur" (HA 4348/6-1); Teilprojekt 06 "Ex-vivo Gentherapie der pulmonalarteriellen Hypertonie mittels therapeutisch funktionalisierter iPS Zell-abgeleiteter Endothelzellen nach Präkonditionierung im ex-vivo lung perfusion System ((EVL))

■ Projektleitung: Hansmann, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Martin, Ulrich (Prof. Dr.) HTTG/MHH; Wiegmann, Bettina (Dr.) HTTG/MHH.; Förderung: DFG

DFG (HA 4384/2-1; "PPARgamma-Regulation bei Pulmonalvaskulären Erkrankungen - Vorteilhafte Wirkung auf pulmonalarterielle glatte Muskelzellen und endotheliale Vorläuferzellen"

■ Projektleitung: Hansmann, Georg (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Aufbau eines interdisziplinären Zentrums für Pulmonale Hypertonie

■ Projektleitung: Hansmann, Georg (Prof. Dr.); Förderung: Stiftung KinderHerz

(W-H-001/2014) "Biomarkeranalysen in Blutplasma und Gewebe von Patienten mit Pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) / angeborenen Herzfehlern und im Tiermodell für angioobliterative PAH mit Rechtsherzversagen"

■ Projektleitung: Hansmann, Georg (Prof. Dr.); Förderung: Kinderherzen e.V.

A novel Aldosterone-Galectin3-axis in pulmonary vascular disease and right heart failure

■ Projektleitung: Hansmann, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Calvier, Laurent, PhD (PostDoc); Förderung: European Section of the Aldosterone Council, ESAC

Towards Improved Timing of Aortic Valve Replacement: A Paediatric Left Heart Remodelling Study

■ Projektleitung: Geerdink, Lianne Mareille; Kooperationspartner: Beerbaum, Philipp (Prof. Dr. med.) Päd. Kard. u. Intensivmed./MHH, Horke, Alexander (Dr. med.) HTTG/MHH; Sarikouch, Samir (PD Dr. med.) HTTG/MHH; Böthig, Dietmar (PD Dr. med.) PAK/HTTG/MHH; Thum, Thomas (Prof. Dr. med., Kardiologie/Angiologie/MHH); Förderung: Programm Junge Akademie, MHH

Originalpublikationen

Apitz C, Hansmann G, Schranz D Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart 2016;102(Suppl 2):ii23-9

Bobylev D, Sarikouch S, Meschenmoser L, Hohmann D, Beerbaum P, Horke A Uncommon Case of Intrapericardial Nontyphoidal

Salmonella Infection in a Preterm Baby Presenting As a Cardiac Tumor. Ann Thorac Surg 2016;101(4):1577-1580

Boehne M, Baustert M, Paetzel V, Boethig D, Köditz H, Dennhardt N, Beerbaum P, Bertram H Feasibility and Accuracy of Cardiac Right-to-Left-Shunt Detection in Children by New Transpulmonary Ultrasound Dilution Method. Pediatr Cardiol 2017;38(1):135-148

- Boehne M, Sasse M, Karch A, Dziuba F, Horke A, Kaussen T, Mikolajczyk R, Beerbaum P, Jack T Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: Incidence, risk factors, and clinical outcome. *J Card Surg* 2017;32(2):116-125
- Calvier L, Legchenko E, Grimm L, Sallmon H, Hatch A, Plouffe BD, Schroeder C, Bauersachs J, Murthy SK, Hansmann G Galectin-3 and aldosterone as potential tandem biomarkers in pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2016;102(5):390-396
- Dennhardt N, Beck C, Huber D, Sander B, Boehne M, Boethig D, Leffler A, Sumpelmann R Optimized preoperative fasting times decrease ketone body concentration and stabilize mean arterial blood pressure during induction of anesthesia in children younger than 36 months: a prospective observational cohort study. *Paediatr Anaesth* 2016;26(8):838-843
- Geerdink LM, du Marchie Sarvaas GJ, Kuipers IM, Helbing WA, Delhaas T, Ter Heide H, Rozendaal L, de Korte CL, Singh SK, Ebels T, Hazekamp MG, Haas F, Bogers AJ, Kapusta L Surgical outcome in pediatric patients with Ebstein's anomaly: A multicenter, long-term study. *Congenit Heart Dis* 2017;12(1):32-39
- Haarbrandt B, Jack T, Marschollek M Automated Transformation of openEHR Data Instances to OWL. *Stud Health Technol Inform* 2016;223:63-70
- Haas NA, Happel CM, Soetemann DB, Hanslik A, Moysich A, Kececioglu D, Laser KT Optimal septum alignment of the Figulla Flex occluder to the atrial septum in patients with secundum atrial septal defects. *EuroIntervention* 2016;11(10):1153-1160
- Haas NA, Kock L, Bertram H, Boekenkamp R, De Wolf D, Ditkivskyy I, Freund MW, Gewillig M, Happel CM, Herberg U, Karthasayan E, Kozlik-Feldmann R, Kretschmar O, Kuzmenko Y, Milanese O, Mueller G, Pongiglione G, Schubert S, Tarusinov G, Kampmann C Interventional VSD-Closure with the Nit-Occlud(R) Le VSD-Coil in 110 Patients: Early and Midterm Results of the EUREVECO-Registry. *Pediatr Cardiol* 2017;38(2):215-227
- Haas NA, Soetemann DB, Ates I, Baspinar O, Ditkivskyy I, Duke C, Godart F, Lorber A, Oliveira E, Onorato E, Pac F, Promphan W, Riede FT, Roymanee S, Sabiniewicz R, Shebani SO, Sievert H, Tin D, Happel CM Closure of Secundum Atrial Septal Defects by Using the Occlutech Occluder Devices in More Than 1300 Patients: The IRFACODE Project: A Retrospective Case Series. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;88(4):571-581
- Hansmann G, Apitz C Treatment of children with pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl 2):ii67-85
- Hansmann G, Apitz C, Abdul-Khalig H, Alastalo TP, Beerbaum P, Bonnet D, Dubowy KO, Gorenflo M, Hager A, Hilgendorff A, Kaestner M, Koestenberger M, Koskenvuo JW, Kozlik-Feldmann R, Kuehne T, Lammers AE, Latus H, Michel-Behnke I, Miera O, Moledina S, Muthurangu V, Pattathu J, Schranz D, Warnecke G, Zartner P Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl 2):ii86-100
- Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, Hansmann G Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl 2):ii49-56
- Kaestner M, Schranz D, Warnecke G, Apitz C, Hansmann G, Miera O Pulmonary hypertension in the intensive care unit. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl 2):ii57-66
- Koestenberger M, Apitz C, Abdul-Khalig H, Hansmann G Transthoracic echocardiography for the evaluation of children and adolescents with suspected or confirmed pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl 2):ii14-22
- Koestenberger M, Avian A, Grangl G, Burmas A, Kurath-Koller S, Hansmann G Right ventricular outflow tract velocity time integral (RVOT VTI) and tricuspid regurgitation velocity/RVOT VTI ratio in pediatric pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2016;212:274-276
- Kozlik-Feldmann R, Hansmann G, Bonnet D, Schranz D, Apitz C, Michel-Behnke I Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl 2):ii42-8
- Lammers AE, Apitz C, Zartner P, Hager A, Dubowy KO, Hansmann G Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/paediatric pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl 2):ii1-13
- Latus H, Kuehne T, Beerbaum P, Apitz C, Hansmann G, Muthurangu V, Moledina S Cardiac MR and CT imaging in children with suspected or confirmed pulmonary hypertension/pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl 2):ii30-5
- Lehner A, Ulrich S, Happel CM, Fischer M, Kantzis M, Schulze-Neick I, Haas NA Closure of very large PDA with pulmonary hypertension: Initial clinical case-series with the new Occlutech(R) PDA occluder. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;DOI: 10.1002/ccd.26856

Neumann A, Sarikouch S, Bobylev D, Meschenmoser L, Breymann T, Westhoff-Bleck M, Scheid M, Tzanavaros I, Bertram H, Beerbaum P, Haverich A, Boethig D, Horke A Long-term results after repair of anomalous origin of left coronary artery from the pulmonary artery: Takeuchi repair versus coronary transfer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;DOI: 10.1093/ejcts/ezw268

Pattathu J, Gorenflo M, Hilgendorff A, Koskenvuo JW, Apitz C, Hansmann G, Alastalo TP Genetic testing and blood biomarkers in paediatric pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl 2):ii36-41

Sarikouch S, Horke A, Tudorache I, Beerbaum P, Westhoff-Bleck M, Boethig D, Repin O, Maniuc L, Ciubotaru A, Haverich A, Cebotari S Decellularized fresh homografts for pulmonary valve replacement: a decade of clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50(2):281-290

Schmidt F, Kuebler J, Ganter M, Jack T, Meschenmoser L, Sasse M, Boehne M, Bertram H, Beerbaum P, Koeditz H Minimal invasive lung support via umbilical vein with a double-lumen cannula in a neonatal lamb model: a proof of principle. *Pediatr Surg Int* 2016;32(1):75-82

Schmidt F, Schwerk N, Vogel-Claussen J, Brinkmann E, Koeditz H, Jack T, Sasse M, Bertram H, Horke A, Beerbaum P, Warnecke G, Hansmann G Bilateral Lung Transplantation and Post-op VA-ECMO: A Novel Approach for Children with End-Stage Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). *Thorac Cardiovasc Surg* 2016;64:OP70

Shang Q, Sarikouch S, Patel S, Schuster A, Steinmetz M, Ou P, Danford DA, Beerbaum P, Kutty S Assessment of ventriculo-vascular properties in repaired coarctation using cardiac magnetic resonance-derived aortic, left atrial and left ventricular strain. *Eur Radiol* 2017;27(1):167-177

Stevens SM, Gise Av, VanDusen N, Zhou B, Pu WT Epicardium is required for cardiac seeding by yolk sac macrophages, precursors of resident macrophages of the adult heart. *Dev Biol* 2016;413(2):153-159

Tudorache I, Horke A, Cebotari S, Sarikouch S, Boethig D, Breymann T, Beerbaum P, Bertram H, Westhoff-Bleck M, Theodoridis K, Bobylev D, Cheptanaru E, Ciubotaru A, Haverich A Decellularized aortic homografts for aortic valve and aorta ascendens replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50(1):89-97

Wert AF, Köditz H, Schwerk N Progrediente Belastungsdyspnoe in der Adoleszenz - nicht immer Asthma. *Monatsschr Kinderheilkd* 2016;164(9):799-804

Übersichtsarbeiten

Koestenberger M, Friedberg MK, Nestaas E, Michel-Behnke I, Hansmann G Transthoracic echocardiography in the evaluation of pediatric pulmonary hypertension and ventricular dysfunction. *Pulm Circ* 2016;6(1):15-29

Abstracts

2016 wurden 29 Abstracts publiziert.

Stipendien

Kaussen, Torsten (Dr. med.): Programm Junge Akademie der MHH (Laufzeit 2014-2018).

Geerdink, Lianne Mareille: Nachwuchsprogramm Clinical Scientist Junge Akademie MHH (Laufzeit 2016 - 2019).

Calvier, Laurent, PhD: PostDoc Forschungsstipendium, ESAC

Legchenko; Ekaterina: Doktorandin im phd-Programm "Molecular Medicine" des Hannover Biomedical Research School (HBRS).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kaussen, Torsten (Dr. med): Ambassador der World Society of the Abdominal Compartment Syndrome (WSACS) Mitglied des pädiatrischen Guideline-Sub-Komitees der WSACS Editorial Board Member (Journal of Peritoneum).

Böhne, Martin (Dr. med.): Reviewer für Anesthesiology, American Journal of Perinatology, Springer Plus. Mitglied der nationalen Arbeitsgruppe "Arbeitskreis Kinder-Intensivmedizin (AKKI) der DGPK. Studienbeauftragter für AKKI-Studien an der MHH.

Beerbaum, 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.): 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 Komites 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.

Schmidt, Florian (Dr.): Studienkoordinator an der MHH der deutschlandweiten Registerstudie "MKKE - Myokarditis im Kindesalter" des Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler e.V..

Geerdink, Lianne: Mitglied Association for European Paediatric & Neonatal Cardiology(AEPC) - Working Group "Imaging" & "Intensive Care Medicine", Mitglied European Society for Paediatric & Neonatal Intensive Care Medicine - Working Group "Haemodynamics", PhD-Student Radboud University Medical Center, Niederlande (Projekttitle "Ebstein's anomaly from birth to adolescence", Betreuer: Prof. Livia Kapusta, Prof. Chris L. de Korte).

Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen

■ Direktor: Prof. Dr. Dieter Haffner

Tel.: 0511/532-3213 • E-Mail: haffner.dieter@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/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

Neurologische Komplikationen im Rahmen eines hämolytisch-urämischen Syndroms und neuropsychologische Entwicklung nach Nierentransplantation im Kindesalter

Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) ist definiert durch die Trias Hämolyse, Thrombopenie und Urämie. Ursächlich ist im Kindesalter meist eine Infektion mit entero-hämorrhagischen *Escherichia coli* (EHEC) Stämmen, die zunächst zu einer hämorrhagischen Colitis führt und dann zum Nierenversagen. Bei ca 25% kommt es zu Beteiligung des ZNS, einerseits auf dem Boden der Urämie, andererseits durch Mikroangiopathie und inflammatorische Prozesse. Es wurden Untersuchungen zur genauen Charakterisierung der ZNS Beteiligung, der Pathogenese sowie Therapieoptionen durchgeführt.

In einer Analyse von 50 Kindern und Jugendlichen, die an der Universitätskinderklinik Hamburg und der MHH wegen eines typischen HUS behandelt wurden, konnten wir zeigen, dass 28% im Rahmen der akuten Erkrankung eine neurologische Symptomatik aufwiesen. Auffällige EEG fanden sich bei der Mehrzahl der Kinder mit neurologischer Symptomatik, aber auch bei der Hälfte der Kinder ohne klinisch auffälligen neurologischen Befund, so dass auch bei diesen von einer ZNS Affektion auszugehen ist. Eine neuropsychologische Nachuntersuchung 6 Monate nach der akuten Erkrankung zeigte einen niedrigeren IQ bei den Kindern, die eine neurologische Symptomatik aufwiesen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass im Rahmen eines HUS eine ZNS Affektion häufiger ist als aufgrund einer offensichtlichen klinischen Symptomatik vermutet wird. Die Patienten benötigen nach der Erkrankung eine sorgfältige Untersuchung zur Erkennung von Defiziten und Förderung.

Während die ZNS Beteiligung im Rahmen einer Urämie oder auch ein Marklageröden reversibel sein können, wie wir aufgrund von Schädel MRT Verläufen bei Kindern mit HUS postulierten, führt eine Mikroangiopathie am Gehirn zu dauerhaften Beeinträchtigungen. Wir behandelten in einer unkontrollierten Studie 11 Patienten mit typischem HUS, die im Verlauf der Erkrankung neurologische Symptome entwickelten, mit dem C5-Komplement Inaktivator Eculizumab. Die Therapie erfolgte auf dem Boden eines individuellen Heilversuchs. Die Patienten mit einem medianen Alter von 22 (11-175) Monaten mit EHEC-positivem HUS, die cerebrale Anfälle und eine schwere Bewusstseinsstörung (Stupor oder

Koma) zeigten, erhielten 1 Gabe (n=6), 2 Gaben (n=3) oder 6 Gaben (n=2). Schädel MRT wurden bei 10 Patienten durchgeführt und zeigten pathologische Befunde bei 8. Ein Patient entwickelte im Rahmen des HUS eine schwere kardiale Beteiligung und verstarb nach 8 Tagen, zwei weitere Patienten mussten aufgrund wiederholter cerebraler Anfälle maschinell beatmet werden. Sie zeigten zum Zeitpunkt der Entlassung noch eine deutliche neurologische Beeinträchtigung. Bei den anderen 8 Patienten traten nach der ersten Gabe von Eculizumab keine weiteren cerebralen Anfälle auf. Im Vergleich zu historischen Kontrollen scheint bei Kindern mit typischem HUS und ZNS Beteiligung der C5-Komplement Inaktivator Eculizumab den neurologischen Verlauf zu verbessern, während eine späte Gabe bei fortgeschrittener Erkrankung möglicherweise keinen wesentlichen Vorteil für den Patienten bringt. Ob eine frühzeitige, prophylaktische Gabe von Eculizumab bei allen Patienten mit typischem HUS grundsätzlich neurologische Komplikationen verhindern könnte, soll weiter untersucht werden.

Die Nierenersatzbehandlung ist heute auch im Kindesalter Standardtherapie für eine Mehrzahl von Kindern mit schwerer angeborener chronischer Nierenerkrankung (CKD). Mittels Dialyse kann die Wartezeit bis zu einer Transplantation überbrückt werden, die in der Regel aufgrund der anatomischen Verhältnisse erst ab dem Alter von 12 Monaten durchgeführt wird. Der neurocognitive Langzeitverlauf und der Einfluss einer frühen Transplantation auf den Verlauf wurde an einer Kohorte von 15 Kindern untersucht. Die 15 Patienten mit isolierter CKD Grad 3-5 erhielten im mittleren Alter von $2,8 \pm 1,3$ Jahren ein Nierentransplantat. Während bei 6/15 die Nierentransplantation präemptiv durchgeführt werden konnte, mussten 9/15 für eine mittlere Dauer von $11,1 \pm 8,6$ Monaten vor der Transplantation dialysiert werden. Die Patienten wurden neurologisch, neuromotorisch und testpsychologisch im Alter von $8,3 \pm 1,4$ Jahren nachuntersucht. Neuromotorische Auffälligkeiten zeigten sich bei 8 Patienten. Für die Kohorte fand sich im HAWIK III ein im Vergleich zum Normwert leicht reduzierter Gesamt IQ von $93,5 \pm 11,4$ ($p=0,05$) aufgrund eines signifikant reduzierten Handlungs IQ von $89,1 \pm 11,3$ ($p<0,01$). Bei 3 der Patienten war der Gesamt IQ klinisch relevant reduziert (<85). Die detaillierte Analyse zeigte zusätzlich einen Zusammenhang zwischen Handlungs IQ und neuromotorischer Funktion. Während der Handlungs IQ für die Kinder mit neuromotorischen Auffälligkeiten mit $83,8 \pm 10,2$ bestimmt wurde, erreichten die Kinder ohne neuromotorische Auffälligkeiten einen mittleren Gesamt IQ von $96,2 \pm 9,0$ ($p=0,04$). Die Zeit an Dialyse war invers korreliert zum Verbal IQ, für den Gesamt IQ fand sich ein ähnlicher Trend (Abbildung1). Die Untersuchung bestätigte, dass Kinder mit einer schweren congenitalen CKD bezüglich ihrer neurocognitiven Entwicklung von einer frühen, möglichst präemptiven Nierentransplantation profitieren.

Im Rahmen des vom BMFT geförderten Projekts IFB-Tx CORE-4 ‚Lebenschancen von Kindern nach Organtransplantation‘ wird prospektiv der Einfluss einer Organtransplantation auf die neurologische und psychologische Entwicklung sowie die Lebensqualität von Kindern untersucht (<http://www.ifb-tx.de/forschung/core/core-4-vollprojekt/>). Die Rekrutierung der Patienten wurde 2016 erfolgreich abgeschlossen. Insgesamt konnten 133 Patienten (Nierentransplantation n=40, Lebertransplantation n=64, Lungentransplantation n=29) eingeschlossen werden. Die Patienten werden wenn möglich vor der Transplantation erstmals untersucht und anschließend über 1 Jahr beobachtet. Erste Ergebnisse der Studie sollen in 2017 publiziert werden.

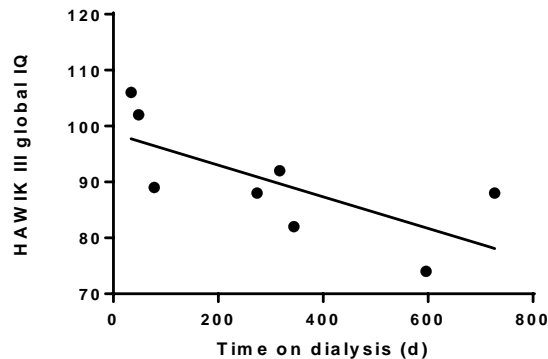


Abb. 1:

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr. med.); Kooperationspartner: Wulff, Wolfgang (Dr. phil.), Müller, Carsten (Dr. med.); Förderung: BMFT

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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)

Allo-EBT: Safety evaluation of allogeneic HLA-matched EBV-specific T cells (EBV-CTLs) in children and adults with relapsed or refractory EBV-associated post-transplant malignancies (PTLD and soft tissue tumors)

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.), Mynarek, Martin (Dr. med.); Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Mutschler, Frauke (Dr. med.), Goldschmidt, Imeke (Dr. med.), Bockisch, Sonja-Stephanie (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

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

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: Astellas Pharma

Lipid Zusammensetzung, Lipid-raft-associated Proteine und Enzyme Trafficking bei M. Fabry

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Naim Hassan (Prof. Dr. rer. nat.); Physiologische Chemie, Tierärztliche Hochschule Hannover), Chimenti C. (Rom); Förderung: Shire, Gesellschaft der Freunde der MHH

Lipid Zusammensetzung, Lipid-raft-associated Proteine und Enzyme Trafficking bei M. Niemann-Pick Typ C

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.); Shammas, Hadeel; Kooperationspartner: Naim, Hassan (Prof. Dr. rer. nat.); Physiologische Chemie, Tierärztliche Hochschule Hannover); Förderung: DAAD

MODUS: Modulares Schulungsprogramm bei Kindern mit chronischen Erkrankungen - Teilprojekt angeborene Stoffwechselerkrankungen

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med), Meyer, Uta; Kooperationspartner: Lange, Karin (Prof. Dr. med.), Ernst, Gundula (Dr. med.); Förderung: Bundesministerium für Gesundheit

Regulation des Energiestoffwechsels über Sirtuine bei Hypoxie im HUVEC-Modell

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med); Sandvoß, Mareike; Kooperationspartner: Von Versen-Höyneck, F. (PD Dr. med., Gynäkologie, MHH); Förderung: strucmed Programm

Ernährungsphysiologische Untersuchungen bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.); Potthast, Arne, Meyer, Uta

Regulation des Energiestoffwechsel unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen: Rolle der Sirtuine

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.); 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 ¹³C]- Acetate

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.); Mayorandan Sebene; Förderung: Cytonet GmbH

Behandlung der maternalen Phenylketonurie in Deutschland - 2000-2013

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.)

Einfluss der ketogenen Diät auf Sirtuine

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.); Dabke, Partha (MD); Förderung: Dr. Schär Medical Nutrition

Einfluss einer Wachstumshormontherapie auf die Körperproportionen bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz

■ Projektleitung: Franke, Doris (Dr. med.), Živičnjak, Miroslav (Ph.D.)

Einfluss einer Wachstumshormontherapie auf das Längenwachstum und Körperproportionen bei Kindern mit hereditärer hypophosphatämischer Rachitis (XLHR), (www.ClinicalTrials.gov; Identifier: NCT00473187)

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.med.); Živičnjak, 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 (M. Sc.); Förderung: Dr. August und Erika Appenrodt Stiftung

Network of Early Onset Cystic Kidney Disease (NeoCyst)

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.), Ziegler, Wolfgang (Dr. rer. nat.)

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.); 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: Horizon

Nicht-invasive Früherkennung von Gefäßschäden bei Kindern mit chron. Nierenerkrankungen vor und nach Transplantation

■ 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: Dr. Robert Robert Pflieger-Stiftung

Growth and comorbidity in children with X-linked hypophosphatemic rickets: a prospective multicenter observational cohort study

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.), Živičnjak, Miroslav (PhD; Kooperationspartner: Querfeld, Uwe (Prof. Dr. med.), Charite Berlin, Schnabel Dirk (Charite Berlin), Hoyer, Peter (Prof. Dr. med.), Univ.-Kinderklinik Essen, 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: Kyowa Kirin

Opportunities for Life in Pediatric Solid Organ Recipients (IFB Tx CORE_4)

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation (BMBF)

The International Pyridoxine-Dependent Epilepsy Registry

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr.med); Förderung: Rare Diseases Foundation (Ca), CFRI Establishment Award

Tuberous sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA)

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr.med), Illsinger, Sabine (PD Dr.med.); Förderung: Novartis

Ketogene Diät bei Epilepsie

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr. med.), Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hethey, Sven (Dr. med.), Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult, Hannover, Helmholtz Zentrum München; Förderung: Dr. August und Erika Appenrodt Stiftung.

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. Dr.) IMTTS, MHH.; Förderung: IFB Transplantation (BMBF)

Cardiovascular risk profile in children and young adults after renal transplantation, the 4C-T study

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. Ph.D.), Schmidt, Bernhard (PD Dr. med.), Nephrologie, MHH; Kooperationspartner: Europäische 4C-Studiengruppe (Leitung: Schaefer, F, Universität Heidelberg); Thum, T. (Prof. Dr. Dr.) IMTTS, MHH; Förderung: Roche Organ Transplantation Research Foundation

Senescence in vascular regeneration

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. Ph.D.); Kooperationspartner: Heineke J (Prof. Dr. med.), Hilfiger-Kleiner D (Prof. Dr. Ph.D.) Kardiologie, Thum T (Prof. Dr. Dr.) IMTTS, Tegtbur U (Prof. Dr. med.) Sports Medicine, MHH; Förderung: Exzellenzcluster DFG, 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), 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

Adoptive transfer of antigen-specific T cells as therapy against cytomegalovirus in solid organ transplantation

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. Ph.D.); Prof. Dr. E.M. Weissinger, Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, MHH; Prof. Dr. L. Cicin-Sain, Vakzinologie und Angewandte Mikrobiologie, Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung; Prof. Dr. D. Busch, Institut für Med. Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Technische Universität München; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

A 12-month, multicenter, open label, randomized, controlled study to evaluate the efficacy, tolerability and safety of early introduction of everolimus, reduced CNI, and early steroid elimination compared to standard CNI, mycophenolate mofetil and steroid regimen in paediatric renal transplant recipients with a 24-month additional safety follow-up

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel-Grunow, Thurid (Dr. med.),

Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative | Paediatric Renal Transplant Registry

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel-Grunow, Thurid (Dr. med.), Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. 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.),

Immunomonitoring by virus-specific T cells and evaluation as a prognostic marker for virus induced diseases after solid organ transplantation (IVIST-Study)

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel-Grunow, Thurid (Dr. med.); Förderung: Novartis

Transition von Adoleszenten nach Nierentransplantation in die Erwachsenenbetreuung - Analyse der Versorgungssituation und prospektive, multizentrische Untersuchung eines neuen Transitionsmodells unter Einsatz von Fallmanagement und zeitgemäßer Telemedizin über Smartphones (TRANSNephro)

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.); Förderung: KfH-Stiftung Präventivmedizin

Immune Response of Pediatric Renal Transplant Recipients challenged by Sensitization, Vaccination or Non-Adherence: Cross-Sectional and Prospective Analyses of the International CERTAIN Registry Cohort

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med.), Pape, Lars (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF-IFB-Tx,

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, Thurid (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

Network of Early Onset Cystic Kidney Disease (NeoCyst)

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Störungen des Energiestoffwechsels sowie der Fettsäureoxidation einschließlich ATPsynthase Regulation bei Organdysfunktion

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.), Illsinger, Sabine (PD 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.)

Geschlechter-spezifische Unterschiede im Zugang zur Nierentransplantation: eine Analyse der ANZDATA

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. Ph.D.); Schmidt, B. (PD Dr.) Nephrologie; Kooperationspartner: Geyer, Siegfried (Prof. Dr.) Institut für Med. Soziologie

Originalpublikationen

- Ahlenstiel-Grunow T, Hachmeister S, Bange FC, Wehling C, Kirschfink M, Bergmann C, Pape L Systemic complement activation and complement gene analysis in enterohaemorrhagic *Escherichia coli*-associated paediatric haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(7):1114-1121
- Ahlenstiel-Grunow T, Kanzelmeyer NK, Froede K, Kreuzer M, Drube J, Lerch C, Pape L Switching from immediate- to extended-release cysteamine in nephropathic cystinosis patients: a retrospective real-life single-center study. *Pediatr Nephrol* 2017;32(1):91-97
- Baisanry A, Bhayana S, Wrede C, Hegermann J, Haller H, Melk A, Schmitt R The impact of autophagy on the development of senescence in primary tubular epithelial cells. *Cell Cycle* 2016;15(21):2973-2979
- Bertram JF, Goldstein SL, Pape L, Schaefer F, Shroff RC, Warady BA Kidney disease in children: latest advances and remaining challenges. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(3):182-191
- Das AM Pharmacotherapy of inborn errors of metabolism illustrating challenges in orphan diseases. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2016;81:9-14
- Doyon A, Schmiedchen B, Sander A, Bayazit A, Duzova A, Canpolat N, Thurn D, Azukaitis K, Anarat A, Bacchetta J, Mir S, Shroff R, Yilmaz E, Candan C, Kemper M, Fischbach M, Cortina G, Klaus G, Wuttke M, Köttgen A, Melk A, Querfeld U, Schaefer F, 4C Study Consortium. Genetic, Environmental, and Disease-Associated Correlates of Vitamin D Status in Children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(7):1145-1153
- Ehrich J, Grote U, Gerber-Grote A, Strassburg M The Child Health Care System of Germany. *J Pediatr* 2016;177S:571-586
- Ehrich J, Molloy E, Pettoello-Mantovani M Conceptual Design of Future Children's Hospitals in Europe: Planning, Building, Merging, and Closing Hospitals. *J Pediatr* 2017;182:411-412.e1
- Ehrich J, Namazova-Baranova L, Pettoello-Mantovani M Introduction to „Diversity of Child Health Care in Europe: A Study of the European Paediatric Association/Union of National European Paediatric Societies and Associations“. *J Pediatr* 2016;177S:S1-S10
- Ehrich J, Nwaneri N, de Santo N The Role of Retired Pediatric Professors in European Child Healthcare Services. *J Pediatr* 2017;181:332-333.e1
- Ernst G, Lange K, Szczepanski R, Staab D, Ehrich J, Zinken K How to Train Families to Cope with Lifelong Health Problems? *J Pediatr* 2016;170:349-350.e2
- Ferrara P, Corsello G, Ianniello F, Sbordone A, Ehrich J, Pettoello-Mantovani M Impact of Distressing Media Imagery on Children. *J Pediatr* 2016;174:285-286.e1
- Ferrara P, Corsello G, Sbordone A, Cutrona C, Ehrich J, Pettoello-Mantovani M The Role of Pediatricians in Caring for the Well-Being of Children Living in New Types of Families. *J Pediatr* 2016;176:226-228.e1
- Ferrara P, Corsello G, Sbordone A, Nigri L, Caporale O, Ehrich J, Pettoello-Mantovani M The „Invisible Children“: Uncertain Future of Unaccompanied Minor Migrants in Europe. *J Pediatr* 2016;169:332-3.e1
- Ferrara P, Corsello G, Sbordone A, Nigri L, Ehrich J, Pettoello-Mantovani M Foster Care: A Fragile Reality Needing Social Attention, and Economic Investments. *J Pediatr* 2016;173:270-271.e1
- Filler G, Melk A, Marks SD Practice recommendations for the monitoring of renal function in pediatric non-renal organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2016;20(3):352-363
- Franke D, Steffens R, Thomas L, Pavicic L, Ahlenstiel T, Pape L, Gellermann J, Müller D, Querfeld U, Haffner D, Zivicnjak M Kidney transplantation fails to provide adequate growth in children with chronic kidney disease born small for gestational age. *Pediatr Nephrol* 2017;32(3):511-519
- Haffner D, Leifheit-Nestler M Extrarenal effects of FGF23. *Pediatr Nephrol* 2016;
- Haffner D, Zivicnjak M Pubertal development in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2016;DOI: 10.1007/s00467-016-3432-3
- Hanff E, Kayacelebi AA, Herrmann C, Obermann M, Das AM, Tsikas D The L-arginine/NO pathway in the MELAS syndrome: An insufficiently explored and controversial research area. *Int J Cardiol* 2017;229:27
- Hanff E, Kayacelebi AA, Herrmann C, Obermann M, Das AM, Tsikas D Unaltered L-arginine/NO pathway in a MELAS patient: Is mitochondrial NO synthase involved in the MELAS syndrome? *Int J Cardiol* 2016;223:479-481
- Hanff E, Kayacelebi AA, Mariotti F, Herrmann C, Obermann M, Das AM, Tsikas D Analytical challenges in the assessment of NO synthesis from L-arginine in the MELAS syndrome. *Int J Cardiol* 2016;DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.036
- Hensel N, Schön A, Konen T, Lübben V, Förthmann B, Baron O, Grothe C, Leifheit-Nestler M, Claus P, Haffner D Fibroblast growth factor 23 signaling in hippocampal cells: impact on neuronal morphology and synaptic density. *J Neurochem* 2016;137(5):756-769
- Höcker B, Zencke S, Pape L, Krupka K, Köster L, Fichtner A, Dello Strologo L, Guzzo I, Topaloglu R, Kranz B, König J, Bald M, Webb NJ, Noyan A, Dursun H, Marks S, Ozcazar ZB, Thiel F, Billing H, Pohl M, Fehrenbach H, Schnitzler P, Bruckner T, Ahlenstiel-Grunow T, Tönshoff B Impact of Everolimus and Low-Dose Cyclosporin on Cytomegalovirus Replication and Disease in Pediatric Renal Transplantation. *Am J Transplant* 2016;16(3):921-929
- Jablonka A, Behrens GM, Stange M, Dopfer C, Grote U, Hansen G, Schmidt RE, Happel C Tetanus and diphtheria immunity in refugees in Europe in 2015. *Infection* 2016;DOI: 10.1007/s15010-016-0934-7

Kammer J, Ziesing S, Aguirre Davila L, Bültmann E, Illsinger S, Das AM, Haffner D, Hartmann H Neurological Manifestations of Mycoplasma pneumoniae Infection in Hospitalized Children and Their Long-Term Follow-Up. *Neuropediatrics* 2016;47(5):308-317

Kerbl R, Sperl W, Strassburg HM, Pettoello-Mantovani M, Ehrich J Overview of Habilitation and Rehabilitation for Children and Adolescents in Europe. *J Pediatr* 2016;172:233-235.e2

Kreuzer M, Pape L Dialysis-dependent acute kidney injury in children with end-stage liver disease: response to Deep et al. *Pediatr Nephrol* 2016;31(8):1381-1382

Kunert SK, Hartmann H, Haffner D, Leifheit-Nestler M Klotho and fibroblast growth factor 23 in cerebrospinal fluid in children. *J Bone Miner Metab* 2016;DOI: 10.1007/s00774-016-0746-y

Mathis D, Abela L, Albersen M, Bürer C, Crowther L, Beese K, Hartmann H, Bok LA, Struys E, Papuc SM, Rauch A, Hersberger M, Verhoeven-Duif NM, Plecko B The value of plasma vitamin B6 profiles in early onset epileptic encephalopathies. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(5):733-741

McIntosh ED, Janda J, Ehrich JH, Pettoello-Mantovani M, Somekh E Vaccine Hesitancy and Refusal. *J Pediatr* 2016;175:248-249.e1

Meyer-Bahlburg A, Dressler F, Hartmann H, Bültmann E, Schwerk N, Thon A Transverse Myelitis und Retrobulbärneuritis bei einer jugendlichen Patientin mit systemischem Lupus erythematoses. *Arthritis und Rheuma* 2016;36(3):180-182

Olsson KM, Olle S, Fuge J, Welte T, Hoeper MM, Lerch C, Maegel L, Haller H, Jonigk D, Schiffer L CXCL13 in idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Res* 2016;17:21

Pettoello-Mantovani M, Namazova-Baranova L, Ehrich J Integrating and rationalizing public healthcare services as a source of cost containment in times of economic crises. *Ital J Pediatr* 2016;42:18

Pettoello-Mantovani M, Namazova-Baranova L, Mestrovic J, Somekh E, Ehrich J Working with the Union of National European Pediatric Societies and Associations in „Building Bridges Across Europe“: The Eighth EUROPAEDIATRICS, Bucharest, Romania, June 7-10, 2017. *J Pediatr* 2016;178:311-312.e1

Rausch L, Koenecke C, Koch HF, Kaltenborn A, Emmanouilidis N, Pape L, Lehner F, Arelin V, Baumann U, Schrem H Matched-pair analysis: identification of factors with independent influence on the development of PTLD after kidney or liver transplantation. *Transplant Res* 2016;5:6

Repges L, Lange M, Stange M, Das AM Differential diagnosis of Headache and Vertigo: Topical Minoxidil Self-medication Should be Considered. *Journal of Headache & Pain Management* 2016;1(3):22

Richter B, Haller J, Haffner D, Leifheit-Nestler M Klotho modulates FGF23-mediated NO synthesis and oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *Pflugers Arch* 2016;468(9):1621-1635

Sandvoss M, Potthast AB, von Versen-Höyneck F, Das AM HELLIP Syndrome: Altered Hypoxic Response of the Fatty Acid Oxidation Regulator SIRT 4. *Reprod Sci* 2016;DOI: 10.1177/1933719116667216

Schaefer F, Doyon A, Azukaitis K, Bayazit A, Canpolat N, Duzova A, Niemirska A, Sözeri B, Thurn D, Anarat A, Ranchin B, Litwin M, Caliskan S, Candan C, Baskin E, Yilmaz E, Mir S, Kirchner M, Sander A, Haffner D, Melk A, Wuhl E, Shroff R, Querfeld U, 4C Study Consortium. Cardiovascular Phenotypes in Children with CKD: The 4C Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(1):19-28

Stock J, Kuenanz J, Glonke N, Sonntag J, Frese J, Tönshoff B, Höcker B, Hoppe B, Feldkötter M, Pape L, Lerch C, Wygoda S, Weber M, Müller GA, Gross O Prospective study on the potential of RAAS blockade to halt renal disease in Alport syndrome patients with heterozygous mutations. *Pediatr Nephrol* 2017;32(1):131-137

Sümpelmann R, Becke K, Brenner S, Breschan C, Eich C, Höhne C, Jöhr M, Kretz FJ, Marx G, Pape L, Schreiber M, Strauss J, Weiss M Perioperative intravenous fluid therapy in children: guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. *Paediatr Anaesth* 2017;27(1):10-18

Sümpelmann R, Becke K, Brenner S, Breschan C, Eich C, Höhne C, Jöhr M, Kretz F-J, Marx G, Pape L, Schreiber M, Strauss J, Weiss M Perioperative Infusionstherapie bei Kindern. *Anesthesiol Intensivmed* 2016;57(6):368-376

van Karnebeek CD, Tiebout SA, Niermeijer J, Poll-The BT, Ghani A, Coughlin CR 2nd, Van Hove JL, Richter JW, Christen HJ, Gallagher R, Hartmann H, Stockler-Ipsiroglu S Pyridoxine-Dependent Epilepsy: An Expanding Clinical Spectrum. *Pediatr Neurol* 2016;59:6-12

Weigel F, Lemke A, Tönshoff B, Pape L, Fehrenbach H, Henn M, Hoppe B, Jungraithmayr T, Konrad M, Laube G, Pohl M, Seeman T, Staude H, Kemper MJ, John U Febrile urinary tract infection after pediatric kidney transplantation: a multicenter, prospective observational study. *Pediatr Nephrol* 2016;31(6):1021-1028

Buchbeiträge, Monografien

Das AM Fettstoffwechselstörungen: Ätiologie und Pathogenese. In: Danne T, Kordonouri O [Hrsg.]: Adipositas, Diabetes und Fettstoffwechselstörungen im Kindesalter. Berlin: De Gruyter, 2016. S. 31-42

Abstracts

2016 wurden 80 Abstracts publiziert.

Promotionen

Balonwu, Katharina (Dr. rer. biol. hum.): Kognitive und psychosoziale Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen mit hämolytisch-urämischem Syndrom Testpsychologische Nachuntersuchungen und Fragebogenerhebung.

Hagebölling, Friederike Margarethe Helga (Dr. med.): Untersuchungen zur mitochondrialen Funktion an Endothelzellen menschlicher Nabelschnur globale Fettsäureoxidation bei Gestosen.

Neiße, Thomas (Dr. med.): Lipopolysaccharide und Frühgeburtlichkeit Einfluss auf die Atmungskettenenzymaktivität in humanen Nabelschnurendothelien.

Tiedau, Miriam (Dr. med.): Autoimmunhepatitis, primär sklerosierende Cholangitis und deren Overlap-Syndrom in der pädiatrischen Leber- Transplantationsmedizin Assoziation und Prognose von humanen Leukozyten Antigen Merkmalen bei lebertransplantierten und nicht transplantierten Patienten.

Bachelor

Schöning, Tobias (B.Sc. Biochemie): Etablierung eines AAV-Transduktionsmodells für den Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23).

Wissenschaftspreise

Richter, Beatrice (Dipl. Biologin): Young Investigator Award for Best oral Presentation at the 17 Congress of International Pediatric Nephrology Association (IPNA), 22.9.2016 Iguazu, Brazil, title: "Klotho modulates FGF23-mediated NO synthesis and oxidative stress in human coronary artery endothelial cells".

Pfister, Eva-Doreen (Dr. med.) Vortragspreis für den besten wissenschaftlichen Beitrag auf der GPGE Jahrestagung, 17.9.16 Hamburg, Titel: „Differenzialdiagnostik metabolischer Hepatopathien durch NGS“.

Sandvoss, Mareike (Cand. Med.): (Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen): Heinrich-Finkelstein Preis 2016 der ‚Norddeutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin‘ in Hildesheim; Titel der Arbeit: ‚HELLP syndrome: altered hypoxic response of the fatty acid oxidation regulator SIRT4‘.

Shammas, Hadeel: Ursula-Wachtel Posterpreis auf der Jahrestagung der ‚Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen‘ (APS) in Fulda; Titel des Posters: ‚Abnormalities of cellular membranes can be reversed by substrate reduction in Fabry Disease‘.

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, Penn Crigler-Najjar Syndrome Association, Philadelphia, USA; Member, Scientific Committee, World Congress Paediatric Gastroenterology; Hepatology, Nutrition, Montreal, Canada; Member, Scientific Committee, Consortium Gene therapy for CN Syndrome, Genethon, Pa-

ris; Gutachter, Gemeinsamer Bundesausschuss, Sebelipase-alpha.

Das, Anibh Martin (Prof. Dr. med.): Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke; Pädiatrisches 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); Fachgutachter (Bereich angeborene Stoffwechselerkrankungen) für das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) im Auftrag des GBA.

Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.): Associate editor of Pediatric Nephrology; Council Member of the International Pediatric Nephrology Association (IPNA); Council Member and treasurer of the European Society for Paediatric Nephrology (ESPN); Chair of the CKD-MBD working group of the European Society for Paediatric Nephrology; Chair of the Best practices & standards committee of the International Pediatric Nephrology Association; Sprecher des Arbeitskreises Systemischer Lupus erythematoses der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN); Mitglied im Management Board des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums (IFB) Transplantation.

Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. Ph.D.): Gewähltes Mitglied, Scientific Advisory Boards Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums (IFB) Transplantation; Leiter des Teilbereichs B des Sonderforschungsbereichs 738 "Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate"; Mitglied, Forschungskommission, Medizinische Hochschule Hannover; Mitglied der "Working group Transplantation", European Society of Paediatric Nephrology (ESPN); Mitglied des "Publications and Communications Committee", International Pediatric Transplantation Association (IPTA); Mitglied, Scientific Advisory Committee of the Annual Meeting of the International Pediatric Transplant Association (IPTA) Barcelona; 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 Liaison 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; Mitglied der Fachgruppe Dialyse des G-BA; Studientagungsleiter und Vorstandsmitglied, Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie.

Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie

■ Direktor: Prof. Dr. Gesine Hansen

Tel.: 0511/532-9138 • E-Mail: hansen.gesine@mh-hannover.de • 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- und EU-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. Unter Leitung der Klinik werden ähnliche Fragestellungen zur Pneumonie und RSV Bronchiolitis in zwei multizentrischen Studien bearbeitet. Für 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 DFG, Exzellenzcluster REBIRTH führt sie Untersuchungen zur intrapulmonalen Zelltherapie bei der Pulmonalen Alveolarproteinose durch. Schwerpunkte sind auch die Erforschung von Ursachen und neuen Behandlungsmöglichkeiten verschiedener Immundefekte und rheumatischen Erkrankungen.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Das mikrobielle Metagenom der unteren Atemwege von Patienten mit Mukoviszidose

Der Mensch ist auf der Haut und allen Schleimhäuten mit Mikroben („Mikrobiom“) besiedelt, die in ihrer Zahl die Zellzahl des menschlichen Körpers übersteigen. Im letzten Jahrzehnt hat man die Zusammensetzung des menschlichen Mikrobioms in der Regel über Teilsequenzierung des ribosomalen 16S rDNA Gens erfasst. Die ribosomalen Gene finden sich bei allen Organismen. Jede Art hat ihre spezifische ribosomale DNA Sequenz, und die Zahl der Sequenzunterschiede zwischen zwei Arten ist ein Maß für ihren entwicklungsgeschichtlichen Abstand. Aus 16S rDNA Sequenzierungen hat man den Stammbaum der Bakterien rekonstruiert. Anhand der 16S rDNA Sequenz lässt sich dementsprechend die Zusammensetzung der bakteriellen Population in einem Lebensraum ermitteln.

Das Mikrobiom aller Körperhöhlen von gesunden und kranken Menschen wurde in den letzten Jahren in Tausenden von Studien anhand der Sequenzierung variabler Regionen der 16S rDNA analysiert. In jüngster Zeit mehren sich allerdings die Stimmen, die auf die gravierenden Nachteile dieses Ansatzes hinweisen: Die 16S rDNA Fragmentsequen-

zierung erfasst nur die Eubakterien in einer mikrobiellen Lebensgemeinschaft, kann häufig auch medizinisch relevante Erreger nur bis zur Stufe der Gattung differenzieren und lässt keine Aussagen über die quantitative Zusammensetzung des bakteriellen Mikrobioms zu.

Dank der rasanten Entwicklung der Sequenzertechnologie und der exponentiell gefallen Sequenzierkosten gibt es mittlerweile eine finanzierbare Alternative zur 16S rDNA Sequenzierung: die Hochdurchsatzsequenzierung des mikrobiellen Metagenoms. Zehn Nanogramm an DNA, die mit jedem gängigen Abstrich erhalten werden, reichen aus, um über Tiefensequenzierung die Zusammensetzung der mikrobiellen Lebensgemeinschaften quantitativ zu erfassen. Die Sequenzierung identifiziert DNA Viren, Bakterien, Hefen und Pilze, vermag die dominanten bakteriellen Erreger bis auf der Ebene von Klon und klonalen Varianten zu differenzieren, erkennt Mutationen in Pathogenitätsfaktoren und in Angriffspunkten der antimikrobiellen Therapie und informiert über den mikrobiellen Genpool. Wir haben an der MHH als zurzeit einzigem Standort in Europa eine Pipeline aufgebaut, um das mikrobielle Metagenom von Sekreten aus dem Respirationstrakt zu untersuchen.

Das mikrobielle Metagenom der Atemwege von Mukoviszidosepatienten

Die Mukoviszidose (syn. zystische Fibrose, CF) ist die häufigste lebensbegrenzende Erkrankung in Deutschland mit autosomal rezessivem Erbgang. Infektionen der Atemwege bestimmen Verlauf und Prognose bei den meisten Patienten mit Mukoviszidose. In der kulturabhängigen Diagnostik werden im Kindesalter häufig *Haemophilus influenzae* und *Staphylococcus aureus* im respiratorischen Sekret nachgewiesen, während ab der Adoleszenz *Pseudomonas aeruginosa* und im Einzelfall Problemkeime wie *Burkholderia cepacia* Komplex und atypische Mykobakterien dominieren.

Wir haben induzierte Sputen von Kindern (8 - 13 Jahre), jungen (18 - 23 Jahre) und älteren Erwachsenen mit CF (> 28 Jahre) über Hochdurchsatzsequenzierung der isolierten DNA in ihrem Lungenmikrobiom untersucht. Im Mittel wurden in der Probe eines Patienten jeweils ca. zehn DNA Viren, Hefen und Pilze und Hunderte von Bakterienspezies identifiziert [Abbildung 1].

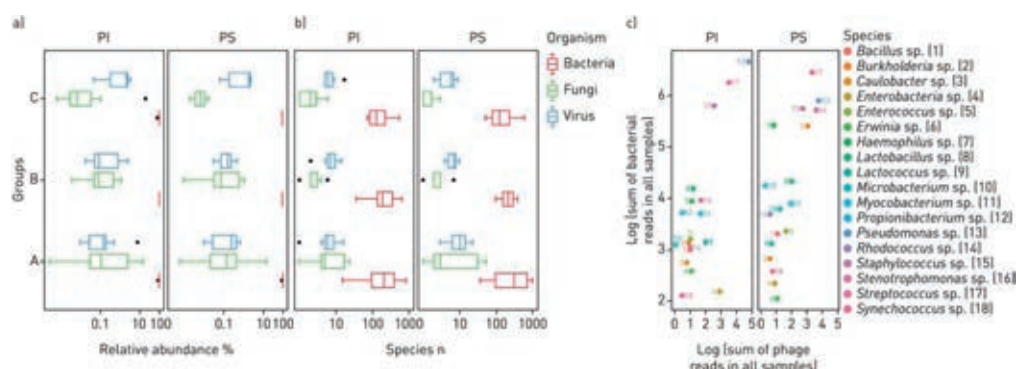


Abb. 1: Das mikrobielle Metagenom der unteren Atemwege von CF Patienten: kumulative Darstellung der Datensätze. a, b) Box Plots der relativen Abundanz (a) und der absoluten Frequenz (b) von DNA Viren, Pilzen und Bakterien in induzierten Sputen von PI und PS Kindern (A), Adoleszenten (B) und Erwachsenen (C) mit CF. c) Die Punkte in der doppelt logarithmischen Auftragung zeigen die Zahl der Sequenzen für Bakteriophagen und ihre korrespondierenden bakteriellen Wirte auf Gattungsebene. Gattungen sind gekennzeichnet durch Farbe und Zahl.

Bakterien machten über 99% der mikrobiellen Lebensgemeinschaften aus. Der Anteil der Viren und Pilze variierte in den einzelnen Proben zwischen 0,002% und 11%. Das Virom setzte sich in erster Linie aus Bakteriophagen [Abbildung 1], Adeno- und Herpesviren zusammen. Im Mycobiom dominierten *Candida* Hefen und *Aspergillen*. Insgesamt wurden etwas mehr als 1000 verschiedene Bakterienarten in den CF Sputen identifiziert. Von allen Phyla der Archaeobakterien und 26 Phyla der Eubakterien wurden Vertreter in der CF Lunge gefunden. Aktinobakterien, Bacteroidetes, Firmi-

cutes, Fusobakterien und Proteobakterien waren die dominanten Phyla und machten über 99,8% der bakteriellen Lebensgemeinschaft in der CF Lunge aus. Neben Staphylokokken und Pseudomonaden waren die Gattungen *Rothia*, *Streptococcus*, *Veillonella* und *Prevotella* am häufigsten in der CF Lunge vertreten. [Abbildung 2] zeigt die Abundanz der dominierenden Erreger, die 95% des bakteriellen Metagenoms in den unteren Atemwegen von CF Patienten ausmachen. Die taxonomischen Cladogramme differenzieren zwischen den Metagenomen von exokrin pankreasinsuffizienten PI CF Patienten, die das Vollbild der Mukoviszidose zeigen, und den Metagenomen von exokrin pankreassuffizienten PS CF Patienten, die einen milderen Krankheitsverlauf zeigen. Das Spektrum an Bakterien unterscheidet sich in allen Altersgruppen zwischen PI CF und PS CF Patienten.

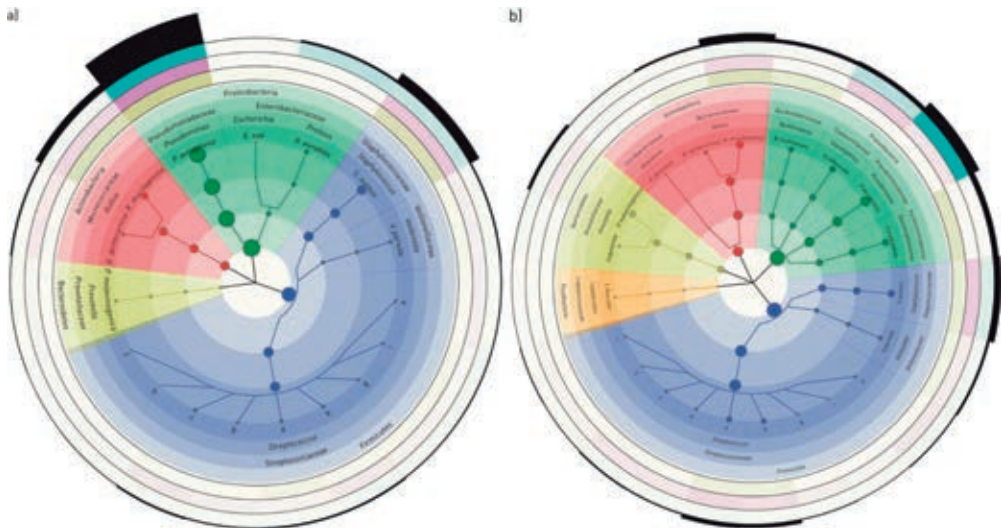


Abb. 2: Taxonomische Cladogramme der häufigsten Spezies, die 95% aller Bakterien in den unteren Atemwegen von PI (a) und PS (b) CF Patienten ausmachen. Der Kreisdurchmesser ist proportional zum Logarithmus der mittleren Abundanz in allen analysierten Proben. Die Höhe der Segmente auf dem äußersten Ring kennzeichnet die mittlere relative Abundanz der Gattungen und Phyla in allen Altersgruppen. Die darauffolgenden Kreisinge kennzeichnen anhand der Farbintensität die mittlere relative Abundanz der Bakterien bei Erwachsenen (blaugrün), Adoleszenten (violett) und Kindern (oliv). Spezies der Gattung *Streptococcus* sind: a: *S. parasanguinis*; b: *S. salivarius*; c: *S. oralis*; d: *S. mitis*; e: *S. pneumoniae*; f: *S. thermophilus*; g: *S. sanguinis*; h: *S. pseudopneumoniae*; i: *S. gordonii*.

Das individuelle Metagenom ist stabil. Über einen Zeitraum von zwei Jahren waren keine großen Unterschiede im mikrobiellen Metagenom eines CF Patienten zu beobachten, es sei denn, ein Pathogen wie *Burkholderia multivorans* war mit gezielter antimikrobieller Chemotherapie eliminiert worden. Während akuter pulmonaler Verschlechterungen, den sogenannten Exazerbationen, nahm die Bakterienlast insbesondere an Staphylokokken und Pseudomonaden zu, das Spektrum der Erreger aber änderte sich nur wenig oder gar nicht. Allerdings traten Neumutationen in Loci auf, die die Suszeptibilität oder Resistenz zu Antiinfektiva bestimmen. Diese Mutationen wurden allerdings nicht etwa in erster Linie in den Bakterienarten gesehen, gegen die sich die antimikrobielle Chemotherapie richtete, sondern in der kommensalen Begleitflora.

Das bakterielle Metagenom spiegelt den pulmonalen Status des Patienten wider. Patienten mit altersnormaler Lungenfunktion hatten ein Metagenom wie bei gesunden Kontrollen [Abbildung 3]. Solche Normalbefunde wurden auch bei erwachsenen CF Patienten beobachtet, woraus sich der Schluss ziehen lässt, dass die CF Atemwege bei optimaler Therapie und optimaler Adhärenz des Patienten über viele Jahre lungengesund bleiben können. Im Gegensatz dazu findet sich bei Mukoviszidosepatienten mit deutlich eingeschränkter Lungenfunktion (1-Sekundenkapazität FEV1 < 50% des Solls) ein krankheitstypisches Metagenom, das von wenigen krankheitsassoziierten Erregern wie *S. aureus*

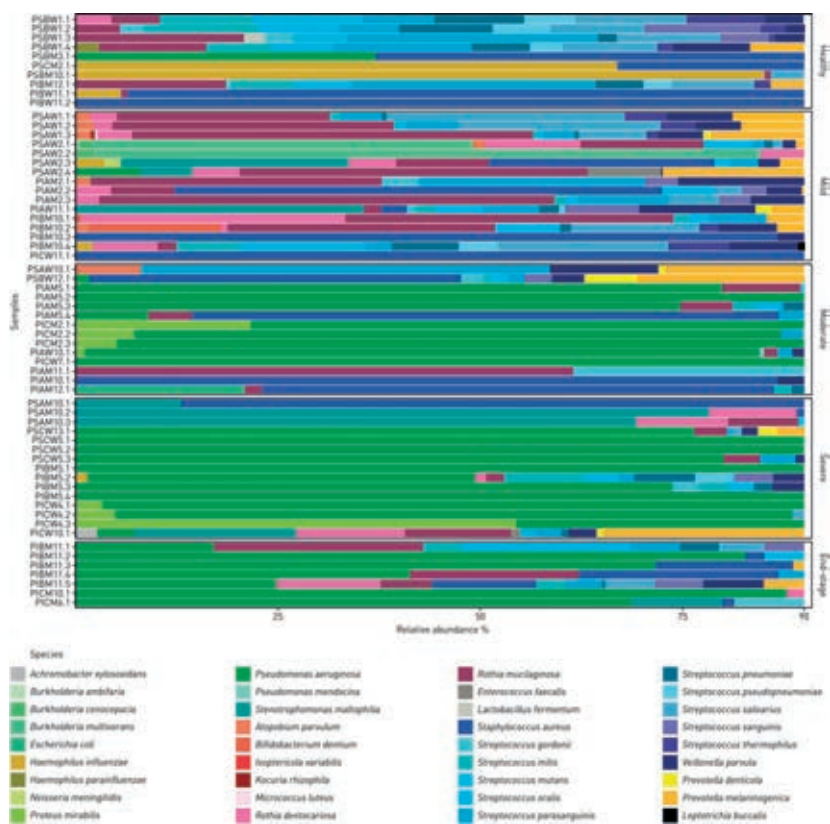


Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der dominanten Spezies, die 90% des bakteriellen Metagenoms ausmachen, in den unteren Atemwegen von CF Patienten mit unterschiedlichem pulmonalem Status. ‚Healthy‘: lungengesunde CF Patienten mit altersnormaler Spirometrie und normalem Lung Clearance Index; ‚Mild‘: mild betroffene CF Patienten mit anomalem Lung Clearance Index, aber normaler 1-Sekundenkapazität FEV1 von 70 – 110% des Sollwerts; ‚Moderate‘: FEV1 von 50-70% des Sollwerts; ‚Severe‘: FEV1 30 – 50% des Sollwerts in Abwesenheit einer pulmonalen Exazerbation; ‚End-stage‘: FEV1 < 30% des Sollwerts.

oder *P. aeruginosa* dominiert wird. Im Intermediärbereich mit subnormaler Lungenfunktion ($50\% < FEV1 < 90\%$ des Solls) ergab sich ein anderes Bild. Das mikrobielle Metagenom eines jeden Patienten zeigte eine individualspezifische Signatur aus typischen CF Pathogenen, kommensalen Erregern und apathogenen Keimen. Im Anfangsstadium der chronischen CF Pneumopathie, wenn sich lokale Herde aus Entzündung, Entdifferenzierung und Defektheilung bilden, wird die CF Lunge von einem individuellen Spektrum an Keimen kolonisiert. Im weiteren Verlauf setzen sich dann die CF typischen Pathogene durch.

Dieses Forschungsvorhaben wurde im Rahmen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) durchgeführt. Zurzeit wird die Pipeline zur Analyse des Metagenoms bei anderen Atemwegserkrankungen wie Asthma oder COPD eingesetzt.

- Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Wiehlmann, Lutz (Dr.), Zentrale Forschungseinrichtung, Next Generation Sequencing; Förderung: BMBF, Mukoviszidose e.V.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

T cell epithelial crosstalk via IL-17A and IL-22 in CF lung disease

■ Projektleitung: Albrecht, Melanie (Dr.); Förderung: Mukoviszidose Institut gGmbH

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

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

ARIOS: Follow-Up Study to Assess Long-Term Safety and Outcomes in Infants and Children Born to Mothers Participating in Retosiban Treatment Studies

■ Projektleitung: Bohnhorst, Bettina (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: von Kaisenberg, Constantin (Prof. Dr. med.), MHH Gynäkologie; Förderung: Glaxo Smith Kline

RAINBOW study: 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: Bohnhorst, Bettina (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Pielen, Amelie (Dr.), Augenheilkunde MHH; Hufendiek, Karsten (Dr.), Augenheilkunde MHH; Förderung: Novartis Pharma GmbH

Mechanismen der IL-17A-vermittelten pulmonalen Entzündung: Ansätze für therapeutische Interventionen.

■ Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (PD Dr. med.); Förderung: DFG

Charakterisierung IL-17 und IL-22 produzierender Lymphozyten bei Patienten mit Zystischer Fibrose

■ Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (PD Dr. med.); Förderung: Dt. Lungenstiftung/Gesellschaft für päd. Pneumologie

Vertex-Circle-of-Care: Evaluation of a Smartphone application to improve adherence in adolescent CF patients

■ Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (PD Dr. med.); Förderung: Vertex

Evaluation pharmakol. Substanzen zur Suppression Th17-dominierter Atemwegsentzündungen

■ Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (PD Dr. med.); Förderung: Klosterfrau 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

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

Asthma-Toleranz

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Förderung: Klosterfrau Stiftung

Experimentelle Neonatologie (W2-Stiftungsprofessur)

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ure, Benno (Prof. Dr. med.), Kinderchirurgie/MHH; Förderung: Appenrodt-Stiftung

Schwere RSV-Infektionen im Kindesalter (iMed-Projekt)

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. med.), Twincore; Förderung: HZI

The role of monocytes/macrophages in neonatal RSV infection

■ Projektleitung: Happle, Christine (Dr. med.); Förderung: HiLF, MHH

Sport als Therapie im Alltag der CF

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.), Institut für Sportmedizin MHH; Förderung: CF-Selbsthilfe "Mehr Aktion für Kinder"

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 Programm 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.

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

A Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination with Ivacaftor in Subjects aged 6 through 11 years with Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.); Förderung: Vertex Inc.

A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Efficacy of Long-term Treatment with Lumacaftor in Combination with Ivacaftor in Subjects aged 6 Years and older with Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.); Förderung: Vertex Inc.

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-Unite: chILD better together-European Plattform for Childhood Interstitial Lung Diseases (Project Numer: 305653, CCall identifier: FP7-Health-2012-Innovation-1)

■ Projektleitung: Schwerk, Nicolaus (Dr. med.); Förderung: EU

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.); Förderung: EU

DZL-Breath: Hydroxychloroquine treatment at children with interstitial lung disease (HCQ-chILD)

■ Projektleitung: Schwerk, Nicolaus (Dr. med.); Förderung: Helmholtz Zentrum München GmbH

The European Research Collaboration for Children's Interstitial Lung Disease (ChILDEU) funded by ERS

■ Projektleitung: Schwerk, Nicolaus (Dr. med.); Cunnigham, Steve; Kooperationspartner: Steve Cunningham (University of Edinburgh, Child Life and Health, 20 Sylvan Place, EH9 2JA, Edinburgh, UK); Matthias Griese (Children's Hospital, University of Munich, Germany); Annick Clement (Centre de Reference des Maladies Respiratoires Rare, Hopital Armand Trousseau, Paris, France.); Andrew Bush (Imperial College and Royal Brompton Hospital, London, UK); Förderung: European Respiratory Society

Rescue of F508del-CFTR mediated chloride secretion by mannosyl-glycoprotein-acetylglucosaminyl-transferases

■ Projektleitung: Stanke, Frauke (PD Dr. rer. nat.); Förderung: Mukoviszidose Institut gGmbH

CandActCFTR, eine Datenbank für Wirkstoffe, die die Funktion von CFTR bei Mukoviszidose verbessern

■ Projektleitung: Stanke, Frauke (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Nietert, Manuel Manfred (Dr.); Förderung: DFG

Evaluation of STAT3 Inhibitors as agents to increase CFTR gene Expression and CFTR mediated residual chloride secretion

■ 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

Bundesweites Diabetes-Register (Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV))

■ Projektleitung: Thon, Angelika (Dr. med.)

Messung des intestinalen Ionenstroms zur Beurteilung der Aktivierung von mutantern CFTR bei p.Phe508del homozygoten Patienten mit Mukoviszidose im Alter von 12 und mehr Jahren unter der Kombinationsbehandlung von Lumacaftor zusammen mit Ivacaftor

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: Helmholtz Zentrum München GmbH, 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: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.med.); Förderung: DFG (SFB 900, Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle, Projekt Z1)

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

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.); Standortsprecher: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Mall, Marcus (Prof. Dr. med.), Universitätskinderklinik Heidelberg; Förderung: BMBF

Charakterisierung molekularer Prozesse der microbiellen Toleranzinduktion in Neonaten und ihre Bedeutung für die Pathogenese der neonatalen Sepsis

■ Projektleitung: Viemann, Dorothee (Prof. Dr. med.); Förderung: Appenrodt Stiftung

Regulation of postpartal maturation of innate immunity by long non-coding RNAs

■ Projektleitung: Viemann, Dorothee (Prof. Dr. med.); Förderung: Appenrodt-Stiftung

Postpartal TNF-alpha inhibition - evaluation as a novel concept in the prevention and treatment of neonatal sepsis

■ Projektleitung: Viemann, Dorothee (Prof. Dr. med.); Förderung: MSD

Elucidation of the regulatory role of alarmin-mediated stress tolerization for the susceptibility of neonates to systemic infections

■ Projektleitung: Viemann, Dorothee (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Endogenous alarmins determine successful gut colonization by warranting immune tolerance

■ Projektleitung: Viemann, Dorothee (Prof. Dr. med.); Förderung: VW-Stiftung

Originalpublikationen

Aggarwal N, Delgado BM, Salipalli S, Matamala N, Rademacher J, Schwerk N, Welte T, Janciauskiene S, Ringhausen FC Why do some adults with PIMZ alpha1-antitrypsin develop bronchiectasis? ERJ Open Res 2016;2(2):00021-2016

Awah CU, Tamm S, Hedtfeld S, Steinemann D, Tümmler B, Tsiavaliaris G, Stanke F Mechanism of allele specific assembly and disruption of master regulator transcription factor complexes of NF-KBp50, NF-KBp65 and HIF1a on a non-coding FAS SNP. Biochim Biophys Acta 2016;1859(11):1411-1428

Bush A, Barbato A, Clement A, Cunningham S, Blic Jd, Gilbert C, Goldbeck L, Kiper N, Schwerk N, Griese M European idiopathic pulmonary fibrosis Patient Charter: a missed opportunity. Eur Respir J 2016;48(1):282-283

Chouvarine P, Wiehlmann L, Moran Losada P, DeLuca DS, Tümmler B Filtration and Normalization of Sequencing Read Data in Whole-Metagenome Shotgun Samples. PLoS One 2016;11(10):e0165015

Clement A, de Blic J, Epaud R, Galeron L, Nathan N, Hadchouel A, Barbato A, Snijders D, Kiper N, Cunningham S, Griese M, Bush A, Schwerk N, chiLD-EU collaboration. Management of children with interstitial lung diseases: the difficult issue of acute exacerbations. Eur Respir J 2016;48(6):1559-1563

Dijkstra D, Meyer-Bahlburg A Human Basophils Modulate Plasma

Cell Differentiation and Maturation. J Immunol 2017;198(1):229-238

Fischer S, Greipel L, Klockgether J, Dorda M, Wiehlmann L, Cramer N, Tümmler B Multilocus amplicon sequencing of Pseudomonas aeruginosa cystic fibrosis airways isolates collected prior to and after early antipseudomonal chemotherapy. J Cyst Fibros 2016;DOI: 10.1016/j.jcf.2016.10.013

Fuchs SI, Schwerk N, Pittschieler K, Ahrens F, Baden W, Bals R, Fähndrich S, Gleiber W, Griese M, Hülskamp G, Köhnlein T, Reckling L, Rietschel E, Staab D, Gappa M Lung clearance index for monitoring early lung disease in alpha-1-antitrypsin deficiency. Respir Med 2016;116:93-99

Gohar F, Orak B, Kallinich T, Jeske M, Lieber M, von Bernuth H, Giese A, Weissbarth-Riedel E, Haas JP, Dressler F, Holzinger D, Lohse P, Neudorf U, Lainka E, Hinze C, Masjosthusmann K, Kessel C, Weinlage T, Foell D, Wittkowski H Correlation of Secretory Activity of Neutrophils With Genotype in Patients With Familial Mediterranean Fever. Arthritis Rheumatol 2016;68(12):3010-3022

Gohar F, Orak B, Kallinich T, Jeske M, Lieber M, von Bernuth H, Giese A, Weissbarth-Riedel E, Haas JP, Dressler F, Holzinger D, Lohse P, Neudorf U, Lainka E, Hinze C, Masjosthusmann K, Kessel C, Weinlage T, Foell D, Wittkowski H Secretory Activity of Neutrophils Correlates With Genotype in Familial Mediterranean Fever. Arthritis Rheumatol 2016;68(12):3010-3022

- Greipel L, Fischer S, Klockgether J, Dorda M, Mielke S, Wiehlmann L, Cramer N, Tümmler B Molecular epidemiology of mutations in antimicrobial resistance loci of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis airways. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;30(11):6726-6734
- Habener A, Behrendt AK, Skuljec J, Jirno AC, Meyer-Bahlburg A, Hansen G B cell subsets are modulated during allergic airway inflammation but are not required for the development of respiratory tolerance in a murine model. *Eur J Immunol* 2016;DOI: 10.1002/eji.201646518
- Härtel C, Hartz A, Bahr L, Gille C, Gortner L, Simon A, Orlikowsky T, Müller A, Körner T, Henneke P, Haase R, Zemlin M, Viemann D, Gebauer C, Thome U, Ziegler A, Rupp J, Herting E, Göpel W, German Neonatal Network. Media Stories on NICU Outbreaks Lead to an Increased Prescription Rate of Third-Line Antibiotics in the Community of Neonatal Care. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37(8):924-930
- Härtel C, Humberg A, Viemann D, Stein A, Orlikowsky T, Rupp J, Kopp MV, Herting E, Göpel W Preterm Birth during Influenza Season Is Associated with Adverse Outcome in Very Low Birth Weight Infants. *Front Pediatr* 2016;4:130
- Heinemann AS, Pirr S, Fehlhaber B, Mellinger L, Burgmann J, Busse M, Ginzler M, Friesenhagen J, von Köckritz-Blickwede M, Ulas T, von Kaisenberg CS, Roth J, Vogl T, Viemann D In neonates S100A8/S100A9 alarmins prevent the expansion of a specific inflammatory monocyte population promoting septic shock. *FASEB J* 2017;31(3):1153-1164
- Jablonka A, Behrens GM, Stange M, Dopfer C, Grote U, Hansen G, Schmidt RE, Happle C Tetanus and diphtheria immunity in refugees in Europe in 2015. *Infection* 2016;DOI: 10.1007/s15010-016-0934-7
- Jablonka A, Happle C, Grote U, Schleenvoigt BT, Hampel A, Dopfer C, Hansen G, Schmidt RE, Behrens GM Measles, mumps, rubella, and varicella seroprevalence in refugees in Germany in 2015. *Infection* 2016;44(6):781-787
- Jablonka A, Solbach P, Happle C, Hampel A, Schmidt RE, Behrens GM Hohe Hepatitis-A-Immunitätsrate bei Flüchtlingen in Deutschland. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2016;DOI: 10.1007/s00063-016-0203-7
- Jablonka A, Solbach P, Happle C, Hampel A, Schmidt RE, Behrens GM Hohe Hepatitis-A-Immunitätsrate bei Flüchtlingen in Deutschland. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2016;DOI: 10.1007/s00063-016-0203-7
- Jablonka A, Solbach P, Ringe B, Schleenvoigt BT, Dopfer C, Hampel A, Schmidt RE, Behrens GM Niedrige Seroprävalenz von Hepatitis C bei Flüchtlingen in Deutschland im Jahr 2015. *Notfall Rettungsmed* 2017;20(1):1-5
- Jirno AC, Daluge K, Happle C, Albrecht M, Dittrich AM, Busse M, Habener A, Skuljec J, Hansen G IL-27 Is Essential for Suppression of Experimental Allergic Asthma by the TLR7/8 Agonist R848 (Resiquimod). *J Immunol* 2016;197(11):4219-4227
- Junge S, Gölich D, den Reijer M, Wiedemann B, Tümmler B, Ellemunter H, Dübbers A, Küster P, Ballmann M, Koerner-Rettberg C, Grosse-Onnebrink J, Heuer E, Sextro W, Mainz JG, Hammermann J, Riethmüller J, Graepler-Mainka U, Staab D, Wollschläger B, Szczepanski R, Schuster A, Tegtmeyer FK, Sutharsan S, Wald A, Nofer JR, van Wamel W, Becker K, Peters G, Kahl BC Factors Associated with Worse Lung Function in Cystic Fibrosis Patients with Persistent *Staphylococcus aureus*. *PLoS One* 2016;11(11):e0166220
- Kröner C, Wittmann T, Reu S, Teusch V, Klemme M, Rauch D, Hengst M, Kappler M, Cobanoglu N, Sismanlar T, Aslan AT, Campo I, Proesmans M, Schaible T, Terheggen-Lagro S, Regamey N, Eber E, Seidenberg J, Schwerk N, Aslanidis C, Lohse P, Brasch F, Zarbock R, Griesse M Lung disease caused by ABCA3 mutations. *Thorax* 2017;72(3):213-220
- Losada PM, Tümmler B SNP synten analysis of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* population genomics. *FEMS Microbiol Lett* 2016;DOI: 10.1093/femsle/fnw229
- Meyer-Bahlburg A, Dressler F, Hartmann H, Bültmann E, Schwerk N, Thon A Transverse Myelitis and Retrobulbärneuritis bei einer jugendlichen Patientin mit systemischem Lupus erythematodes. *Arthritis und Rheuma* 2016;36(3):180-182
- Meyer-Bahlburg A, Dijkstra D Basophile Granulozyten und Autoimmunerkrankungen. Können basophile Granulozyten die Funktion von B-Zellen beim systemischen Lupus erythematodes beeinflussen? *Z Rheumatol* 2016;75(3):245-252
- Moran Losada P, Chouvarine P, Dorda M, Hedtfeld S, Mielke S, Schulz A, Wiehlmann L, Tümmler B The cystic fibrosis lower airways microbial metagenome. *ERJ Open Res* 2016;2(2):00096-2015
- Moran Losada P, Fischer S, Chouvarine P, Tümmler B Three-base periodicity of sites of sequence variation in *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* core genomes. *FEBS Lett* 2016;590(20):3538-3543
- Mucci A, Kunkiel J, Suzuki T, Brenning S, Glage S, Kühnel MP, Ackermann M, Happle C, Kuhn A, Schambach A, Trapnell BC, Hansen G, Moritz T, Lachmann N Murine iPSC-Derived Macrophages as a Tool for Disease Modeling of Hereditary Pulmonary Alveolar Proteinosis due to Csf2rb Deficiency. *Stem Cell Reports* 2016;7(2):292-305
- Okon E, Dethlefsen S, Pelnikevich A, Barneveld AV, Munder A, Tümmler B Key role of an ADP - ribose - dependent transcriptional regulator of NAD metabolism for fitness and virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Med Microbiol* 2017;307(1):83-94
- Rauch D, Wetzke M, Reu S, Wesselak W, Schams A, Hengst M, Kammer B, Ley-Zaporozhan J, Kappler M, Proesmans M, Lange J, Escibano A, Kerem E, Ahrens F, Brasch F, Schwerk N, Griesse M, PTI (Persistent Tachypnea of Infancy) 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
- Reinartz MT, Wetzke M, Happle C, Käble S, Scherer R, Kabesch M, Seifert R Neutrophilic superoxide production can assess pharmacological and pharmacogenetic beta-adrenoreceptor effects. *Allergy* 2016;71(8):1223-1227
- Reismann M, Ghaffarpour N, Luvall E, Jirno A, Radtke J, Claesson G,

Wester T TLR4 preconditioning is associated with low success of OK-432 treatment for lymphatic malformations in children. *Pediatr Surg Int* 2016;32(5):435-438

Riemekasten G, Aringer M, Baerwald CG, Meyer-Bahlburg A, Bergner R, Feuchtenberger M, Gebhardt C, Hellmich B, Keyßer G, Lorenz HM, Kneitz C, Witte T, Müller-Ladner U, Schneider M, Braun J, Rautenstrauch J, Specker C, Schulze-Koops H Rheumatologie - Integration in die studentische Ausbildung (RISA): Zur aktuellen Struktur der internistischen Rheumatologie an deutschen Hochschulen (RISA III). *Z Rheumatol* 2016;75(5):493-501

Roesser LM, Heratizadeh A, Wieschowski S, Mittermann I, Valenta R, Eiz-Vesper B, Hennig C, Hansen G, Falk CS, Werfel T alpha-NAC-Specific Autoreactive CD8+ T Cells in Atopic Dermatitis Are of an Effector Memory Type and Secrete IL-4 and IFN-gamma. *J Immunol* 2016;196(8):3245-3252

Roth A, Glaesener S, Schütz K, Meyer-Bahlburg A Reduced Number of Transitional and Naive B Cells in Addition to Decreased BAFF Levels in Response to the T Cell Independent Immunogen Pneumovax(R)23. *PLoS One* 2016;11(3):e0152215

Schmidt A, Hammerbacher AS, Bastian M, Niekens KJ, Klockgether J, Merighi M, Lapouge K, Poschgan C, Kölle J, Acharya KR, Ulrich M, Tümmler B, Unden G, Kaever V, Lory S, Haas D, Schwarz S, Döring G Oxygen-dependent regulation of c-di-GMP synthesis by SadC controls alginate production in *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ Microbiol* 2016;18(10):3390-3402

Schultze-Florey RE, Tischer S, Schwert N, Heim A, Eiz-Vesper B, Maecker-Kolhoff B Monitoring of adenovirus (ADV)-specific T cells in a boy with ADV pneumonia and disseminated disease after lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2016;18(5):756-760

Skuljec J, Cabanski M, Surdziel E, Lachmann N, Brenning S, Pul R, Jirno AC, Habener A, Visic J, Dalüge K, Hennig C, Moritz T, Happle C, Hansen G Monocyte/macrophage lineage commitment and distribution are affected by the lack of regulatory T cells in scurfy mice. *Eur J Immunol* 2016;46(7):1656-1668

Stangel M, Gold R, Pittrow D, Baumann U, Borte M, Fasshauer M, Hensel M, Huscher D, Reiser M, Sommer C Treatment of patients with multifocal motor neuropathy with immunoglobulins in clinical practice: the SIGNS registry. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(3):165-179

Stanke F, Tümmler B Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir Med* 2016;4(8):e36

Stein L, Pacht C, Junge S, Kaeding TS, Kück M, Maassen N, Wittke T, Shushakov V Skeletal Muscle Function in Young Patients With Cystic Fibrosis. *Pediatr Exerc Sci* 2016;28(3):364-373

Tümmler B Variability of sweat chloride - A never ending story. *J Cyst Fibros* 2017;16(1):7-8

Tümmler B Therapie der Mukoviszidose mit CFTR-Modulatoren. *Pneumologie* 2016;70(5):301-313

Wert AF, Posa D, Tsilochristou O, Schwert N Treatment of allergic children - Where is the progress (for the practicing allergist)? *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(7):671-681

Abstracts

2016 wurden 124 Abstracts publiziert.

Promotionen

Awah, Chidiebere Uzodinma (PhD MD M.Sc. Molecular Biomedicine): Mechanism of allele specific assembly and disruption of master regulator transcription factors NF-KBp50, p65 and HIF1a on a non-coding FAS SNPD.

Marten, Elger (Dr. med.): Interdependent TTF1 - ErbB4 interactions are critical for surfactant protein-B homeostasis in primary mouse lung alveolar type II cells.

Moeller, Meike (Dr. med.): Charakterisierung der Impfung mit einer 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidvakzine zur prognostischen Einschätzung von Atemwegserkrankungen bei Patienten mit primärem Immundefekt.

Morán Losada, Patricia (PhD Bioinformatics): Bioinformatic analysis of the microbial metagenome in cystic fibrosis airways.

Scharschmidt, Sarah (Dr. med.): Analyse der Immunzellen von Frühgeborenen mit Sepsis.

Schöber, Martin Rudolf Ernst (Dr. med.): Kontrollierter Abzug von Atemgas aus dem apparativen Totraum mittels einer Pumpe eine neue Methode zur Verringerung des Atemzugvolumens bei beatmeten Frühgeborenen.

Stipendien

Price, Mareike (Dr.): Junior Akademie Stipendium, BAFF/APRIL-Spiegel und das periphere B-Zell-Kompartiment in Patienten mit Neurodermitis und Allergisch Bronchopulmonaler Aspergillose (ABPA).

Schwert, Nicolaus (Dr.): Gerok-Stipendium aus DFG, Exzellenzcluster REBIRTH Mitteln für das Projekt Pulmonaler Makrophagentransfer (PMT) als neues Konzept in der Zell- und Gentherapie: Vorbereitung einer klinischen Phase I Studie bei Patienten mit pulmonaler Alveolarproteinose.

Wetzke Martin (Dr. med.): Junior Akademie Stipendium, Host and pathogen factors determining disease severity in children with RSV infection.

Wissenschaftspreise

Dittrich, Anna-Maria (PD Dr. med.): Johannes-Wenner-Preis der Dt. Lungenstiftung/Gesellschaft für päd. Pneumologie.

Junge, Sibylle (Dr. med.): Optimierung der Transition von CF-Patienten an der MHH.

Patricia Moran Losada, Katarzyna Pienkowska und Lutz Wiehlmann: Mylan Preis für Mukoviszidose.

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.): Pastpräsidentin der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie; Beiratsmitglied des NGFN, Bundesministerium für Bildung und Forschung; Vorstandsmitglied der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie; Berufenes Mitglied der Kommission Arzneimittel für Kinder und Jugendliche (KAKJ) des Bundesministeriums für Gesundheit; Mitglied im Organizing Committee der jährlichen American Thoracic Society Konferenzen; Mitglied im Kuratorium des Zentrums für Gesundheitsethik an der Evangelischen Akademie Loccum; Gutachter für Organe der Drittmittelförderung (DFG, BMBF, Wellcome Trust; Gutachtertätigkeit für folgende Zeitschriften: Journal of Allergy and Clinical Immunology, Journal of Immunology, Journal of Clinical Investigation, Clinical Experimental Allergy, Allergy, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Allergy; gewähltes Mitglied der Leopoldina (Nationale Akademie der Wissenschaften); Senatorin der MHH; Koordinatorin der Disease Area Asthma des Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL); Mitglied des Vorstandes des DZL, BREATH; Mitglied der Kommission; Gutachter im Fachkollegium der DFG.

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.): Vertreterin des Unterzentrums "Mukoviszidose" beim Zentrum für seltene Erkrankungen (ZSE) der MHH. Delegierte des Mukoviszidose e.V. bei der "Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte Forschung" (TMF) e.V. Mitglied im "Expertenrat Mukoviszidose" (ECORN-CF). Gutachtertätigkeit für das "Journal of Cystic Fibrosis". Gutachtertätigkeit für den "Alphonse and Jean Forton Fund" und den Mukoviszidose e.V.

Viemann, Dorothee (Prof. Dr. med.): Gutachtertätigkeit für die Drittmittelförderung der DFG. Gutachtertätigkeit für die Journale "Pediatric Allergy and Immunology, Journal of Immunology, Pediatric Research, Physiological Genomics, The Pediatric Infectious Disease Journal, Circulation Research.

Patente

Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.): Nebulization of immunoglobulin Patent-Nr. WO 2015/150510 A1

Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. med. Axel Haverich

Tel.: 0511/532-6580 • E-Mail: haverich.axel@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/httg.html

- Keywords: ARISE, BREATH, Chirurgie, Cortiss, CrossBIT, ESPOIR, Experimentelle Forschung, HTTG, Klinische Forschung, LEBAO, MedImplant, NIFE, DFG, Exzellenzcluster REBIRTH.

Forschungsprofil

Die auf drei Standorte verteilte experimentelle Forschung der HTTG-Chirurgie befasst sich mit klinisch relevanten Fragestellungen im Bereich der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, der 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 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 „DFG, Exzellenzcluster 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 Implantatforschung der HTTG-Chirurgie. Seit Frühjahr 2016 haben mehrere unserer Forschergruppen, welche die Entwicklung neuartiger kardiovaskulärer Implantate und einer Biohybridlunge zum Ziel haben, im neu erbauten Niedersächsischen Zentrum für Biomedizintechnik, Implantatforschung und Entwicklung (NIFE) eine Heimat gefunden. Hervorgegangen aus dem Verbundzentrum CrossBIT werden hier in Zusammenarbeit vor allem mit anderen chirurgischen Disziplinen sowie Naturwissenschaftlern und Ingenieuren der Leibniz-Universität und des Laserzentrums Hannover neuartige innovative Implantate entwickelt, und damit verbundene Themenbereiche wie z.B. die Biokompatibilität von Implantaten und die Bildung und Vermeidung von Biofilmen untersucht. Große Bedeutung wird hier zukünftig auch die Forschung an dem so genannten „Organ Care System“ erlangen.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Antikörper-Bestimmung und Identifizierung immunogener Proteine nach Implantation von Glutaraldehyd-fixierten porcinen Herzklappen

Mehr als 250.000 Herzklappen müssen weltweit jedes Jahr aufgrund verschiedener Herzerkrankungen ersetzt werden (1). Dazu werden neben mechanischen Herzklappen vor allem bioprothetische Klappen eingesetzt, die in der Regel aus Schweine- oder Rindergewebe bestehen, welches mit Glutaraldehyd fixiert wurde (2). Dieses seit 50 Jahren bekannte

Verfahren führt zur Quervernetzung von freien Aminosäuren und damit einerseits zur Stabilisierung des Gewebes, vor allem jedoch zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen, da immunogene Epitope durch diese Behandlung maskiert werden (3). Im klinischen Alltag ist jedoch die begrenzte Lebensdauer dieser Klappen von 10-15 Jahren hinreichend bekannt, was auf eine schleichende chronische Immunreaktion hinweist, die zur Verkalkung und Degeneration der Klappen führt (4). In diesem Zusammenhang sind besonders Antikörper von besonderer Bedeutung, die entweder schon im Plasma eines Implantat-Empfängers vorliegen (präformierte Antikörper) oder durch die Implantation einer tierischen Herzklappe induziert werden (Gewebe-spezifische Antikörper). Beide Typen von Antikörpern binden an immunogene Oberflächenstrukturen der Gewebe und führen durch Aktivierung des Komplementsystems und der Rekrutierung von Makrophagen und B/T-Lymphozyten zu den beobachteten Entzündungs- und Verkalkungsreaktionen (5). Insbesondere Antikörper gegen das α Gal-Epitop sind in dieser Hinsicht von Bedeutung. α Gal bezeichnet einen Kohlenhydratrest, der in Säugetieren durch die Aktivität der α 1,3 Galaktosyltransferase ausgebildet wird (6). In Primaten einschließlich des Menschen fehlt dieses Enzym, wodurch folglich kein α Gal gebildet werden kann. Dieses stellt daher für den Mensch eine körperfremde Struktur dar, gegen die Antikörper gebildet werden. Tatsächlich findet diese anti-Gal-Antikörperbildung in großem Ausmaß statt (1-2.6% aller G-Immunglobuline sind anti-Gal-Antikörper (6, 7)), da der Mensch lebenslang mit α Gal-Resten auf seinen Darmbakterien konfrontiert wird. Im Falle einer Transplantation von tierischem Gewebe würden diese eine hyperakute Abstoßungsreaktion hervorrufen (8).

In der vorliegenden Studie wurde die Immunogenität von Glutaraldehyd-fixierten Schweineherzklappen (Biovalsalva; Vascutek) in Patienten untersucht, die diese für einen Zeitraum bis zu 51 Monaten implantiert bekommen hatten. Insgesamt wurden 14 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, von denen 4 die Klappe vor 6 Monaten ($4,5 \pm 3,1$), 6 vor 25 Monaten ($25,4 \pm 5,0$) und 4 vor 51 Monaten ($51,2 \pm 12,5$) erhalten hatten. Als Kontrollgruppe dienten 10 gesunde Probanden gleichen Alters ohne Herzklappenimplantation. Im Serum dieser Personen wurden Antikörperspiegel gegen Homogenate der Biovalsalva-Klappen sowie gegen α Gal mittels eines ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) untersucht und nachfolgend anhand eines Patientenserums potentielle Immunogene in porcinem Herzklappengewebe durch ein- und zweidimensionale Westernblot-Analysen und anschließender Massenspektrometrie identifiziert.

Wie schon in einer früheren Studie beobachtet (9), wurden Gewebe-spezifische Antikörper durch die Implantation einer Herzklappe induziert (Abb. 2A). Diese waren in der Patientengruppe mit 6-monatiger Implantation gegenüber der Kontrollgruppe 1,73-fach ($p < 0,0001$) erhöht, fielen aber mit zunehmender Implantationsdauer (1,43-fache Erhöhung nach 25 Monaten; $p < 0,0001$) nach 51 Monaten wieder auf den Antikörperspiegel der Kontrollen ab. Anti-Gal-Antikörper dagegen wurden weitaus stärker und anhaltender induziert (Abb. 2B). 6 Monate nach Implantation wurde ein 4,75-facher Anstieg ($p < 0,0001$) beobachtet, der nach 51 Monaten mit 2,89-facher Erhöhung immer noch signifikant war ($p < 0,0001$).

Um zu untersuchen, ob die in Abb. 1A gemessenen Gewebe-spezifischen Antikörperspiegel ebenfalls ausschließlich auf anti-Gal-Antikörper zurückzuführen sind, wurde ein Homogenat von porcinem Herzklappengewebe mit PNGaseF behandelt, einem Enzym, was N-verknüpfte Glykosylierungen abspaltet und damit auch das α Gal-Epitop entfernt. Diese Homogenate wurden in einem Westernblot getestet, in dem ein Patientenserum als Primärantikörper eingesetzt wurde. Zunächst wurde mit einem spezifischen Antikörper, der ausschließlich α Gal-Reste erkennt, überprüft, dass der enzymatische Verdau erfolgreich und vollständig war (Abb. 3 A). Tatsächlich konnte nach PNGaseF-Behandlung eine vollständige Elimination der α Gal-positiven Banden, die mit unbehandeltem Gewebehomogenat beobachtet wurden, gezeigt werden. Im Gegensatz dazu wurden durch das Patientenserum auch nach PNGaseF-Behandlung eine starke Färbung von Banden in Höhe von ≈ 55 kDa, ≈ 65 kDa und ≈ 140 kDa beobachtet, während ein Kontrollserum lediglich stark die ≈ 55 kDa und schwach die ≈ 65 kDa Bande färbte (Abb. 3B). Dieses Experiment zeigte erstens, dass die induzierte Immunogenität porcinen Gewebes vorrangig auf Proteinen von 65 und 140 kDa beruhte, und dass zweitens diese nicht (allein) durch α Gal-Reste auf diesen Proteinen bedingt war. In einem letzten Schritt wurden die immunogenen Proteine

durch einen 2-dimensionalen Westernblot und anschließende Massenspektrometrie identifiziert. Dazu wurden porcine Gewebe-Homogenate zunächst durch isoelektrische Fokussierung als 1. Dimension und SDS-PAGE als 2. Dimension getrennt, was eine Separation eines Protein-Gemisches in einzelne Proteine erlaubt. Nach dieser zweidimensionalen Elektrophorese und nachfolgendem Westernblot wurden wie zuvor die Proteine mit dem Patienten- bzw. Kontrollserum inkubiert und somit immunogene Proteine sichtbar gemacht (Abb. 4). Diese wurden in einem parallel angefertigten Gel ausgeschnitten und durch Massenspektrometrie identifiziert. Die für das Patientenserum spezifischen immunogenen Proteine stellten Collagen VI alpha 1 (140 kDa) und Serumalbumin (69 kDa) dar, wohingegen durch Kontroll- und Patientenserum Serotransferrin (76 kDa) und die schwere Kette von Immunglobulin G (55 kDa) erkannt wurden (Tab.1). Erstere stellen somit Antigene dar, die eine spezifische Antikörperantwort induzieren, während gegen die zweite Gruppe präformierte Antikörper auch in Kontrollpersonen vorliegen.

Dieser Befund und die Bedeutung von Serumalbumin und Collagen VI für die Immunogenität von porcinem Gewebe wird durch mehrere Studien unterstützt. Serumalbumin kommt neben dem Serum auch in Geweben einschließlich der Herzklappen vor (10) und wurde nach Transplantation von porcinen Inselzellen in Primaten als hauptsächliches Immunogen identifiziert (11). Durch Glutaraldehyd-Fixierung scheint es daher nicht möglich zu sein, die immunogene Struktur von Albumin in porcinen Herzklappen ausreichend zu maskieren. Für Collagen VI wurde gezeigt, dass es unter Zytokin-Einfluss (IL-4) die Kalzifizierung von Osteoblasten fördert (12). Wichtiger noch ist eine Studie, in der die räumliche Verteilung der Kalzifizierungsherde in stenosierten Aortenklappen durch Massenspektrometrie untersucht wurde und deren Kolo-kalisation mit Collagen VI gezeigt wurde (13). Diese Befunde weisen darauf hin, dass Collagen VI bei der Verkalkung von Glutaraldehyd-fixierten porcinen Klappen im Zusammenspiel mit dem durch Antikörperbindung induzierten inflammatorischen Milieu eine wichtige Rolle spielen könnte. Interessanterweise ist die Immunogenität von Collagen VI nicht unbekannt. In einer früheren Studie konnten wir zeigen, dass dezellularisierte equine Carotiden in einem Mausmodell eine residuale Immunogenität hatten, die ebenfalls und ausschließlich auf Collagen VI beruhte (14). Da diese Gewebe durch ein intensiviertes Dezellularisierungsverfahren behandelt wurden, welches zelluläre Proteine praktisch vollständig eliminierte, ist es anzunehmen, dass Serumalbumin auf diese Weise entfernt wurde. Collagen VI stellt dagegen ein Strukturprotein der extrazellulären Matrix dar, welches nicht durch Dezellularisierung entfernt werden kann, zumindest nicht, ohne die Stabilität der Matrix stark zu beeinträchtigen. Zudem konnten wir bei Patienten, denen dezellularisierte porcine Herzklappen implantiert wurden, zeigen, dass auch dieses Gewebe eine restliche Immunogenität besitzt, die, wenn auch geringer als bei Glutaraldehyd-fixiertem Gewebe, dennoch eine signifikante Antikörperbildung induzierte (9). Die hier präsentierten Daten lassen vermuten, dass diese Immunogenität ebenfalls auf Collagen VI beruht und weitgehend unabhängig vom α Gal-Epitop ist. Dies scheint auch im Hinblick auf den Einsatz von α Gal-K.O. Schweinen zur Gewinnung von dezellularisierten Herzklappen bedenkenswert.

Schlussendlich bleibt es abzuwägen, welcher Typ von Herzklappenersatz gewählt werden soll. Als Herzklappe mit der niedrigsten Immunogenität kann nach wie vor die dezellularisierte humane Klappe betrachtet werden, die in vorangegangenen Studien sowohl in Hinsicht auf eine spezifische Antikörperbildung (9) als auch auf die zelluläre Immunantwort (15) hervorragende Ergebnisse lieferte. Daher klärt diese Studie nicht nur die wohlbekannteste Immunogenität Glutaraldehyd-fixierter porciner Herzklappen auf, sondern unterstützt indirekt auch erneut die Empfehlung, gerade bei jungen Menschen dezellularisierte Allografts einzusetzen, um so ein möglichst geringes Risiko für Klappendegeneration und -kalzifizierung zu gewährleisten.

Proben # ^a	Protein-Identifizierung ^a			Massenspektrometrie ^b		
	UniProtKB Proteinbezeichnung	UniProtKB Accession Nummer	theoretisches mW [kDa] / pI	Übereinstimmende Peptide	Coverage [%]	Mittlerer Fehler [ppm] ^c
I 1	COL6A1 PE4 SV1	I3LS72	45.05 / 5.9	2	4.60	31.26
I 2	COL6A1 PE4 SV1	I3LS72	45.05 / 5.9	4	9.89	36.09
I 3	COL6A1 PE4 SV1	I3LS72	45.05 / 5.9	3	6.67	43.74
II 1	Serumalbumin	F1RLN2	69.625	11	16.97	40.85
II 2	Serumalbumin	F1RLN2	69.625	16	22.90	43.11
II 3	Serumalbumin	F1RLN2	69.625	15	20.92	35.50
III 1	Serotransferrin	P09571	76.918	17	27.01	24.25
III 2	Serotransferrin	P09571	76.918	1	1.44	21.98
III 3	IgG Schwere Kette	L8B0U3	51.093	3	26.57	10.02
III 4	IgG Schwere Kette	L8B0W0	50.863	4	13.91	27.78

Abb. 1: Durch Massenspektrometrie identifizierte Proteine. Aus 2D-Gelen ausgeschnittene Proteinspots (Fig.4) wurden Trypsin-verdaut und massenspektrometrisch analysiert. a) Prozessierte Massenspektren wurden mit der "Sus scrofa" Datenbank abgeglichen, die über UniProtKB heruntergeladen wurde. b) Massenspektren wurden mit der ProteinLynxTM Global Server Software V2.1 (Waters) prozessiert. c) Probenbezeichnung wie in Abb. 4 angegeben. d) Mittlerer Fehler von allen gemessenen Peptiden.

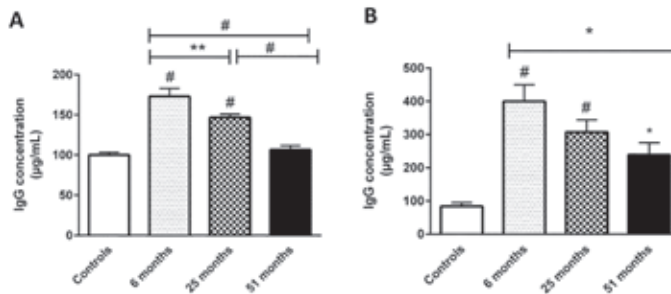


Abb. 2: Spezifische IgG Serumspiegel gegen Herzklappen-Gewebe (A) und aGal-Epitope (B) in Kontrollpersonen (n=10) und in Patienten, die mit Glutaraldehyd-fixierten Schweineherzklappen für die angegebenen Zeiträume (6 Monate: n=4; 25 Monate n=6; 51 Monate: n=4) implantiert wurden, bestimmt mittels ELISA. Gezeigt sind Mittelwerte± Standardfehler von drei unabhängigen Experimenten gemessen in Dreifachbestimmung. **: p<0.01 und #: p<0.0001 gegen die Kontrolle oder wie angegeben mittels einfaktorier Varianzanalyse und "Turkey's Mehrfach-Vergleichstest".

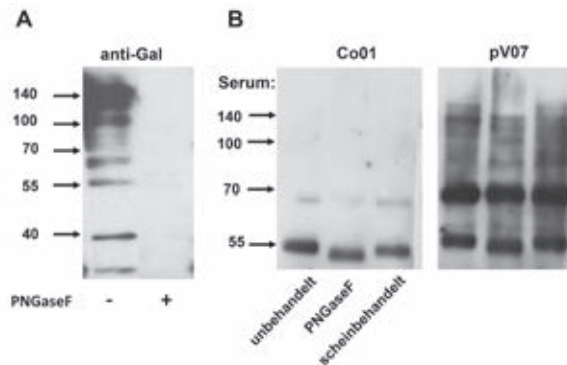


Abb. 3: Westernblot-Analyse von unbehandeltem, scheinbehandeltem oder N-Glykosidase F (PNGase F) –behandeltem frischem Schweineherzklappengewebe. Die Blots wurden mit einem spezifischen anti-Gal-Antikörper (A), mit Kontrollserum (Co01) oder Patientenserum (pV07, Implantation für 25 Monate; B) zur Färbung spezifischer Banden inkubiert.

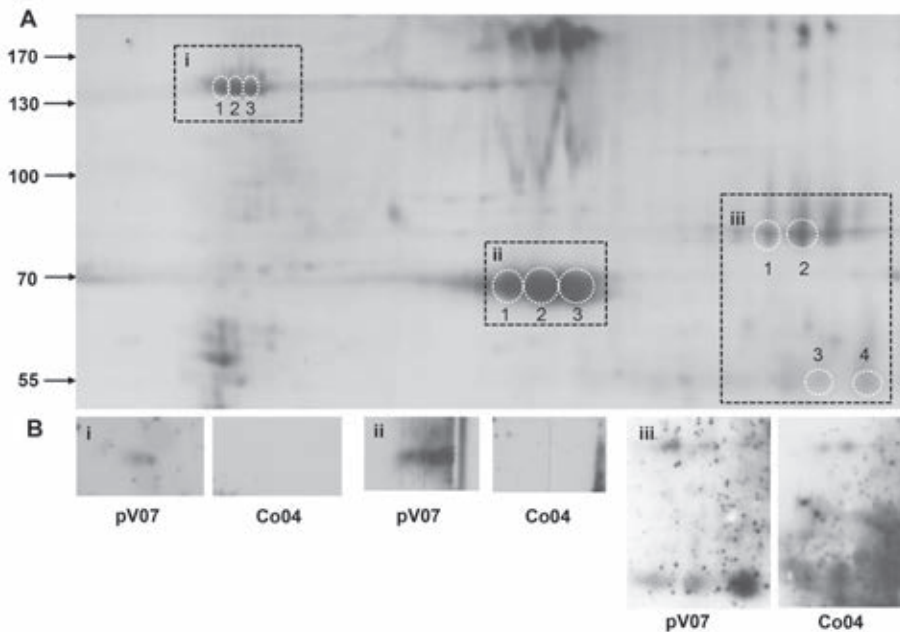


Abb. 4: Auftrennung eines Homogenates von frischem Schweineherzklappengewebe durch 2D-Elektrophorese. A) Die Coomassie-Färbung eines 2D-Gels zeigt die Auftrennung des Proteingemisches in einzelne Proteine. Die schwarzen Rahmen bezeichnen die Ausschnitte, die in B) gezeigt sind und die weißen Rahmen geben die ausgeschnittenen Proteinspots an (i1-3, ii1-3 and iii1-4). B) Westernblot nach 2D-Elektrophorese, der mit Patientenserum (pV07) oder Kontrollserum (Co04) zur Färbung spezifischer Spots inkubiert wurde. Gezeigt sind immunreaktive Spots in den Ausschnitten, die den markierten Feldern i-iii in A) entsprechen.

Referenzen

* Böer U, Büttner FR, Schridde A, Klingenberg M, Sarikouch S, Haverich A, Wilhelmi M. Antibody formation towards porcine tissue in patients implanted with crosslinked heart valves is directed to antigenic tissue proteins and Gal epitopes and is reduced in healthy vegetarian subjects. *Xenotransplantation*, Accepted on Dec 27 2016.

1. Siddiqui RF, Abraham JR, Butany J. Bioprosthetic heart valves: modes of failure. *Histopathology*. 2009; 55: 135-144.
2. Ciobotaru A, Cebotari S, Tudorache I, Beckmann E, Hilfiker A, Haverich A. Biological heart valves. *Biomed Tech (Berl)*. 2013; 58: 389-397.
3. Manji RA, Lee W, Cooper DK. Xenograft bioprosthetic heart valves: Past, present and future. *Int J Surg*. 2015; 23: 280-284.
4. Manji RA, Zhu LF, Nijjar NK, Rayner DC, Korbitt GS, Churchill TA, et al. Glutaraldehyde-fixed bioprosthetic heart valve conduits calcify and fail from xenograft rejection. *Circulation*. 2006; 114: 318-327.
5. Dahm M, Husmann M, Eckhard M, Prufer D, Groh E, Oelert H. Relevance of immunologic reactions for tissue failure of bioprosthetic heart valves. *Ann Thorac Surg*. 1995; 60: S348-352.
6. Macher BA, Galili U. The Galalpha1,3Galbeta1,4GlcNAc-R (alpha-Gal) epitope: a carbohydrate of unique evolution and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta*. 2008; 1780: 75-88.
7. Mcmorrow IM, Comrack CA, Sachs DH, Dersimonian H. Heterogeneity of human anti-pig natural antibodies cross-reactive with the Gal(alpha1,3)Galactose epitope. *Transplantation*. 1997; 64: 501-510.
8. Yang YG, Sykes M. Xenotransplantation: current status and a perspective on the future. *Nat Rev Immunol*. 2007; 7: 519-531.
9. Boer U, Schridde A, Anssar M, Klingenberg M, Sarikouch S, Dellmann A, et al. The immune response to crosslinked tissue is reduced in decellularized xenogeneic and absent in decellularized allogeneic heart valves. *Int J Artif Organs*. 2015; 0.

10. Tompkins RG, Schnitzer JJ, Yarmush ML. Macromolecular transport within heart valves. *Circ Res.* 1989; 64: 1213-1223.
11. Kang HJ, Lee H, Park EM, Kim JM, Shin JS, Kim JS, et al. Dissociation between anti-porcine albumin and anti-Gal antibody responses in non-human primate recipients of intraportal porcine islet transplantation. *Xenotransplantation.* 2015; 22: 124-134.
12. Ishibashi H, Harumiya S, Koshihara Y. Involvement of type VI collagen in interleukin-4-induced mineralization by human osteoblast-like cells in vitro. *Biochim Biophys Acta.* 1999; 1472: 153-164.
13. Mourino-Alvarez L, Iloro I, De La Cuesta F, Azkargorta M, Sastre-Oliva T, Escobes I, et al. MALDI-Imaging Mass Spectrometry: a step forward in the anatomopathological characterization of stenotic aortic valve tissue. *Sci Rep.* 2016; 6: 27106.
14. Boeer U, Buettner FF, Klingenberg M, Antonopoulos GC, Meyer H, Haverich A, et al. Immunogenicity of Intensively Decellularized Equine Carotid Arteries Is Conferred by the Extracellular Matrix Protein Collagen Type VI. *PLoS One.* 2014; 9: e105964.
15. Neumann A, Sarikouch S, Breyman T, Cebotari S, Boethig D, Horke A, et al. Early systemic cellular immune response in children and young adults receiving decellularized fresh allografts for pulmonary valve replacement. *Tissue Eng Part A.* 2014; 20: 1003-1011.

■ Projektleitung: Böer, Ulrike (PD Dr. rer. nat.); Büttner, Falk (Prof. Dr. med.); Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Niedersächsisches Zentrum für Biomedizintechnik, Implantatforschung und Entwicklung.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

In vivo-Testung eines autologen bioartifiziellen Gefäßersatzes aus peripherem Blut im Großtiermodell

■ Projektleitung: Aper, Thomas (Dr. med.); Förderung: Hannover Impuls/ intern

Acoustic diagnostic tool to detect thrombus formation in VADs

■ Projektleitung: Avsar, Murat (Dr. med.); Kooperationspartner: Fa. Sennheiser

A multi-center, randomized, open-label, parallel group study investigating the renal tolerability, efficacy and safety of a CNI-free regimen (Everolimus and MPA) versus a CNI-regimen with Everolimus in heart transplant recipients. MANDELA - TRIAL.

■ Projektleitung: Bara, Christoph (Prof. Dr. med.), Team: Rahbarian, Shirin (Dr. med.), Franz, Beate (Dr. med.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Effects of a controlled exercise training program on exercise capacity and cardiac allograft vasculopathy in patients after heart transplantation.

■ Projektleitung: Bara, Christoph (Prof. Dr. med.), Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kooperation mit Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.), Institut für Sportmedizin; Förderung: HTTG-intern und Institut für Sportmedizin der MHH

Untersuchungen pathophysiologischer Nebenwirkungen der ECMO-Implantation.

■ Projektleitung: Bara, Christoph (Prof. Dr. med.), Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Hilfiger-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.), Kühn, Christian (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Kooperation mit Hilfiger-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.), Klinik für Kardiologie; Förderung: HTTG intern mit Klinik für Kardiologie

Assessment of immune mediators in blood for detection of developed cardiac allograft vasculopathy.

■ Projektleitung: Bara, Christoph (Prof. Dr. med.) und Przybyłek, Bianca; Kooperationspartner: Kooperation mit Falk, Christine (Prof. Dr. med.), IFB-Tx; Förderung: HTTG intern

Beurteilung der immunologischen Botenstoffe in Myokardbiopsien in der Abstoßungsdiagnostik nach Herztransplantation.

■ Projektleitung: Bara, Christoph (Prof. Dr. med.) und Schick, Alina; Kooperationspartner: Kooperation mit Falk, Christine (Prof. Dr. med.), IFB-Tx; Förderung: HTTG intern

Einfluss der non-Pulsatilität auf Veränderungen der Gefäßwand bei Patienten mit einem LVAD

■ Projektleitung: Bara, Christoph (Prof. Dr. med.)

Generierung einer optimierten bioartifziellen Gefäßprothese und Charakterisierung ihres immuno-genen Potentials durch in vitro und in vivo Untersuchungen

■ Projektleitung: Böer, Ulrike (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Jonigk, Danny (PD Dr. med.) Institut für Pathologie, MHH; Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

HLA-I Silencen von allogenen Endothelzellen und Charakterisierung ihrer funktionellen Eigenschaften für das vaskuläre Tissue Engineering

■ Projektleitung: Böer, Ulrike (PD Dr. rer. nat.); Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Figueredo, C. (PD Dr. med.) Transfusionsmedizin; Förderung: Land Niedersachsen, VW Stiftung

Besiedlungsstrategien zur Generierung einer voll-autologen bioartifziellen Gefäßprothese

■ Projektleitung: Böer, Ulrike (PD Dr. rer. nat.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: Land Niedersachsen, VW Stiftung

Status von Patienten mit angeborenen Herzfehlern in Deutschland- Auswertung von Versorgungsdaten der gesetzlichen Krankenkassen

■ Projektleitung: Böthig, Dietmar (PD Dr. med. M.Sc.); Kooperationspartner: DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Köln); Förderung: Erstattung durch LOM

Leben mit einer Herzklappenprothese im rechtsventrikulären Ausflusstrakt: Erkenntnisse unter Verwendung des Nationalen Registers für angeborene Herzfehler

■ Projektleitung: Böthig, Dietmar (PD Dr. med. M.Sc.); Kooperationspartner: Kompetenznetz Angeborene Herzfehler/ Nationales Register Angeborene Herzfehler (Dr. Bauer); Förderung: Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V.

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 DFG, Exzellenzcluster REBIRTH 2

■ Projektleitung: Cebotari, Serghei (PD Dr. med.), Martens, Andreas (Dr. med.), Tudorache Igor (Dr. med.); Förderung: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH 2 (DFG + MWK)

Testung xenogener Matrices für das TE von Herzklappen hinsichtlich ihrer Immunogenität und Funktionalität im nichthumanen Primatenmodell

■ Projektleitung: Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr.); Goecke, Tobias; Förderung: CORTISS

Auswirkung des Immunmetabolismus auf die inflammatorische Reaktion von postoperativ Langzeitbeatmeten nach kardiochirurgischem Eingriff.

■ Projektleitung: Fegbeutel, Christine (Dr. med.); Haverich, Axel (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kalinke, U. (Prof. Dr.); Grabski, E. (Dr.); Institute for Experimental Infection Research, TWINCORE, Centre for Experimental and Clinical Infection Research, Sparwasser, T. (Prof. Dr.); Lochner, M. (Dr.); Institute of Infection Immunology, TWINCORE, Centre for Experimental and Clinical Infection Research; Förderung: Intern

Ermittlung der postoperativen subglottischen Sekretmenge bei Langzeitbeatmeten nach kardio- und thoraxchirurgischem Eingriff.

■ Projektleitung: Fegbeutel, Christine (Dr. med.); Kooperationspartner: Logemann, Frank (Dr. med.), Gras, Clemens (Dr. med.) Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover; Förderung: Firma Tracoe, Firma Asskea

KFO 311; Teilprojekt 5: „Humanes iPS-Zell basiertes Herzgewebe als Modell der Herzinsuffizienz und der kardialen Entlastungstherapie: Molekulare Charakterisierung und Identifizierung therapeutischer Strategien“

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), mit Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: diverse innerhalb der Klinik für Kardiologie und Angiologie; Klinik für Pneumologie; Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie; Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin; Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien; Klinik für Nuklearmedizin; Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie; Förderung: DFG

Verbundprojekt “Biohybrids for Photon-Activated Cardiac Excitation (BioPACE); Teilvorhaben MHH „Generierung von Licht-erregbaren Herzmuskelzellen und Gewebekonstrukten aus induzierten pluripotenten Stammzellen“

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), mit Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.) Martens, Andreas (Dr. med.); Kooperationspartner: Heisterkamp, Alexander (Prof. Dr. rer. nat.) Laser Zentrum Hannover e.V.; Niehaus, Jan Steffen (Dr. rer. nat.) Centrum für Angewandte Nanotechnologie CAN GmbH; Trebst, Tilmann (Dr. rer. nat.) LifePhotonic GmbH; Sasse, Philipp (Prof. Dr. med.) Universitätsklinikum Bonn; Förderung: BMBF

Myokardiales Tissue Engineering; Teilprojekte (Auswahl): Entwicklung und Testung neuartiger Biopolymere für die Verwendung im myokardialen TE (mit Dräger, G. (Dr. rer. nat.), LUH; Bioartifizielles myokardiales Gewebe als in vitro-Modell für Hypertrophie (mit Heineke, J. (Prof. Dr. med.) Kardiologie); Substanztestungen an Kardiomyozyten aus iPS-Zellen (mit Loos, A. (Dr. rer. nat.) Bioverträglichkeitslabor BioMedimplant)

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (DFG, Exzellenzcluster REBIRTH)

In vitro Organisation von kardiovaskulären Zellen aus hiPSCs zu vaskularisiertem Herzgewebe

■ Projektleitung: Gruh, Ina (PD Dr. rer. nat.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: DFG

BioPace: „Biohybride für die Photon-aktivierte cardiale Erregung“

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.); Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Martens, Andreas (Dr. med.); Förderung: BMBF

Klinische Translation im Rahmen des Moduls Translation der Initiative Biofabrication for NIFE

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), Lenarz, Thomas (Prof. Dr. med.), Wilhelm, 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; Förderung: Land Niedersachsen, VW Stiftung

ESPOIR - European clinical study for the application of regenerative heart valves

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med.); 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. med.); 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)

Klinische Translation

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), Lenarz, Thomas (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Voigt, Henning (Dr. rer. nat.), Kampmann, Andreas (Dr. rer. nat.), Loos, Anneke (Dr. rer. nat.), Duda, Franziska, Lipokatic-Takacs, Esther (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Eberhard, Jörg (Prof.), Modul Grad von Biofabrication for NIFE, Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Modul Tissue Engineering von Biofabrication for NIFE, Klimmt, Christoph (Prof.), Modul Public von Biofabrication for NIFE, Stiesch, Meike (Prof.), Modul Implantatassoziierte Infektionen von Biofabrication for NIFE, Schubert, Cornelius (Dr.), Universität Siegen, TRAIN; Förderung: Land Niedersachsen (Biofabrication for NIFE); DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

Surface functionalisation to prevent and treat LVAD related infections

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), Schmitto, Jan (Prof., Dr. med.), Avsar, Murat (Dr. med.), Chichkov, Boris (Prof. Dr.), Sajti, Laszlo (Dr. rer. nat.), Loos, Anneke (Dr. rer. nat.) Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Stiesch, Meike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: St.Jude Medical (ehemals Thoratec LTD); Förderung: St.Jude Medical

Prospective, multi-center, randomized clinical investigation of TRANSMEDICS® ORGAN CARE SYSTEM™ (OCS) for lung preservation and transplantation (INSPIRE Trial)

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr.); Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: TransMedics, Inc.

RESPONSE - Forschungsvorhaben 2: Minimalinvasive Technologien zur Behandlung von Herzklappen-erkrankungen: Artificielle und regenerative Konzepte sowie Methoden und Systeme zur Beschreibung zulassungsrelevanter Qualitätsparameter

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med.); Schilling, Tobias (Dr. med.); Ricklefs, Marcel (Dr. med.); Kooperationspartner: Universität Rostock /Universitätsmedizin, Rostock Institut für Implantattechnologie und Biomaterialien e.V., Rostock CORTRONIK GmbH, Rostock Vivantes Kliniken im Friedrichshain und Am Urban, Berlin; Förderung: BMBF

Concept for the Development of an Infection Control Strategy for the Medical Institutions of Moldova.

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med.); Fegbeutel, Christine (Dr. med.); Kooperationspartner: Director of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic Moldova, Prof. I. Ababii; Prof. A. Paraschiv, Institute of Epidemiology of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic Moldova; Director of Republican Hospital of Moldova, Chisinau, Prof. A. Ciubotaru; Leiter der Abteilung für Krankenhaushygiene der Medizinischen Hochschule Hannover, Prof. F. Bange; Förderung: Bundesgesundheitsministerium Deutschland

Deutsch-Russische Forschungspartnerschaft im Bereich der präklinischen Implantatforschung / German-Russian cooperation in preclinical transplantation studies: a research and infrastructure roadmap for collaboration (GRAPHITE)

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med.); Martin, Ulrich (Prof. Dr.); Cebotari, Serghei (PD Dr. med.); Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Tudorache, Igor (Dr. med.); Goecke, Tobias; Theodoridis, Karolina; Kaup, Franz-Joseph (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Biology of xenogeneic cell, tissue and organ transplantation - from bench to bedside; Biomatrices - heart valves

■ Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Haverich, Axel (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG TRR127

Biology of xenogeneic cell, tissue and organ transplantation - from bench to bedside; Präklinische Prüfung von antigen-reduzierten, dezellularisierten Schweineherzklappen

■ Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Haverich, Axel (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG TRR127

Entwicklung und präklinische Testung von gefriergetrockneten Pulmonalklappenmatrices für die Herzklappenersatztherapie

■ Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Tudorache, Igor (Dr. med.); Kooperationspartner: Wolkers, Wim (Prof. Dr.-Ing.); Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover; Förderung: Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschung GmbH

Testung xenogener Herzklappenmatrices im GalTKo Schwein

■ Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Haverich, Axel (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Niemann, Heiner (Prof. Dr. med. vet.), Friedrich Loeffler Institut, Mariensee; Förderung: Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V.

Entwicklung eines präoperativen Tests zum Ausschluss immunologischer Inkompatibilitäten zwischen Patient und dezellularisierter xenogener Herzklappenprothese

■ Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Haverich, Axel (Prof. Dr. med.); Förderung: Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V.

Tissue Engineered Valves

■ Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: DFG (DFG, Exzellenzcluster REBIRTH 2)

Fibrin Patches

■ Projektleitung: Horke, Alexander (Dr. med.), Böer, Ulrike (PD Dr. rer. nat.) Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: Kinderherzen e.V.

(Prä-)terminales Herz- und Lungenversagen: mechanische Entlastung und Reparatur (Klinische Forschergruppe KFO 311)

■ Projektleitung: Kempf, Tibor (Prof. Dr. med.), (PL TP1: Hoeper, Marius (Prof. Dr. med.), Schmitto, Jan (Prof. Dr. med.), Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Kardiologie und Angiologie, Klinik für Pneumologie, Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien, Klinik für Nuklearmedizin, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie; Förderung: DFG

Investigating the impact of the aggregate size on mesendodermal specification of human pluripotent stem cells in static and dynamic suspension cultures

■ Projektleitung: Kempf, Henning; (AG Zweigerdt, (Dr. rer. nat.); Förderung: HILF, MHH

Computational modelling of early differentiation patterning in human pluripotent stem cells to study the impact of the bulk cell density

■ Projektleitung: Kempf, Henning; (AG Zweigerdt, (Dr. rer. nat.); Förderung: Joachim Herz Stiftung

Marie Curie Initial Training Network TECAS: Tissue Engineering Solutions for Cardiovascular Surgery

■ Projektleitung: Korossis, Sotiris (Dr.); Haverich, Axel (Prof. Dr. med.); Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Cebotari, Serghei (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Baaijens, Frank (Prof. Dr.), Technische Universität Eindhoven; Jockenhövel, Stefan (Prof. Dr. med.), RWTH Aachen Universität; Gerosa, Gino (Prof. Dr. med.), Universität Padua; Mavrilas, Demosthenes (Prof. Dr.), Universität Patras; Harder, Michael (Dr.); Corlife GbR; Förderung: EU

Marie Curie Initial Training Network TECAS: Tissue Engineering Solutions for Cardiovascular Surgery

■ Projektleitung: Korossis, Sotirios (Ph.D.), Haverich, Axel (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Harder, Michael (Dr. rer. nat.), Corlife; Jockenhövel, Stefan (Prof.), RWTH Aachen Universität; Gerosa, Gino (Prof.), Universität Padua; Baaijens, Frank (Prof.), Eindhoven University of Technology; Mavrilas, Dimos (Prof.), Universität Patras.; Förderung: Europäische Kommission, Marie Skłodowska-Curie Actions

RESPONSE - Basisvorhaben 1: Grundlegende Arbeiten zu Innovationen bei Implantaten, Diagnostik- und Applikationssystemen für das Herz-Kreislauf-System, Auge und Ohr

■ Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Dr. med.); Haverich, Axel (Prof. Dr. med.); Schilling, Tobias (Dr. med.); Riclefs, Marcel (Dr. med.); Kooperationspartner: Universität Rostock /Universitätsmedizin, Rostock Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald / Universitätsmedizin, Greifswald Westfälische Wilhelms-Universität Münster / Institut für Anatomie & Vaskuläre Biologie, Münster Laser Zentrum Hannover e.V., Hannover 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

RESPONSE - Basisvorhaben 3: System- und Innovationsforschung als Voraussetzung für die Planung von F&E-Prozessen bei Implantatinnovationen

■ Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Dr. med.); Haverich, Axel (Prof. Dr. med.); Schilling, Tobias (Dr. med.); Riclefs, Marcel (Dr. med.); Jäger, Cornelius; Schaubert, Christina; Kooperationspartner: Universität Rostock /Universitätsmedizin, Rostock Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald / Universitätsmedizin, Greifswald BIOTRONIK SE & Co. KG, Berlin; Förderung: BMBF

12 month, 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 controll of cardiac remodeling.

■ Projektleitung: Lehner, Frank (Prof. Dr. med.), für Echo: Bara, Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kooperation mit Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie; Förderung: Novartis Pharma GmbH

Service Unit Biocompatibility

■ Projektleitung: Loos, Anneke (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Braun, Armin (Prof.), Fraunhofer ITEM, Gruh, Ina (PD Dr.),LEBAO, MHH, Marsch, Georg (Dr. med.), HTTG, MHH, Schmitto, Jan (Prof. Dr. med.) HTTG, MHH, Hanke, Jasmin (Dr. med.), 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 (DFG, Exzellenzcluster REBIRTH)

DGF Forschergruppe FOR 2180 Gradierte Implantate und Regenerative Strategien

■ Projektleitung: Loos, Anneke (Dr. rer. nat); Förderung: DFG

Chirurgische Rekonstruktion und Rekonstitution bei intractabler koronarer Herzkrankheit - Entwicklung eines ex vivo-Modells am entlasteten Herzen unter Anwendung des Organ Care Systems (OCS)

■ Projektleitung: Martens, Andreas (Dr. med.), Haverich, Axel, (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kardiologie, Pneumologie, Radiologie, Nuklearmedizin der MHH; Förderung: DFG, Transmedics; Transferprojekt KFO311, Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Kempf, Tibor (Prof. Dr. med.)

Beating Heart Aortic Arch Surgery - Großtiermodell zur Optimierung der kardialen Protektion in der Aortenbogenchirurgie

■ Projektleitung: Martens, Andreas (Dr. med.); Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Medimplant; Förderung: Vasutek

Risikofaktoren für die Protheseninfektion im kurzfristigen bis langfristigen Intervall nach thorakalen Aorteneingriffen

■ Projektleitung: Martens, Andreas (Dr. med.); Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Förderung: HTTG-intern

CT-morphologische Befunde im Langzeitverlauf nach thorakalen Aorteneingriffen: Abgrenzung von Normalbefunden und Indikatoren für eine Protheseninfektion.

■ Projektleitung: Martens, Andreas (Dr. med.); Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Förderung: HTTG-intern

Generation of iPSC-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)

iPSCs for disease modelling, drug screening and cell therapy

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (DFG, Exzellenzcluster REBIRTH II, Unit 1.2)

Lung regeneration and repair

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Haverich, Axel (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (DFG, Exzellenzcluster REBIRTH II, 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.); Kraft, Theresia (Prof. Dr.), Brenner, Bernhard (Prof. Dr.) (Abteilung für Molek.-/Zellphysiologie); Förderung: DFG

(Prä-)terminales Herz- und Lungenversagen: mechanische Entlastung und Reparatur (KFO 311); TP6: Ex vivo Gentherapie der pulmonalarteriellen Hypertonie mittels therapeutisch funktionalisierter iPSC-Zell-abgeleiteter Endothelzellen nach Präkonditionierung im ex-vivo lung perfusion system (EVLP)

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Hansmann, Georg (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

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

Induced pluripotent stem cells for identification of novel drug combinations targeting cystic fibrosis lung and liver disease (INSTINCT)

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: M. Amaral (FCUL-Faculty of Sciences, University of Lisboa); L. Galletta (Istituto Giannina Gaslini - U.O.C. Genetica Medica); B.J. Scholte (Erasmus MC Rotterdam); J. Rossant (Peter Gilgan Centre for Research and Learning); J.W. Hanrahan (Department of Physiology, McGill University); Förderung: EU/E-Rare

Large animal models

■ Projektleitung: Niemann, Heiner (Prof. Dr. med. vet.) (Friedrich-Löffler-Institut, Mariensee); Kooperationspartner: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Cantz, Tobias (Prof. Dr. med.), Ott, Michael (Prof. Dr. med.) (Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie); Kraft, Theresia (Prof. Dr.) (Abteilung für Molek.-/Zellphysiologie); Förderung: DFG (DFG, Exzellenzcluster REBIRTH II, Unit 9.1)

Human iPSC cells for drug screening and modeling cystic fibrosis.

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DAAD

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)

Ursachen kindlicher Arteriosklerose - Autopsie-Studie zum Einfluss von schweren Infektionskrankheiten

■ Projektleitung: Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), Länger, Florian (Dr. med.); Kooperationspartner: Zinserling, Vsevolod (Prof. Dr. med.), Medizinischen Fakultät der Universität von Sankt-Petersburg; Wiredu, Edwin (Prof. Dr.) Department of Pathology, University of Ghana Medical School, Accra, Ghana; Ossei, Paul Sampene (Dr.) Department of Pathology, Knust School of Medical Science, Kumasi, Ghana; Koordination in Ghana: Frimpong-Boateng, Kwabena (Prof. Dr. med.); Förderung: CORTISS Herz- und Gewebeforschungs GmbH Hannover

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)

poliPlant

■ Projektleitung: Schmitto, Jan (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Berlin Heart GmbH, Clean-Lasersysteme GmbH, Fraunhofer Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V. (Fraunhofer Institut für Lasertechnik); Förderung: BMBF

Medolution

■ Projektleitung: Schmitto, Jan (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schüchtermann-Schiller'sche Kliniken GmbH, Materna GmbH Information & Communication, ATOS IT Solutions & Services GmbH, OFFIS e.V., Technische Universität Dortmund; im ITEA3 Gesamtprojekt noch 12 weitere internationale Partner aus 5 Ländern; Förderung: BMBF (internationales ITEA3-Projekt)

Surface functionalization to prevent and treat LVAD related infection

■ Projektleitung: Schmitto, Jan (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: BioMedi-plant, Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde (MHH), Laser Zentrum Hannover; Förderung: Thoratec Corporation (St. Jude Medical, Inc.)

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.); Kooperationspartner: Henkenberens, Christoph (Dr. med.), Christiansen, Hans (Prof. Dr. med.) Strahlentherapie; Förderung: Junge Akademie, MHH

Generierung von Kapillarnetzen durch Perizyten-Endothelzell Co-Kulturen zur Charakterisierung von Pathomechanismen der Arteriosklerose

■ Projektleitung: Schrimpf, Claudia (Dr. med.), Böer, Ulrike (PD Dr. rer. nat.), Wilhelmi, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: HiLF, MHH

Vergleich des Keimspektrums bei Verdacht auf Implantatassoziierte Infektion der Gefäßstrombahn mittels UNYVERO und konventioneller Mikrobiologie

■ Projektleitung: Schrimpf, Claudia (Dr. med.); Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Rustum Saad (MD), Haverich, Axel (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ziesing, Stefan (Dr. med.) (Mikrobiologie); Förderung: Curetis AG

Vergleich des Keimspektrums bei Verdacht auf kardiovaskulärer Infektion mittels UNYVERO und konventioneller Mikrobiologie

■ Projektleitung: Schrimpf, Claudia (Dr. med.); Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Kühn, Christian (PD. Dr. med.), Rustum Saad (MD), Haverich, Axel (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ziesing, Stefan (Dr. med.) (Mikrobiologie); Förderung: Curetis AG

LEONARDO- Klinische Evaluation einer nahtlosen Anastomosenkupplung „corVCD“ bei einem kompletten Aortenbogensersatz

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Corlife oHG

PERSIST-Trial, Perceval vs Standard-AVR

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Förderung: Liva-Nova

Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease Perikard Bioprothese in Aortenposition, Modell 3300TFX (Zweitvotum)

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Förderung: Edwards Lifesciences

TRITON Surgical Treatment of Aortic Stenosis with a next Generation Surgical Aortic Valve

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Förderung: Edwards Lifesciences

CAVALIER - Perceval S valve clinical trial for extended CE mark (TPS001)

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Förderung: Liva Nova

Multi-center, non-randomized trial to determine the safety and effectiveness of the Model 400 aortic valve bioprosthesis in patients with aortic valve disease (PERIGON Pivotal Trial)

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Förderung: Medtronic

Perceval Sutureless Implant VS Standard Aortic Valve Replacement (PERSIST-AVR). A Controlled Randomized Trial in the Surgical Treatment of Aortic Valve Disease.

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Förderung: Liva Nova

Assessing clinical outcomes using the EDWARDS INTUITY Elite Valve System in isolated AVR using Minimally Invasive Surgery in a European multi-center, active, post-market registry (MISSION Registry)

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Förderung: Edwards Lifesciences

GREAT Registry

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Rustum, Saad, Schrimpf, Claudia (Dr. med.); Kooperationspartner: internationales Registry; Förderung: Firma W.L. Gore

Immunologic transplant tolerance - porcine lung transplantation model

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 1.1.2)

Mechanisms of bronchiolitis obliterans syndrome

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Maus, Ulrich (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 1.2.2)

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)

Impact of OCS lung preservation on the immune phenotype in a porcine lung transplantation model

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Falk, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Transmedics, Inc.

Immuno-phenotyping of clinical lung transplant recipients before and after transplantation

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Kooperation mit 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: Kooperation mit Gottlieb, Jens (PD Dr. med.), Pneumologie, MHH; Förderung: Astellas Pharma GmbH

International Trial to evaluate the safety and effectiveness of the portable organ care system (OCSTTM) lung for recruiting, preserving and assessing expanded criteria donor lungs for transplantation (Expand Trial)

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: TransMedics, Inc.

Kalte vs. warme Organkonservierung im Rahmen der Lungentransplantation - Immunmonitoring mittels in vivo Analyse spezieller immunmodulatorischer Biomarker

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.); Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Kooperation mit Falk, Christine (Prof. Dr.), MHH, Transplantationsimmunologie; Förderung: IFB Tx

Entwicklung einer Bioartifizierten Lunge - Verhindern der Abstoßung allogener Endothelzellen durch HLA-Klasse I Silencing

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.); Figueiredo, Constanca (PD. Dr.); Kooperationspartner: MHH, Institut für Transfusionsmedizin; Figueiredo, Constanca (PD. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Immune monitoring accompanying the prospective, multi-centre, randomized clinical investigation of TransMedics[®] Organ Care SystemTM (OCS) for lung preservation and transplantation, OPEX 2

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.); Kooperationspartner: MHH, Institut für Transplantationsimmunologie (Prof. Dr. Christine Falk); Förderung: IFB-Tx

The Organ-Care-SystemTM (OCS) - Establishment of functional Magnetic Resonance Imaging of lungs within preclinical and clinical use of the OCS

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.); Hüper, Katja (PD Dr.); Renne, Julius (Dr.); Zinne, Norman (Dr. med.); Kooperationspartner: MHH, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (PD Dr. Hüper); Förderung: MHH, GEROK-Stelle

ELD 2.1 ECMO and artificial lung

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.) (Co-PI), Korossis, Sotirios (Dr.); Förderung: Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 2. Förderperiode

ELD 4 Ex-vivo lung perfusion

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.); Förderung: Deutsches Zentrum für Lungenforschung

Clinical Scientist, Ex-vivo therapy for cytomegalovirus within human lung transplantation

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.); Kooperationspartner: MHH, HZI; Förderung: HZI Braunschweig

KFO, Teilprojekt 6: Ex-vivo Genterapie der pulmonalarteriellen Hypertonie mittels therapeutisch funktionalisierten iPS Zell-abgeleiteter Endothelzellen nach Präkonditionierung im ex-vivo lung perfusion system (EVLV)

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.); Kooperationspartner: Hansmann, Georg (Prof. Dr. med.); Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

RESTORE II- Relay Endovascular Registry for Thoracic Disease

■ Projektleitung: 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: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Aper, Thomas (Dr. med.), Schrimpf, Claudia (Dr. med.), Rustum, Saad (MD); Kooperationspartner: Rosenthal, Herbert (Dr. med.), Radiologie, MHH; Förderung: Firma William Cook Europe

Zenith TX2 Low-Profile TAA Endovascular Graft Clinical Study 08-017

■ Projektleitung: 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

Development and preclinical evaluation of a tissue-engineered vascularized bone implant

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Aper, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Stiehler, Maik (PhD Dr. med.), Vater, Corina (Dr.-Ing.), Carl-Gustav Carus Universität Dresden; Förderung: AO-Foundation

Generierung einer Bioartifizierten Gefäßprothese im Rahmen des Moduls Tissue Engineering der Initiative Biofabrication for NIFE

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Aper, Thomas (Dr. med.), Böer, Ulrike (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie; Klinik für Plastische, Ästhetische, Hand- & Wiederherstellungschirurgie der MHH; Förderung: Land Niedersachsen, VW Stiftung

Teilprojekt 3: „Reverses Remodeling und Recovery bei (prä)terminaler Herzinsuffizienz durch small ORF-kodierte Polypeptide und pharmakologische Wirkstoffe“

■ Projektleitung: Wollert, Kai Christoph (Prof. Dr. med.); Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG / KFO311

Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster REBIRTH "From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy" Unit 10.1: "iPS upscaling and banking"

■ Projektleitung: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: DFG

STEMBANCC: "STEM cells for Biological Assays of Novel drugs and predictive toxicology"

■ Projektleitung: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: IMI / EU

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.); Massai, Diana (Dr.); Förderung: EU MARIE SKŁODOWSKA-CURIE ACTIONS

TECHNOBEAT: "Tools and Technologies for breakthrough in heart therapies"

■ Projektleitung: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Olmer, Ruth (Dr.); Förderung: EU

Spitzenforschung in Niedersachsen: Teilprojekt „Zellquellen und Zellproduktion für klinische Applikationen“

■ Projektleitung: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Förderung: MWK

Originalpublikationen

- Aper T, Wilhelmi M, Hoeffler K, Benecke N, Haverich A . Engineering of small diameter tubular compacted fibrin matrices. *BioNanoMaterials* 2016;17(1-2):13-17
- Barnhart G R, Shrestha M L . Current Clinical Evidence on Rapid Deployment Aortic Valve Replacement: Sutureless Aortic Bioprostheses. *Innovations (Phila)* 2016;11(1):7-14
- Barten M J, Schulz U, Beiras-Fernandez A, Berchtold-Herz M, Boeken U, Garbade J, Hirt S, Richter M, Ruhpawar A, Schmitto J D, Schönraht F, Schramm R, Schweiger M, Wilhelm M, Zuckermann A. A Proposal for Early Dosing Regimens in Heart Transplant Patients Receiving Thymoglobulin and Calcineurin Inhibition. *Transplant Direct* 2016;2(6):e81
- 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 A, Schubert M, Hainz N, Haase A, Martin U, Tschernig T, Meier C . Ultrastructural demonstration of Cx43 gap junctions in induced pluripotent stem cells from human cord blood. *Histochem Cell Biol* 2016;146(5):529-537
- Beckmann E, Ismail I, Cebotari S, Busse A, Martens A, Shrestha M, Kühn C, Haverich A, Fegbeutel C . Right-Sided Heart Failure and Extracorporeal Life Support in Patients Undergoing Pericardiectomy for Constrictive Pericarditis: A Risk Factor Analysis for Adverse Outcome. *Thorac Cardiovasc Surg* 2016;DOI: 10.1055/s-0036-1593817
- Beckmann E, Martens A, Alhadi F, Hoeffler K, Umminger J, Kaufeld T, Sarikouch S, Koigeldiev N, Cebotari S, Schmitto J D, Haverich A, Shrestha M . Aortic valve replacement with sutureless prosthesis: better than root enlargement to avoid patient-prosthesis mismatch? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;22(6):744-749
- Biancosino C, Krüger M, Kühn C, Zinne N, Wilhelmi M, Zeckey C, Krettek C, Gathen M . First Successful Surgical Reconstruction of Bilateral Transected Main Bronchi With Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *Ann Thorac Surg* 2016;102(2):e135-7
- Biancosino C, Krüger M, Vollmer E, Welker L . Intraoperative fine needle aspirations - diagnosis and typing of lung cancer in small biopsies: challenges and limitations. *Diagn Pathol* 2016;11(1):59
- Biancosino C, Redwan B, Krüger M, Eberlein M, Böllükbas S . Das maligne Pleuramesotheliom. *Zentralbl Chir* 2016;141 Suppl 1:S61-73
- Biancosino C, Welker L, Krüger M, Böllükbas S, Bittmann I, Kirsten D . Diagnostic Gain from Surgical Biopsy for Interstitial Lung Disease - When is it Worth the Risk? *Pneumologie* 2016;70(3):205-210
- Bobylev D, Sarikouch S, Meschenmoser L, Hohmann D, Beerbaum P, Horke A . Uncommon Case of Intrapericardial Nontyphoidal Salmonella Infection in a Preterm Baby Presenting As a Cardiac Tumor. *Ann Thorac Surg* 2016;101(4):1577-1580
- Bobylev D, Warnecke G, Denhardt N, Horke A . Giant pleuropulmonary blastoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50(6):1215-1216
- Boehne M, Sasse M, Karch A, Dziuba F, Horke A, Kaussen T, Mikolajczyk R, Beerbaum P, Jack T . Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: Incidence, risk factors, and clinical outcome. *J Card Surg* 2017;32(2):116-125
- Börger A K, Eicke D, Wolf C, Gras C, Aufderbeck S, Schulze K, Engels L, Eiz-Vesper B, Schambach A, Guzman C A, Lachmann N, Moritz T, Martin U, Blaszcyk R, Figueiredo C . Generation of HLA-universal iPSCs-derived megakaryocytes and platelets for survival under refractoriness conditions. *Mol Med* 2016;22:DOI:10.2119/molmed.2015.00235
- Brand S, Breitenbach I, Bolzen P, Petri M, Krettek C, Teebken O . Open Repair Versus Thoracic Endovascular Aortic Repair in Multiple-Injured Patients: Observations From a Level-1 Trauma Center. *Arch Trauma Res* 2015;4(4):e27183
- Braniste T, Tiginyanu I, Horvath T, Raevschi S, Cebotari S, Lux M, Haverich A, Hilfiker A . Viability and proliferation of endothelial cells upon exposure to GaN nanoparticles. *Beilstein J Nanotechnol* 2016;7:1330-1337
- Bures M, Höffler H K, Friedel G, Kyrris T, Boedeker E, Länger F, Zardo P, Zhang R . Albumin-glutaraldehyde glue for repair of superficial lung defect: an in vitro experiment. *J Cardiothorac Surg* 2016;11(1):63
- Bures M, Zardo P, Länger F, Zhang R . Improved application technique of albumin-glutaraldehyde glue for repair of superficial lung defects. *J Cardiothorac Surg* 2016;11(1):149
- Caobelli F, Wollenweber T, Bavendiek U, Kühn C, Schütze C, Geworski L, Thackeray J T, Bauersachs J, Haverich A, Bengel F M . Simultaneous dual-isotope solid-state detector SPECT for improved tracking of white blood cells in suspected endocarditis. *Eur Heart J* 2016;DOI: 10.1093/eurheartj/ehw231
- Christofferson J, Bergström G, Schwanke K, Kempf H, Zweigerdt R, Mandenius C F . A Microfluidic Bioreactor for Toxicity Tes-

- ting of Stem Cell Derived 3D Cardiac Bodies. *Methods Mol Biol* 2016;1502:159-168
- Crespo-Leiro M G, Stypmann J, Schulz U, Zuckermann A, Mohacs P, Bara C, Ross H, Parameshwar J, Zakliczy ski M, Fiocchi R, Hoefler D, Colvin M, Deng M C, Leprince P, Elashoff B, Yee J P, Vanhaecke J . Clinical usefulness of gene-expression profile to rule out acute rejection after heart transplantation: CARGO II. *Eur Heart J* 2016;37(33):2591-2601
- Dennhardt N, Beck C, Huber D, Sander B, Boehne M, Boethig D, Leffler A, Sumpelmann R . Optimized preoperative fasting times decrease ketone body concentration and stabilize mean arterial blood pressure during induction of anesthesia in children younger than 36 months: a prospective observational cohort study. *Paediatr Anaesth* 2016;26(8):838-843
- Deriu M A, Grasso G, Tuszyński J A, Massai D, Gallo D, Morbiducci U, Danani A . Characterization of the AXH domain of Ataxin-1 using enhanced sampling and functional mode analysis. *Proteins* 2016;84(5):666-673
- Dibbert N, Krause A, Rios-Camacho J C, Gruh I, Kirschnig A, Dräger G . A Synthetic Toolbox for the In Situ Formation of Functionalized Homo- and Heteropolysaccharide-Based Hydrogel Libraries. *Chemistry* 2016;22(52):18777-18786
- Duda F, Lipokatic-Takacs E, Loos A, Lüdtke N, Wilhelmi M, Kampmann A, Voigt H, Schubert C, Elff M, Lenarz T, Haverich A . Institutional and sociopolitical factors in supporting clinical translation: the case of biomedical implant research in Hannover, Germany. *BioNanoMat* 2016;17(1-2):89-92
- Eberhard J, Stump N, Winkel A, Schrimpf C, Bisdas T, Orzak P, Teebken O E, Haverich A, Stiesch M . Streptococcus mitis and Gemella haemolysans were simultaneously found in atherosclerotic and oral plaques of elderly without periodontitis-a pilot study. *Clin Oral Investig* 2017;21(1):447-452
- Erkanlı K, Kaya M, Av ar M, Bakır . Use of an Intra-pericardial Continuous Flow Ventricular Assist Device in a 4-Year-Old Child Weighing 12 Kilograms. *Heart Surg Forum* 2016;19(2):E087
- Fischer T H, Kleinwächter A, Herting J, Eiringhaus J, Hartmann N, Renner A, Gummert J, Haverich A, Schmitto J D, Sossalla S . Inhibition of CaMKII Attenuates Progressing Disruption of Ca(2+) Homeostasis Upon Left Ventricular Assist Device Implantation in Human Heart Failure. *Artif Organs* 2016;40(8):719-726
- Fischlein T, Meuris B, Hakim-Meibodi K, Misfeld M, Carrel T, Zembala M, Gaggianesi S, Madonna F, Laborde F, Asch F, Haverich A, CAVALLIER Trial Investigators. The sutureless aortic valve at 1 year: A large multicenter cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151(6):1617-1626.e4
- Frantzke K, Natanov R, Zinne N, Rajab T K, Biancosino C, Zander I, Lodziewski S, Ricklefs M, Kropivnitskaya I, Schmitto J D, Haverich A, Krüger M . Pulmonary metastasectomy - A retrospective comparison of surgical outcomes after laser-assisted and conventional resection. *Eur J Surg Oncol* 2016;DOI: 10.1016/j.ejso.2016.09.001
- Fuehner T, Kuehn C, Welte T, Gottlieb J . ICU Care Before and After Lung Transplantation. *Chest* 2016;150(2):442-450
- Gentemann L, Kalies S, Coffee M, Meyer H, Ripken T, Heisterkamp A, Zweigerdt R, Heinemann D . Modulation of cardiomyocyte activity using pulsed laser irradiated gold nanoparticles. *Biomed Opt Express* 2016;8(1):177-192
- Glauber M, Moten S C, Quaini E, Solinas M, Folliguet T A, Meuris B, Miceli A, Oberwalder P J, Rambaldini M, Teoh K H, Bhatnagar G, Borger M A, Bouchard D, Bouchot O, Clark S C, Dapunt O E, Ferrarini M, Fischlein T J, Laufer G, Mignosa C, Millner R, Noirhomme P, Pfeiffer S, Ruyra-Baliarda X, Shrestha M L, Suri R M, Troise G, Gersak B . International Expert Consensus on Sutureless and Rapid Deployment Valves in Aortic Valve Replacement Using Minimally Invasive Approaches. *Innovations (Phila)* 2016;11(3):165-173
- Gohrbandt B, Warnecke G, Fischer S, Simon A R, 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
- Grosse G M, Schulz-Schaeffer W J, Teebken O E, Schuppner R, Dirks M, Worthmann H, Lichtinghagen R, Maye G, Limbourg F P, Weissenborn K . Monocyte Subsets and Related Chemokines in Carotid Artery Stenosis and Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci* 2016;17(4):E433
- Hanke J S, Haverich A, Schmitto J D . Exchange of a HeartMate II left ventricular assist device with a HeartMate 3 pump. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(7):944-946
- Hanke J S, Krabatsch T, Rojas S V, Deniz E, Ismail I, Martens A, Shrestha M, Haverich A, Netuka I, Schmitto J D . In Vitro Evaluation of Inflow Cannula Fixation Techniques in Left Ventricular Assist Device Surgery. *Artif Organs* 2016;DOI: 10.1111/aor.12735
- Hanke J S, Rojas S V, Poyanmehr R, Deniz E, Avsar M, Berliner D, Shrestha M, Cebotari S, Haverich A, Schmitto J D . Left Ventricular Assist Device Implantation With Outflow Graft Tunneling Through the Transverse Sinus. *Artif Organs* 2016;40(6):610-612
- Hansmann G, Apitz C, Abdul-Khaliq H, Alastalo T P, Beerbaum P, Bonnet D, Dubowy K O, Gorenflo M, Hager A, Hilgendorff A, Kaestner M, Koestenberger M, Koskenvuo J W, Kozlik-Feldmann R, Kuehne T, Lammers A E, Latus H, Michel-Behnke I, Miera O, Moledina S, Muthurangu V, Pattathu J, Schranz D, Warnecke G, Zartner P . Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPk. *Heart* 2016;102(Suppl 2):ii86-100
- Henkenberens C, Zinne N, Biancosino C, Höffler K, Schmitto J D, Bremer M, Haverich A, Krüger M . A new era of thoracic oncology? Ex-vivo stereotactic ablative radiosurgery within Ex-vivo Lung Treatment System as a hybrid therapy for unresectable locally advanced pulmonary malignancies. *Med Hypotheses* 2016;92:31-34
- Heusser K, Tank J, Brinkmann J, Menne J, Kaufeld J, Linnenweber-Held S, Beige J, Wilhelmi M, Diedrich A, Haller H, Jordan J . Acute Response to Unilateral Unipolar Electrical Carotid Sinus Stimulation

- in Patients With Resistant Arterial Hypertension. *Hypertension* 2016;67(3):585-591
- Hinrichs J B, Murray T, Akin M, Lee M, Brehm M U, Wilhelmi M, Wacker F K, Rodt T . Evaluation of a novel 2D perfusion angiography technique independent of pump injections for assessment of interventional treatment of peripheral vascular disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016;DOI: 10.1007/s10554-016-1008-8
- Hinz J, Mansur A, Hanekop G G, Weyland A, Popov A F, Schmitto J D, Grüne F F, Bauer M, Kazmaier S . Influence of isoflurane on the diastolic pressure-flow relationship and critical occlusion pressure during arterial CABG surgery: a randomized controlled trial. *PeerJ* 2016;4:e1619
- Izykowski N, Kuehnel M, Hussein K, Mitschke K, Gunn M, Janciuskiene S, Haverich A, Warnecke G, Laenger F, Maus U, Jonigk D . Organizing pneumonia in mice and men. *J Transl Med* 2016;14(1):169
- Joda A, Jin Z, Haverich A, Summers J, Korossis S . Multiphysics simulation of the effect of leaflet thickness inhomogeneity and material anisotropy on the stress-strain distribution on the aortic valve. *J Biomech* 2016;49(12):2502-2512
- Kaestner M, Schranz D, Warnecke G, Apitz C, Hansmann G, Miera O . Pulmonary hypertension in the intensive care unit. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl 2):ii57-66
- Keller V, Deiwick A, Pflaum M, Schlie-Wolter S . Correlation between ECM guidance and actin polymerization on osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. *Exp Cell Res* 2016;347(2):339-349
- Kempf H, Olmer R, Haase A, Franke A, Bolesani E, Schwanke K, Robles-Diaz D, Coffee M, Göhring G, Dräger G, Pötz O, Joos T, Martinez-Hackert E, Haverich A, Buettner F F, Martin U, Zweigerdt R . Bulk cell density and Wnt/TGFbeta signalling regulate mesodermal patterning of human pluripotent stem cells. *Nat Commun* 2016;7:13602
- Kropp C, Kempf H, Halloin C, Robles-Diaz D, Franke A, Scheper T, Kinast K, Knorpp T, Joos T O, Haverich A, Martin U, Zweigerdt R, Olmer R . Impact of Feeding Strategies on the Scalable Expansion of Human Pluripotent Stem Cells in Single-Use Stirred Tank Bioreactors. *Stem Cells Transl Med* 2016;5(10):1289-1301
- Krüger M, Decker S, Schneider J P, Haverich A, Schega O . Therapie der akuten Mediastinitis. *Chirurg* 2016;87(6):478-485
- Krüger M, Zinne N, Biancosino C, Höffler K, Rajab T K, Waldmann K H, Jonigk D, Avsar M, Haverich A, Hoeltig D . Porcine pulmonary auto-transplantation for ex vivo therapy as a model for new treatment strategies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23(3):358-366
- Kuroda M I, Hilfiker A, Lucchesi J C . Dosage Compensation in *Drosophila*-a Model for the Coordinate Regulation of Transcription. *Genetics* 2016;204(2):435-450
- Li Y, Siemieni T, Optenhoefel J, Martens A, Boethig D, Haverich A, Shrestha M . Pressure level required during prolonged cerebral perfusion time has no impact on neurological outcome: a propensity score analysis of 800 patients undergoing selective antegrade cerebral perfusion. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23(4):616-622
- Martens A, Beckmann E, Kaufeld T, Umminger J, Fleissner F, Kogeldiyev N, Krueger H, Puntigam J, Haverich A, Shrestha M . Total aortic arch repair: risk factor analysis and follow-up in 199 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50(5):940-948
- Netuka I, Litzler P Y, Berchtold-Herz M, Flecher E, Zimpfer D, Damme L, Sundareswaran K S, Farrar D J, Schmitto J D, EU TRACE Investigators. Outcomes in HeartMate II Patients With No Antiplatelet Therapy: 2-Year Results From the European TRACE Study. *Ann Thorac Surg* 2016;DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.07.072
- Neubauer S, Schilling T, Zeidler J, Lange A, Engel S, Linder R, Verheyen F, von der Schulenburg J G, Haverich A . Auswirkung einer leitliniengerechten Behandlung auf die Mortalität bei Linksherzinsuffizienz. *Herz* 2016;41(7):614-624
- Neubauer S, Zeidler J, Schilling T, Engel S, Linder R, Verheyen F, Haverich A, von der Schulenburg J G . Suitability and Usability of Claims Data for Review of Guidelines for the Treatment of Chronic Heart Failure. *Gesundheitswesen* 2016;78(S 01):e135-e144
- Neumann A, Sarikouch S, Bobylev D, Meschenmoser L, Breyman T, Westhoff-Bleck M, Scheid M, Tzanavaros I, Bertram H, Beerbaum P, Haverich A, Boethig D, Horke A . Long-term results after repair of anomalous origin of left coronary artery from the pulmonary artery: Takeuchi repair versus coronary transfer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;DOI: 10.1093/ejcts/ezw268
- Noyan F, Zimmermann K, Hardtke-Wolenski M, Knoefel A, Schulte E, Geffers R, Hust M, Huehn J, Galla M, Morgan M, Jokuszies A, Manns M P, Jaecel E . Prevention of allograft rejection by use of regulatory T cells with a MHC-specific chimeric antigen receptor. *Am J Transplant* 2016;DOI: 10.1111/ajt.14175
- Pflaum M, Kühn-Kauffeldt M, Schmeckebier S, Dipresa D, Chauhan K, Wiegmann B, Haug R J, Schein J, Haverich A, Korossis S . Endothelialization and characterization of titanium dioxide-coated gas-exchange membranes for application in the bioartificial lung. *Acta Biomater* 2017;50:510-521
- Pils M C, Dreckmann K, Jansson K, Glage S, Held N, Sommer W, Länger F, Avsar M, Warnecke G, Bleich A . Mortality Due to Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus in Immunocompromised Gottingen Minipigs (*Sus scrofa domestica*). *Comp Med* 2016;66(5):392-398
- Rademacher J, Ringshausen F C, Suhling H, Fuge J, Marsch G, Warnecke G, Haverich A, Welte T, Gottlieb J . Lung transplantation for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med* 2016;115:60-65
- Ramm R, Niemann H, Petersen B, Haverich A, Hilfiker A . Decellularized GGTA1-KO pig heart valves do not bind preformed human xenobodies. *Basic Res Cardiol* 2016;111(4):39

- Reiss N, Schmidt T, Workowski A, Willemsen D, Schmitto J D, Haverich A, Bjarnason-Wehrens B . Physical capacity in LVAD patients: hemodynamic principles, diagnostic tools and training control. *Int J Artif Organs* 2016;39(9):451-459
- Rojas S V, Avsar M, Hanke J S, Uribarri A, Rojas-Hernandez S, Sanchez P L, González-Santos J M, Haverich A, Schmitto J D . Asistencia ventricular izquierda para terapia de destino: primera experiencia en septuagenarios. *Circ Cardiovasc* 2016;23(Supplement 1):49-54
- Rojas S V, Hanke J S, Haverich A, Schmitto J D . Chronic ventricular assist device support: surgical innovation. *Curr Opin Cardiol* 2016;31(3):308-312
- Rojas S V, Meier M, Zweigert R, Eckardt D, Rathert C, Schecker N, Schmitto J D, Rojas-Hernandez S, Martin U, Kutschka I, Haverich A, Martens A . Multimodal Imaging for In Vivo Evaluation of Induced Pluripotent Stem Cells in a Murine Model of Heart Failure. *Artif Organs* 2016;DOI: 10.1111/aor.12728
- Rutten D, Verleden S E, Bijlens E M, Winkelmanns E, Gottlieb J, Warnecke G, Meloni F, Morosini M, Van Der Bij W, Verschuuren E A, Sommerwerk U, Weinreich G, Kamler M, Roman A, Gomez-Olles S, Berastegui C, Benden C, Holm A M, Iversen M, Schultz H H, Luijk B, Oudijk E J, Kwakkel-van Erp J M, Jaksch P, Klepetko W, Kneidinger N, Neurohr C, Corris P, Fisher A J, Lordan J, Meachery G, Piloni D, Vandermeulen E, Bellon H, Hoffmann B, Vienneau D, Hoek G, de Hoogh K, Nemery B, Verleden G M, Vos R, Nawrot T S, Vanaudenaerde B M . An association of particulate air pollution and traffic exposure with mortality after lung transplantation in Europe. *Eur Respir J* 2017;49:1600484
- Salman J, Ius F, Knoefel A K, Sommer W, Siemeni T, Kuehn C, Tudorache I, Avsar M, Nakagiri T, Preissler G, Hatz R, Greer M, Welte T, Haverich A, Warnecke G . Association of higher CD4+ CD25high CD127low, FoxP3+, and IL-2+ T cell frequencies early after lung transplantation with less chronic lung allograft dysfunction at two years. *Am J Transplant* 2016;DOI: 10.1111/ajt.14148
- Sarikouch S, Horke A, Tudorache I, Beerbaum P, Westhoff-Bleck M, Boethig D, Repin O, Maniuc L, Ciobotaru A, Haverich A, Cebotari S . Decellularized fresh homografts for pulmonary valve replacement: a decade of clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50(2):281-290
- Schmitto J D, Fleissner F, Hanke J, Rojas S, Avsar M, Martens A, Shrestha M, Haverich A, Strueber M . Repair of an acute Type A aortic dissection with LVAD patient after failed mitral and tricuspid operation. *Clin Case Rep* 2016;4(4):387-389
- Schmitto J D, Zimpfer D, Fiane A E, Larbalestier R, Tsui S, Jansz P, Simon A, Schueler S, Strueber M . Long-term support of patients receiving a left ventricular assist device for advanced heart failure: a follow-up analysis of the Registry to Evaluate the HeartWare Left Ventricular Assist System. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50(5):834-838
- Schneider-Barthold C, Baganz S, Wilhelm M, Scheper T, Pepelanova I . Hydrogels based on collagen and fibrin - frontiers and applications. *BioNanoMaterials* 2016;17(1-2):3-12
- Schoenfeld C, Cebotari S, Hinrichs J, Renne J, Kaireit T, Olsson K M, Voskrebenezov A, Gutberlet M, Hoepfer M M, 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* 2016;279(3):925-934
- Schulz A, Krabatsch T, Schmitto J D, Hetzer R, Seidel M, Dohmen P M, Hotz H . Preliminary Results From the C-Pulse OPTIONS HF European Multicenter Post-Market Study. *Med Sci Monit Basic Res* 2016;22:14-19
- Schuster A, Hor K N, Kowallick J T, Beerbaum P, Kutty S . Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9(4):e004077
- Shang Q, Sarikouch S, Patel S, Schuster A, Steinmetz M, Ou P, Danford D A, Beerbaum P, Kutty S . Assessment of ventriculo-vascular properties in repaired coarctation using cardiac magnetic resonance-derived aortic, left atrial and left ventricular strain. *Eur Radiol* 2017;27(1):167-177
- Shrestha M . Aortic valve replacement via right anterior thoracotomy with sutureless valves: The way to go!. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152(6):1547-1548
- Shrestha M, Haverich A, Martens A . Total aortic arch replacement with the frozen elephant trunk procedure in acute DeBakey type I aortic dissections. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;51(suppl 1):i29-i34
- Shrestha M, Haverich A, Martens A . Frozen elephant trunk versus single-stage open repair for extensive thoracic aortic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151(4):1216-1217
- Shrestha M, Kaufeld T, Beckmann E, Fleissner F, Umminger J, Abd Alhadi F, Boethig D, Krueger H, Haverich A, Martens A . Total aortic arch replacement with a novel 4-branched frozen elephant trunk prosthesis: Single-center results of the first 100 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152(1):148-159.e1
- Siemeni T, Knöfel A K, Madrahimov N, Sommer W, Avsar M, Salman J, Ius F, Frank N, Büchler G, Jonigk D, Jansson K, Maus U, Tudorache I, Falk C S, Haverich A, Warnecke G . In Vivo Development of Transplant Arteriosclerosis in Humanized Mice Reflects Alloantigen Recognition and Peripheral Treg Phenotype of Lung Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2016;16(11):3150-3162
- Sommer W, Hallensleben M, Ius F, Kühn C, Tudorache I, Avsar M, Salman J, Siemeni T, Greer M, Gottlieb J, Boethig D, Blasczyk R, Haverich A, Warnecke G . Repeated human leukocyte antigen mismatches in lung re-transplantation. *Transpl Immunol* 2017;40:1-7
- Stanslowsky N, Jahn K, Venneri A, Naujock M, Haase A, Martin U, Frieling H, Wegner F . Functional effects of cannabinoids during dopaminergic specification of human neural precursors derived from induced pluripotent stem cells. *Addict Biol* 2016;DOI: 10.1111/adb.12394
- Strueber M, Warnecke G, Fuge J, Simon A R, Zhang R, Welte T, Haverich A, Gottlieb J . Everolimus versus mycophenolate mofetil de novo after lung transplantation - a prospective, randomized, open-label trial. *Am J Transplant* 2016;16(11):3171-3180

- Suhling H, Dettmer S, Greer M, Fuehner T, Avsar M, Haverich A, Welte T, Gottlieb J. Phenotyping Chronic Lung Allograft Dysfunction Using Body Plethysmography and Computed Tomography. *Am J Transplant* 2016;16(11):3163-3170
- Suhling H, Gottlieb J, Bara C, Taubert R, Jäckel E, Schiffer M, Bräsen J H. Chronische Abstoßung: Unterschiede und Ähnlichkeiten bei verschiedenen soliden Organtransplantationen. *Internist (Berl)* 2016;57(1):25-37
- Theodoridis K, Müller J, Ramm R, Findeisen K, André B, Korossis S, Haverich A, Hilfiker A. Effects of combined cryopreservation and decellularization on the biomechanical, structural and biochemical properties of porcine pulmonary heart valves. *Acta Biomater* 2016;43:71-77
- Tudorache I, Horke A, Cebotari S, Sarikouch S, Boethig D, Breyman T, Beerbaum P, Bertram H, Westhoff-Bleck M, Theodoridis K, Bobylev D, Cheptanaru E, Ciubotaru A, Haverich A. Decellularized aortic homografts for aortic valve and aorta ascendens replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50(1):89-97
- Umminger J, Krueger H, Beckmann E, Kaufeld T, Fleissner F, Haverich A, Shrestha M, Martens A. Management of early graft infections in the ascending aorta and aortic arch: a comparison between graft replacement and graft preservation techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50(4):660-667
- Umminger J, Reitz M, Rojas S V, Stiefel P, Shrestha M, Haverich A, Ismail I, Martens A. Does the surgeon's experience have an impact on outcome after total arterial revascularization with composite T-grafts? A risk factor analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23(5):749-756
- Urbanski P P, Luehr M, Di Bartolomeo R, Diegeler A, De Paulis R, Esposito G, Bonser R S, Etz C D, Kallenbach K, Rylski B, Shrestha M L, Tsagakis K, Zacher M, Zierer A. Multicentre analysis of current strategies and outcomes in open aortic arch surgery: heterogeneity is still an issue. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50(2):249-255
- Uriel N, Adatya S, Maly J, Kruse E, Rodgers D, Heatley G, Herman A, Sood P, Berliner D, Bauersachs J, Haverich A, Zelizko M, Schmitto J D, Netuka I. Clinical hemodynamic evaluation of patients implanted with a fully magnetically levitated left ventricular assist device (HeartMate 3). *J Heart Lung Transplant* 2017;36(1):28-35
- Viereck J, Kumarswamy R, Foinquinos A, Xiao K, Avramopoulos P, Kunz M, Dittrich M, Maetzig T, Zimmer K, Remke J, Just A, Fendrich J, Scherf K, Bolesani E, Schambach A, Weidemann F, Zweigerdt R, de Windt L J, Engelhardt S, Dandekar T, Batkai S, Thum T. Long noncoding RNA Chast promotes cardiac remodeling. *Sci Transl Med* 2016;8(326):326ra22
- Vogl M, Warnecke G, Haverich A, Gottlieb J, Welte T, Hatz R, Hunger M, Leidl R, Lingner H, Behr J, Winter H, Schramm R, Zwissler B, Hagl C, Strobl N, Jaeger C, Preissler G. Lung transplantation in the spotlight: Reasons for high-cost procedures. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(10):1227-1236
- Wahlers T C, Haverich A, Borger M A, Shrestha M, Kocher A A, Walther T, Roth M, Misfeld M, Mohr F W, Kempfert J, Dohmen P M, Schmitz C, Rahmanian P, Wiedemann D, Duhay F G, Laufer G. Early outcomes after isolated aortic valve replacement with rapid deployment aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151(6):1639-1647
- Weber N, Schwanke K, Greten S, Wendland M, Iorga B, Fischer M, Geers-Knörr C, Hegermann J, Wrede C, Fiedler J, Kempf H, Franke A, Piep B, Pfanne A, Thum T, Martin U, Brenner B, Zweigerdt R, Kraft T. Stiff matrix induces switch to pure beta-cardiac myosin heavy chain expression in human ESC-derived cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol* 2016;111(6):68
- Weber S, Haverich A. Bahnbrechende chirurgische Innovationen in Deutschland: Teil 1: Generierung medizinischer Evidenz. *Chirurg* 2016;87(5):423-432
- Weber S, Haverich A. Bahnbrechende chirurgische Innovationen in Deutschland: Teil 2: Öffentliche Finanzierung und Ursprünge chirurgischer Innovationen. *Chirurg* 2016;87(5):433-437
- Wiegmann B, von Seggern H, Höffler K, Korossis S, Dipresa D, Pflaum M, Schmeckebier S, Seume J, Haverich A. Developing a biohybrid lung - sufficient endothelialization of poly-4-methyl-1-pentene gas exchange hollow-fiber membranes. *J Mech Behav Biomed Mater* 2016;60:301-311
- Wilhelmi M. Techniques of conventional abdominal aorta repair. *Z Herz-Thorax-Gefäßchir* 2016;30(3):147-156
- Zimpfer D, Netuka I, Schmitto J D, Pya Y, Garbade J, Morshuis M, Beyersdorf F, Marasco S, Rao V, Damme L, Sood P, Krabatsch T. Multicentre clinical trial experience with the HeartMate 3 left ventricular assist device: 30-day outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50(3):548-554
- Zimpfer D, Strueber M, Aigner P, Schmitto J D, Fiane A E, Larbaestier R, Tsui S, Jansz P, Simon A, Schueler S, Moscato F, Schima H. Evaluation of the HeartWare ventricular assist device Lavare cycle in a particle image velocimetry model and in clinical practice. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50(5):839-848

Übersichtsarbeiten

David S, Napp L C, Kühn C, Hoepfer M M. Extrakorporale Membranoxygenierung: Prinzip und internistische Indikationen. *Internist (Berl)* 2016;57(9):856-863

Kropp C, Massai D, Zweigerdt R. Progress and challenges in large-scale expansion of human pluripotent stem cells. *Process biochemistry* 2016;DOI: 10.1016/j.procbio.2016.09.032

Merkert S, Martin U. Site-Specific Genome Engineering in Human Pluripotent Stem Cells. *Int J Mol Sci* 2016;17(7):DOI: 10.3390/ijms17071000

Merkert S, Martin U. Targeted genome engineering using designer nucleases: State of the art and practical guidance for application in human pluripotent stem cells. *Stem Cell Res* 2016;16(2):377-386

Willbold E, Weizbauer A, Loos A, Seitz J M, Angrisani N, Windhagen H, Reifenrath J. Magnesium alloys: A stony pathway

from intensive research to clinical reality. Different test methods and approval-related considerations. *J Biomed Mater Res A* 2017;105(1):329-347

Abstracts

2016 wurde 147 Abstract publiziert.

Habilitationen

Böer, Ulrike (PD Dr. rer. nat.): Entwicklung einer bioartifizialen Gefäßprothese und Charakterisierung ihres immunogenen Potentials in vitro und in vivo.

Promotionen

Haller, Ralf (Dr. rer. nat.): Differentiation of pluripotent stem cells into cholangiocyte-like cells for disease modeling and drug screening.

Ius, Fabio (Dr. med.): Auswirkungen von früh detektierbaren spenderspezifischen HLA-Antikörpern in der Lungentransplantation Risikofaktoren und Effekte auf das Überleben der Patienten.

Osetek, Katarzyna (Dr. rer. nat. M.Sc.): Induction of pluripotent stem cells from young versus aged somatic cells differences in reprogramming rates, karyotypic abnormalities and frequency of accumulated mutations.

Redwan, Ahmed (Dr. med.): Perioperative Analysemethoden zur Früherkennung spinaler Ischämie beim thorakoabdominellen Aortenersatz.

Ritter, Christoph (Dr. med.): Solitäre fibröse Pleuratumoren retrospektive, multizentrische Analyse des Langzeitverlaufes nach chirurgischer Tumorsektion histologisch benignen und malignen Tumoren.

Witthuhn, Anett (Dr. rer. nat. M.Sc.): Consequences of L1-mediated retrotransposition for genomic stability of human induced pluripotent stem cells.

Master

Gitte, Sven (M.Sc.): Entwicklung einer innovativen Scaffoldstruktur für das valvuläre Tissue Engineering.

Pudrycki, Lisa-Marie (M.Sc.): Entwicklung von Fibrin-Patches für die kardiovaskuläre Anwendung.

Schüler, Lena (M.Sc.): Establishment of transgenic FUCCI reporter cell lines for cell cycle analysis of induced pluripotent stem cells (iPSCs).

Bachelor

Kitsch, Eileen (B.Sc.): Biomechanical and Histological characterization of a Decellularised Pericardial Mitral Valve.

Kopp, Johannes (B.Sc.): Targeting des VE-cadherin Lokus in humanen induzierten pluripotenten Stammzellen und Differenzierung in Endothelzellen.

Schnack, Jan Philipp (B.Sc.): Generierung eines Reportergen-Vektors mit einem PDGFR- β Promotor für die Detektion von Perizyten nach ihrer Differenzierung aus humanen iPS-Zellen.

Weder, Julia (B.Sc.) Commission, Optimisation and Validation of an Oxygenation Bioreactor for the Assessment of Endothelialised Gas Exchange Film-membranesB.

Stipendien

Andriopoulou, Sofia (M.Sc.): Entwicklung von Methoden zur Zell-Besiedlung von tissue-engineerten Mitralklappen.

Baus, Sandra: Generation of airway stem cells from human pluripotent stem cells.

Bolesani, Emiliano: Isolation and scalable culture of Cardiovascular Progenitor Cells from human Pluripotent Stem Cells.

Braniste, Tudor (B.Eng.): Stipendium DAAD, 01/2016 bis 03/2016 GaN based nanostructures for biomedical applications.

De, Adim (M.Sc.): Entwicklung von Methoden zu Endothelialisierung von Gefäßstents.

Dipresa, Daniele (Ph.D.): Verbesserung der Blutkompatibilität von künstlichen Gasaustauschmembranen mittels Nanostrukturierung und Entwicklung eines Computerprogrammes zur Beurteilung verschiedener ECMO Kanülierungstechniken in verschiedenen klinischen Szenarien.

Drakhlis, Lika: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH Stipendium im PhD Program „Regenerative Sciences“ - 10/2016 - 4/2017 Projekt: "Characterization and application of cardiovascular progenitors cells (CPC) from human Pluripotent Stem Cells (hPSC)".

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 über PhD-Programm 'Regenerative Sciences'.

Coffee, Michelle: DAAD Stipendium im PhD Program „Regenerative Sciences“ - 10/2015 - 10/2017 Projekt: "3D cardiomyogenic microtissues for in vitro assays and heart repair".

Granados, Marisa (M.Sc.): Entwicklung eines Tissue-Engineering Annuloplastieringes für die Mitralklappen Rekonstruktion.

Haller, Ralf (Dr. rer. nat): Differenzierung humaner induzierter pluripotenter Stammzellen (iPSC) in Alveolarepithelzellen.

Halloin, Caroline: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH Stipendium im PhD Program „Regenerative Sciences“ - 11/2015 - 04/2016 Projekt: "Large scale hPSC differentiation into human cardiomyocytes in bioreactors".

Kalozoumis, Panagiotis (M.Sc.): Fluid-Feststoff-Interaktion Modellierung des linken Herzens.

Kanchan, Chauhan (M.Sc.): Beurteilung der Effekte von oxidativem Stress auf die Endothelzellfunktion.

Kosanke, Maïke (M.Sc.): Emergence and accumulation of mitochondrial mutations in human pluripotent stem cells from aged donors: relevance for function of iPSC-derived cardiomyocytes über PhD-Programm 'Regenerative Sciences'.

Kouvaka, Artemis (M.Sc.): Semi-automatische Methode für die Qualitätskontrolle von Tissue Engineering Konstrukten und Gerüsten.

Kropp, Christina: Development of a controlled bioreactor process for human Pluripotent Stem Cells.

Magdei, Mikhail (physician): Stipendium Cortiss, 03/2016 bis 09/2017 Heart Valve Tissue Engineering.

Malysheva, Svitlana (M.Sc.): Trophoblast-based induction of peripheral immunological tolerance towards pluripotent stem cells derivatives über PhD-Programm 'Regenerative Sciences'.

Moscacenco, Daniel (physician): Stipendium DAAD, 10/2015 bis 07/2016 Introduction into cardiovascular Tissue Engineering

Morticelli, Lucrezia (Ph.D.): Entwicklung von Tissue-Engineering-Lösungsansätzen für Mitralklappen Rekonstruktion und die Bewertung dezellularisierter Rattenbauchschlagadern im Nage-tiertiermodell

Pflaum, Michael (Dr. rer. nat.): Entwicklung einer Biohybridlunge

Ricci Signorini, Maria Elena: Large-scale cultivation and characterization of stem cell-derived bioartificial cardiac tissue.

Ríos Camacho, Julio César: "Development of biocompatible matrices for stem cell-derived bioartificial cardiac tissue for reconstructive therapy"

Sahabian, Anais: Stipendium PhD Programm Regenerative Science: Development of a „lung-on-a-chip“ based on hiPSC derived cell types for disease modelling and drug screening.

Samper Martinez, Esther (M.Sc.): EU Marie-Curie-Program "TE-CAS", 10/2013 bis 09/2016 Development of vascularized TE myocardial patch

Schmeckenbier, Sabrina (Dr. rer. nat.): Endothelial Zellaussaat Strategien für eine Biohybridlunge

Schubert, Madline (M.Sc.): Generation of disease-specific iPSCs and development of transgenic reporter lines for cystic fibrosis disease modelling and drug screening über PhD-Programm 'Regenerative Sciences'

Schulthess, Irina: Masters of Arts (MA), Universität Innsbruck für die Arbeit „Medizinjournalismus, Übersetzung und Wissenspopularisierung am Beispiel des von Prof. Axel Haverich entwickelten Herzklappenersatzes“

Stomps, Alexander: Konstruktion und Etablierung eines artifiziellen Thrombusmodells zur in-vitro-Analyse akustischer Signale in Herzunterstützungssystemen.

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"

Ulrich, Saskia: Stepwise Generation of CFTR-expressing Airway Epithelial Cells from Human Pluripotent Stem Cells - Application of a CFTR Reporter Cell Line.

Usman, Abdulai: Stipendium PhD Programm Regenerative Science.

Witthuhn, Anett (Dr. rer. nat.): LINE-1 mediated retrotransposition

in human pluripotent stem cells: Consequences for genomic stability of hES and hiPS cells and its derivatives.

Zia, Sonia (M.Sc.): Entwicklung eines hybriden venösen Blutgefäßes mit erhöhter Antibiotikaresistenz

Wissenschaftspreise

Andriopoulou, Sofia (M.Sc.): Wissenschaftliche Preise (ESB2016). Bester Projektpreis

Kempf, Henning (Dr.): PhD Student Award in Regenerative Medicine 2016 of the Berlin-Brandenburg School for Regenerative Therapies (BSRT): Publication Award second place.

Wilhelmi Mathias (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), Efff, Manfred (Dr. med.): 1. Preis des Innovationsnetzwerks Niedersachsen Thema/Titel: Entwicklung eines elektronischen Implantatausweises

Auszeichnungen

Abd El Majid, Tareq: Langzeitentwicklung von Patienten mit Isthmusstenosen nach interventioneller Behandlung

Böer, Ulrike (Dr. rer. nat.): Entwicklung einer bioartifiziellen Gefäßprothese und Charakterisierung ihres immunogenen Potentials in vitro und in vivo; Habilitation

Magerfleisch, Peter: Lassen sich aus dem Vergleich eines linksventrikulären Herzunterstützungssystems (LVAD) mit einem Herzen mögliche Folgen für den Patienten nach der Operation prognostizieren?

Nitz, Theresa: Langzeitergebnisse nach Aortenklappenersatz bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern

Prives, Evgeni: Der Einfluß von Katheterinterventionen auf die Haltbarkeit von bovinen Jugularvenenconduits im rechtsventrikulären Ausflußtrakt am Beispiel der Implantationen in der Medizinischen Hochschule Hannover und dem Herzzentrum Nordrhein-Westfalen in Bad Oeynhausen

Pudrycki, Lisa: Entwicklung von Fibrin-Patches für die kardiovaskuläre Anwendung; 09.05.2016; in Zusammenarbeit mit dem Institut für Technische Chemie/Leibniz Universität Hannover

Ritter, Christoph: Solitäre fibröse Pleuratumoren - retrospektive, multizentrische Analyse des Langzeitverlaufes nach chirurgischer Tumoresektion histologisch benignen und malignen Tumoren.

Sarikouch, Samir (Prof. Dr. med.): Apl. Professur für PD Dr. med. Samir Sarikouch

Schettler, Annika: Bedeutung der Leberfunktion im Rahmen der Implantation eines Ventricular Assist Device und Identifikation potenzieller hepatischer Risikoparameter.

Schmidt, Anja Franziska: 5-Jahres Outcome von Patienten am HeartMate II: Eine retrospektive Analyse.

Tursun, Nejla: Die Rolle der Konsanguinität bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Aper, Thomas (Dr. med.): Reviewer Acta Biomaterialia, Gefäßchirurgie; Reviewer Tissue Engineering

Bara, Christoph (Prof. Dr. med.): Reviewer: American Journal of Cardiology, International Journal of Cardiology, Artificial Organs, Human Immunology, Journal of Heart and Lung Transplantation, American Journal of Kidney Disease, Transplantation, Transplantation International, Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska, Tissue Engineering; Mitglied der DSMBs (Data Safety Monitoring Board) - Hephaistos-Studie, Spartacus-Studie; Mitglied des Steering Committees in der Mandela -Studie, Mitglied der AG Thorakale Organtransplantation der Dt. Ges. f. Kardiologie.

Böer, Ulrike (Dr. rer. nat.): Reviewer Tätigkeit für Acta Biomaterialia, Tissue Engineering, Enzyme and Microbial Technology, BioResearch Open Access, Xenotransplantation

Böthig, Dietmar (PD Dr. med, M.sc.): Editorial Board member bei „The Thoracic and Cardiovascular Surgeon“; Reviewer für „Circulation Imaging“, „European Journal for Cardiothoracic Surgery“; „Interactive Journal of Cardiovascular Surgery“; „The Thoracic and Cardiovascular Surgeon“.

Cebotari, Serghei (PD Dr. med): Programmgestaltung für Jahreskongress DGTHG, Freiburg; Programmgestaltung sowohl für Englisch als auch Russisch für Joint Conference on Current Trends in Cardiothoracic Surgery, St. Petersburg; Mitglied: DGTHG, EACTS, CTEPH Association, Reviewer: The Journal of Cardiovascular Surgery, Circulation, European Journal of Cardio-Thoracic 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".

Gruh, Ina (PD Dr. rer. nat.): Editorial Board Mitglied von Annals of Anatomy; Gutachtertätigkeit für: DFG, Acta Biomaterialia, Biomaterials, Journal of Molecular and Cellular Cardiology DFG, Exzellenzcluster REBIRTH Steering Committee, PhD-Programm-Kommission Regenerative Sciences.

Hilfiker, Andres (Dr. phil.): Reviewer: Acta Biomaterialia, Annals of Biomedical Engineering, Basic Research in Cardiology, Biomaterials, Biotechnology and Bioengineering, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Tissue Engineering, Xenotransplantation.

Korossis, Sotirios (Ph.D.): Konferenzorganisation - 4th Annual TE-CAS-ITN Work-in-Progress Conference (Padua, November 2016); 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: 2. Förderanträge Beurteilung - Medical Research Council (Großbritannien): Standard Grant Scheme. Anzahl der Förderanträge bewertet: 1 Forschungsartikel Beurteilung - Journal of Translational Cardiovascular Research: 2 Forschungsartikel Beurteilung - Journal of Biomechanics. Bewertet Artikel: 1 Forschungsartikel Beurteilung - Acta Biomaterialia. Bewertet Artikel: 1.

Loos, Anneke (Dr. rer. nat.): DIN-Experte in den ISO Arbeitsgruppen TC150 „Implants of Surgery“ SC7 (Tissue engineered medical products) sowie in TC194 „Biological Evaluation of Medical Devices“, WG 5 (Cytotoxicity), WG6 (Implantation), WG8 (Irritation/ Sensitization) und WG17 (Nanomaterials). Auf nationaler Ebene erfolgt die Mitarbeit im 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 Arbeitsausschuss NA 027-02-12 AA „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“; Modulleitung des Moduls 5 „Development and Marketing Authorization of Implants“ der TRAIN Akademie.

Martens, Andreas (Dr. med.): Reviewer-Tätigkeit: Journals; European Journal of Cardio-Thoracic Surgery; PlosOne, Expert Review of Cardiovascular Therapy; The Thoracic and Cardiovascular Surgeon o Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie; Drittmittelgeber Österreichische Nationalbank Jubiläumsfonds (Forschungsantrag 17190).

Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.): Gastprofessor und Mitglied des Wissenschaftsrates der Russischen Universität der Völkerfreundschaft in Sotschi, Vizekoordinator des Exzellenzclusters DFG, Exzellenzcluster REBIRTH, Mitglied des Beirats der Deutschen Gesellschaft für Stammzellforschung (GSZ), Mitglied des Editorial Boards des „World Journal of Stem Cells“, Vizepräsident der Arbeitsgruppe Regenerative Medizin der „European Technology Platform Nanomedicine“ (ETPN), Vorsitzender des PhD-Programms „Regenerative Sciences“, Mitglied des erweiterten Vorstands und Gründungsmitglied des Deutschen Stammzellnetzwerks (GSCN), Editor Bereich Stammzellen/Regenerative Medizin des internationalen Journals „Primate Biology“, Mitglied des Editorial Boards des „Astrakhan Medical Journal“, Mitglied des Editorial Boards des „International Journal of Stem cell Research & Therapy“ (IJSCT), Alterspräsident des GSCN, Mitglied des Editorial Boards des „Journal of Biological Chemistry“. Gutachtertätigkeiten: Association Francaise contre les Myopathies, A-Star Singapore, Baden-Württemberg Stiftung gGmbH, BSF (USA-Israel Binational Science Foundation), Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Herzstiftung, Deutsch-Israelische Stiftung für wissenschaftliche Forschung und Entwicklung (GIF), Europäische Kommission, Europäischer Forschungsrat (ERC), FWF Österreich, Israel Science Foundation, Hessisches Forschungsförderungsprogramm LOEWE, Landesstiftung Baden-Württemberg, Life Sciences Programm NRW, Medical Research Council (MRC), Schweizerische Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (SNF), Langenbeck's Archives Surgery, American Journal of Physiology, Biotechniques, Cell Research, BMC Developmental Biology, Circulation, Cellular Reprogramming, Developmental Dynamics, Development, Genes and Evolution, Differentiation, European Heart Journal, Human Immunology, Human Molecular Genetics, Journal of Cellular and Molecular

Cardiology, Journal of Cellular and Molecular Medicine, Journal of Endocrinology, Journal of General Virology, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Molecular Reproduction and Development, Molecular Therapy, Nature Biotechnology, Nature Communications, Naturwissenschaften, Stem Cell Research, Stem Cells, Stem Cells and Development, PNAS, Thoracic and Cardiovascular Surgery, Thoracic and Cardiovascular Surgeon, Tissue Engineering. Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Stammzellforschung, International Stem Cell Society, The New York Academy of Sciences, Mitglied des Kollegiums der Europäischen Akademie zur Erforschung von Folgen wissenschaftlich-technischer Entwicklungen Bad Neuenahr-Ahrweiler, Ehrenmitglied der Italienischen Gesellschaft für Stammzellforschung (SCR Italy).

Sarikouch, Samir (Prof. Dr. med.): 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; The International Journal of Artificial Organs; The Annals of Thoracic Surgery - Saudi Medical Journal; Wiener Klinische Wochenschrift; Clinical Medicine Insights: Case Reports - European Association of Cardio-Thoracic Surgery.

Schrimpf, Claudia (Dr. med.): Nationaler Vertreter Deutschlands der Gesellschaft für European Vascular Surgeons in training (EVST); Mitglied der AG-Forschung des Jungen Forums der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie; Gewählter Vertreter des European Training Councils (ETC) der Europäischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (ESVS); Organisationskomitee für den Forschungsworkshop der Summer School 2016 der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (DGG) im Rahmen der AG Forschung des Jungen Forums; Reviewer für PLoS One, VASA, Journal of Tissue engineering and regenerative medicine, Journal of Physiology and Biochemistry, Journal of Clinical Chemistry, Tissue Engineering Part A.

Warnecke, Gregor (PD Dr. med.): Associate Editor: Transplantation; Reviewer: Lancet, Lancet Respiratory Medicine, Journal of Heart and Lung Transplantation, American Journal of Transplantation, Annals of Thoracic Surgery, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Transplant International, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), co-chair of the Thoracic Organ Commission of the DTG and DGTHG, Mitglied des ZTL-Beirates der MHH.

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, Mitglied im SAB des IFB-Tx

Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.): Sprecher der Arbeitsgemeinschaft „Implantatforschung“ der Sektion für Chirurgische Forschung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie; Leiter Kompetenzzentrum kardiovaskuläre Implantate der MHH; Mitglied der Expertengremiums für Medizinische Implantate des Deutschen Zentrums für Implantatsicherheit e.V. 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.

Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.): MITGLIEDSCHAFT IN GESELLSCHAFTEN, BERUFSVERBÄNDEN & GREMIEN 2016 - Koordinator des EU Projekts TECHNOBEAT 2013 - Deutscher Hochschulverband (DHV) 2013 - German Stem Cell Network (GSCN) / "hiPSC Core Facilities" 2010 - 2013 Advisory Board "Hamburg Center for Experimental Therapy Research" (HEXT) 2010 - Review Board des PhD Programs "Regenerative Science" des Exzellenzclusters REBIERTH 2006 - International Society for Stem Cell Research (ISSCR) 2006 - 2009 Singapore Stem Cell Society (SSCS) REVIEWER FÜR GESELLSCHAFTEN DER WISSENSCHAFTSFÖRDERUNG - Agency for Science, Technology and Research (A*Star), Singapore Herz Stiftung - Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC) - Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - Israel Science Foundation (ISF) - National Medical Research Council (NMRC), Singapur - Wellcome Trust (UK) - Wiener Wissenschafts-, Forschungs-, und Technologiefonds REVIEWER FÜR FACHZEITSCHRIFTEN (beispielhaft) - Biotechnology Bioengineering - European Heart Journal Stem Cell Reports - Cell Reports - Journal Molecular Cellular Cardiology - Nature Biotechnology - Nature Methods - Scientific Reports (Nature Publisher) - Stem Cells - Stem Cell Development - Stem Cells Research - Stem Cells Translational Medicine.

Klinik für Kinderchirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Benno Ure

Tel.: 0511/532-9260 • E-Mail: kinderchirurgie@mh-hannover.de • www.kinderchirurgie-mhh.de

■ Keywords: Immunologie, Mausmodell zur Gallengangatresie, Kinderonkologie

Forschungsprofil

Die Klinik für Kinderchirurgie der MHH ist international ausgewiesen für ihre experimentellen und klinischen Forschungsleistungen. Im Mittelpunkt experimenteller Forschungsarbeiten steht die Immunologie des Neugeborenen und Kleinkindes. In diesem Zusammenhang ist die Ätiologie, Prävention und Therapie der Erkrankungen der Gallenwege beim Neugeborenen ein besonderer Schwerpunktbereich. Hier ist der Fokus auf die immunologischen Pathomechanismen der Gallengangatresie gerichtet. Wichtig sind immunologische Aspekte auch bei der Adaptation des Neugeborenen an die Umwelt und der damit verbundenen spezifischen Krankheitsbilder, wie die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC). Die kinderchirurgische Forschung beschäftigt sich besonders mit der Typisierung und dem Verhalten von Immunzellen des Neugeborenen, wie zum Beispiel von Makrophagen.

Neben den experimentellen Schwerpunkten haben klinische Arbeiten ein besonderes Gewicht. Unter anderen handelt es sich um Studien zur Thoraxchirurgie, insbesondere zur Trichterbrustkorrektur, und um Studien zur Leistungsfähigkeit von Chirurgen.

Die Kinderonkologie stellt einen weiteren Schwerpunkt dar, in dem gemeinsam mit der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie geforscht wird.

Auflistung der Forschungsschwerpunkte

Laborforschung

1. Immunologische Aspekte der Gallengangatresie im Hinblick auf eine virale und autoimmunologische Genese.
2. Neugeborenenimmunologie im Rahmen der ehemaligen Stiftungsprofessur „Neonatale Immunologie“ / Prof. Dorothee Viemann. Zudem erfolgen neben der Charakterisierung von Immunzellen von Neugeborenen Untersuchungen zur Funktionsmodulation und zum Transfer von Makrophagen. Derzeit werden humane Makrophagen untersucht.
3. Untersuchungen zur Metallintoxikation bei Implantaten für die Trichterbrustkorrektur am murinen Modell.
4. Im Rahmen eines kooperativen Forschungsprogramms mit der Kinderonkologie der MHH wird zum Thema „Congenitale Neutropenie und AML“ geforscht.

Klinische Forschung

1. Diagnostik und Therapie von Patienten mit Gallengangatresie, sowie deren Nachbeobachtung mittels eines Internet-basierten Registers (www.bard-online.com). Einführung eines Screenings auf Gallengangatresie mittels Stuhlkarten. Pilotprojekt in Niedersachsen gemeinsam mit der Techniker-Krankenkasse.
2. Koordination der MHH für das Projekt „Rare Liver“ im Rahmen des EU-Projekts ERN (European networks of reference for rare diseases) und innerhalb des Projekts für das Thema „Gallengangatresie“
3. Beteiligung der Kinderchirurgie am EU-Projekt „European Reference Network On Rare Gastrointestinal Anomalies“ (ERNICA), besonders als Koordinator für den Bereich Ösophagus - Multicenterstudien.
4. Studien zur Transition von Jugendlichen mit kongenitalen Fehlbildungen wie Ösophagusatresie, Analatresie, Gallengangatresie und urogenitalen Fehlbildungen.

5. Klinische Studie zur Trichterbrustkorrektur mit Fokus auf abakterielle Entzündungsreaktionen / Metallintoxikation und die Langzeitergebnisse.
6. Klinische Studie zu Thoraxwanddeformitäten mit Fokus auf die Lebensqualität.
7. Genetische Untersuchungen von Kindern mit Speiseröhren- und Analfehlbildungen und deren Familien im Rahmen eines multizentrischen Forschungsverbundes (CURE-Net).
8. Interdisziplinäre Entwicklung eines Systems zur Rippenosteosynthese für komplexe Brustwanddeformitäten und instabile Rippenverletzungen.
9. Organisationsmaßnahmen im Operationssaal und deren Einfluss auf die die Performance von Chirurgen / Studien zu Störfaktoren.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Metallbelastung nach minimalinvasiver Trichterbrustkorrektur

Die minimalinvasive Trichterbrustkorrektur ist zum Goldstandard der Behandlung von Pectus excavatum geworden. Dabei wird über 2 kleine Inzisionen lateral am Thorax ein Metallbügel substernal eingebracht, der das Sternum nach ventral drückt. Dieser Bügel wird mittels Stabilisatoren fixiert und verbleibt für 3 Jahre. In den letzten Jahren wurden mehrere Artikel publiziert, die eine allergische Reaktion nach minimalinvasiver Trichterbrustchirurgie beschrieben. Auch in unserer Klinik beobachteten wir wiederholt lokale Reaktionen nach Implantation des Metallbügels. Anlehnend an diverse Berichte über Metallabrieb nach Implantation metallischer Hüftprothesen stellten wir die Hypothese auf, dass es auch nach minimalinvasiver Trichterbrustkorrektur zu einer Metallbelastung kommt.

Wir begannen eine klinische Studie, bei der wir die Werte von Nickel, Chrom, Cobalt und Aluminium bei Patienten nach minimalinvasiver Trichterbrustkorrektur evaluierten. Es wurden Blut-, Urin- und Gewebeproben bei Patienten untersucht, die nach 3 Jahren eine Bügelentfernung hatten, und mit den Werten von Patienten vor Bügelimplantation verglichen. Dabei zeigte sich eine hochsignifikante Metallbelastung mit Chrom und Nickel im thorakalen Subcutangewebe der Patienten, die den Bügel aus chirurgischem Stahl 3 Jahre in situ hatten (Abb. 1).

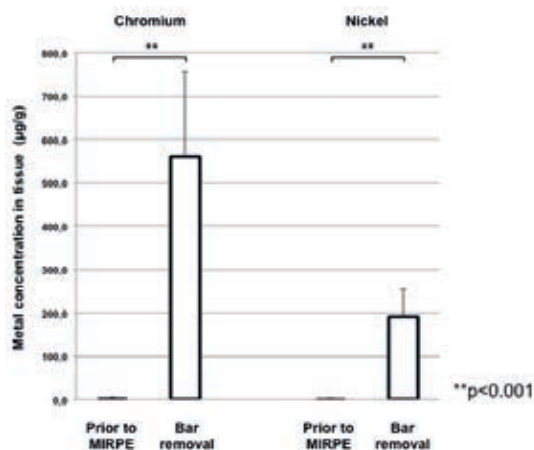


Abb. 1: Metallbelastung mit Chrom und Nickel im Gewebe. Die Balken zeigen die Mittelwerte und die Fehlerindikatoren geben die Standardabweichung an. Die Unterschiede zwischen den Patienten präoperativ und zur Explantation waren statistisch signifikant ($p<0,001$).

Auch die Erhöhung der Chromwerte im Urin und der Nickelwerte im Blut bei den Patienten zur Explantation waren signifikant erhöht, verglichen mit den Patienten vor Implantation (Abb. 2 und Abb. 3).

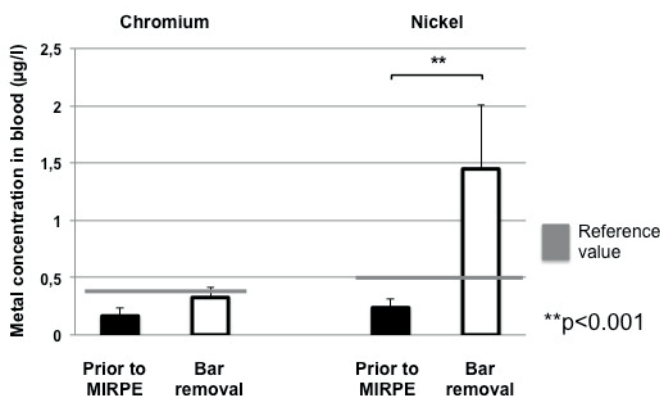


Abb. 2: Metallbelastung mit Chrom und Nickel im Blut. Die Balken zeigen die Mittelwerte und die Fehlerindikatoren geben die Standardabweichung an. Die Unterschiede der Nickelwerte zwischen den Patienten präoperativ und zur Explantation waren statistisch signifikant ($p < 0,001$).

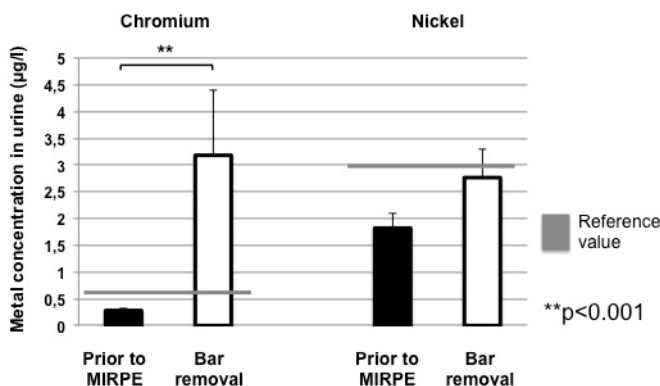


Abb. 3: Metallbelastung mit Chrom und Nickel im Urin. Die Balken zeigen die Mittelwerte und die Fehlerindikatoren geben die Standardabweichung an. Die Unterschiede der Chromwerte zwischen den Patienten präoperativ und zur Explantation waren statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Bei Cobalt und Aluminium konnten keine erhöhten Werte festgestellt werden, weder lokal noch systemisch.

Für die Einordnung unserer gemessenen systemischen Werte benutzten wir die BAT-Werte (Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert), die höchsten Werte, die bei beruflich exponierten Arbeitern toleriert werden. Diese wurden bei Nickel im Blut und Chrom im Urin weit überschritten.

Bei unserer noch laufenden prospektiven Studie werden die Blut- und Urinwerte der Patienten, die eine minimal-invasive Trichterbrustkorrektur hatten, zusätzlich 4 Wochen, sowie 1 und 2 Jahre nach der Implantation untersucht. Zum Zeitpunkt der Explantation soll bei diesen Patienten erneut die Metallbelastung im Blut, Urin und Gewebe gemessen werden, sowie 3 Monate nach Explantation.

Zusätzlich wurde eine unfallchirurgische Kontrollgruppe untersucht, die eine Explantation von chirurgischem Stahl (z.B. nach Osteosynthese einer Unterarmfraktur) hatte.

In den nächsten Monaten werden wir außerdem einen Tierversuch zum selben Thema beginnen. Dabei sollen Mäusen in einer Kurznarkose verschiedene Materialien in die Pleura implantiert werden. Die Materialien bestehen zum

Einen aus dem chirurgischen Stahl, der auch für die Trichterbrustkorrekturen verwendet wird, aus beschichtetem Stahl sowie Stahl-Nanopartikeln. Zusätzlich werden bei weiteren Mäusen Stahl-Nanopartikel subcutan implantiert und eine weitere Gruppe dient ohne Material-Implantation als Kontrollgruppe. Nach verschiedenen festgelegten Zeitpunkten werden von den Tieren Blut-, Urin und Gewebeprobe entnommen und auf die Belastung mit den verschiedenen Metallen untersucht. Da bekannt ist, dass die Pleurahöhle eine starke Immunreaktion ausweist, soll zusätzlich die Immunreaktion, speziell der Makrophagen, bei den einzelnen Mäusen untersucht werden. Außerdem soll eine Gewebeprobe des Material umgebenden Weichteilgewebes in der Pathologie untersucht werden.

Zusammenfassend lässt sich anhand unserer ersten Ergebnisse vermuten, dass es bei Patienten nach einer minimalinvasiven Trichterbrustkorrektur zu einer deutlichen Belastung mit metallischen Nanopartikeln lokal sowie auch systemisch kommt. Unser Ziel ist es, durch unseren translationalen Ansatz die zugrundeliegende Pathologie dieser Metallbelastung aufzudecken.

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.), Kübler, Joachim (Dr. med.), Fortmann, Caroline (Dr. med.); Kooperationspartner: HTTG-Chirurgie MHH, Arbeitsmedizin Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg; Förderung: Erwin-Röver-Stiftung, Industrieförderung Medxpert, Eschbach

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Immunologische Aspekte der Gallengangatresie

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.), Kübler, Joachim (Dr. med.), Klemann, Christian (Dr. med.); Förderung: Dr. A. u. E. Appenroth Stiftung

Biliary atresia and related diseases (www.bard-online.com): Internet-gestützte Initiative zur interdisziplinären Kooperation bei neonataler Cholestase, einschl. Biobank

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.), Kübler, Joachim (Dr. med.); Kooperationspartner: Ulrich Baumann (Prof.), Pädiatrische Hepatologie; Förderung: Erwin-Röver-Stiftung, Dr. A. u. E. Appenroth Stiftung, div. Partner Industrie

Früherkennung der Gallengangatresie durch Stuhlreihenuntersuchungen

■ Projektleitung: Madadi-Sanjani, Omid (Dr. med.), Petersen, Claus (Prof.), Kuebler, Joachim (Dr. med.); Förderung: Techniker Krankenkasse

Experimentelle Neonatologie

■ Projektleitung: Viemann, Dorothea (Prof.), Ure, Benno (Prof.), Hansen, Gesine (Prof.); Förderung: Volkswagenstiftung / DFG

Charakterisierung der altersabhängigen Funktionen humaner Peritoneal- und Pleuralmakrophagen

■ Projektleitung: Vieten, Gertrud (Dr. rer. nat.); Kuebler, Joachim (Dr. med.), Sethi, Valeed (Dr. med), Ure, Benno (Prof.); Kooperationspartner: Hennig, Christian (Dr. med.), Hansen, Gesine (Prof.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie/MHH; Förderung: B. Braun-Stiftung

Abakteriellen Entzündungsreaktion nach Trichterbrustkorrektur am murinen Modell

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.), Kübler, Joachim (Dr. med.), Fortmann, Caroline (Dr. med.); Förderung: Erwin-Röver-Stiftung, Industrieförderung Medxpert, Eschbach

Multidirectional Thoracic Wall Stabilization (MTS) - Weiterentwicklung eines Systems zur Stabilisierung und Rekonstruktion der Thoraxwand

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.); Kooperationspartner: Axel Haverich (Prof.), HTTG-Chirurgie; Förderung: Industrieförderung Medxpert, Eschbach

Lehrvideoprogramm für das E-learning School-book

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.); Kooperationspartner: Alexander Horke (Dr. med), HTTG-Chirurgie; Förderung: DAAD

„Pediatric Surgery for Yemen - teaching to train“ extended to Egypt, Tunesia, Jordan and others

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.), Ure, Benno (Prof.); Förderung: DAAD (derzeit wegen der Sicherheitslage in Yemen unterbrochen)

Die Funktion von TH17-Zellen in der Pathogenese der experimentellen Gallengangsatresie

■ Projektleitung: Klemann, Christian (Dr. med.), Kübler, Joachim (Dr. med.), Petersen, Claus (Prof.), Schröder, Arne; Kooperationspartner: Prinz, Immo (PD, Dr. med) Institut für Immunologie

Regulatorische T-Zellen (T-reg) als Auslöser für die Entstehung der Gallengangsatresie im Mausmodell

■ Projektleitung: Petersen, Claus(Prof.), Klemann, Christian (Dr. med.); Kooperationspartner: Khelif, Karim (Dr. med.), University Childrens Hospital Queen Fabiola, Brüssel, Belgien, Hühn, Jochen (Prof.), Andruszkow, Julia (Dr. med), Pathologie RWTH Aachen, Helmholtz Center for Infection Research (HZI), Braunschweig

Morphologische Untersuchungen zur Kinetik der Gallengangsatresie im Mausmodell

■ Projektleitung: Petersen,Claus (Prof.), Kuebler, Joachim (Dr. med.); Kooperationspartner: Timmermans, JP (MSc, PhD, Dr. h.c.), Laboratory of Cell Biology & Histology/Core Facility Biomedical Microscopic Imaging, Universität Antwerpen, Belgien, Khelif, Karim (Dr. med.), University Childrens Hospital Queen Fabiola, Brüssel, Belgien

Elektronmikroskopische Untersuchungen von „Gap and Tight Junctions“ mittels „Quantitative Freeze-Fracture Analysis“ bei experimenteller und humaner Gallengangatresie

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.), Andruszkow, Julia (Dr. med) Pathologie RWTH Aachen; Kooperationspartner: 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.)

Studien zur Transition von Patienten mit Fehlbildungen aus der Kinderchirurgie in die Erwachsenenmedizin

■ Projektleitung: Dingemann, Jens (PD Dr. med.), Schneider, Andrea (Dr. med.), Petersen, Claus (Prof.), Manns, Michael (Prof.), Ure, Benno (Prof.)

Genetische Untersuchungen von Kindern mit urorektalen Erkrankungen und deren Familien im Rahmen eines multizentrischen Forschungsverbundes (CURE-Net) und von Kindern mit Ösophagusatresie und deren Familien im Rahmen eines multizentrischen Forschungsverbundes (GREAT-Studie)

■ Projektleitung: Fortmann, Caroline (Dr. med.)

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.), 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: Hofmann, Alejandro (Dr. med.), Dingemann, Jens (PD Dr. med.), Kuebler, Joachim (Dr. med.), Ure, Benno (Prof.)

Originalpublikationen

- Ammann S, Lehmborg K, Zur Stadt U, Janka G, Rensing-Ehl A, Klemann C, Heeg M, Bode S, Fuchs I, Ehl S, HLH study of the GPOH. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis have different patterns of T-cell activation, differentiation and repertoire. *Eur J Immunol* 2017;47(2):364-373
- Bagci S, Brosens E, Tibboel D, De Klein A, IJsselstijn H, Wijers C H, Roeleveld N, de Blaauw I, Broens P M, van Rooij I A, Hölscher A, Boemers T M, Pauly M, Münsterer O J, Schmiedeke E, Schäfer M, Ure B E, Lacher M, Choinitzki V, Schumacher J, Zwink N, Jenetzky E, Katzer D, Arand J, Bartmann P, Reutter H M More than fetal urine: enteral uptake of amniotic fluid as a major predictor for fetal growth during late gestation. *Eur J Pediatr* 2016;175(6):825-831
- Brosens E, Marsch F, de Jong E M, Zaveri H P, Hilger A C, Choinitzki V G, Hölscher A, Hoffmann P, Herms S, Boemers T M, Ure B M, Lacher M, Ludwig M, Eussen B H, van der Helm R M, Douben H, Van Opstal D, Wijnen R M, Beverloo H B, van Bever Y, Brooks A S, IJsselstijn H, Scott D A, Schumacher J, Tibboel D, Reutter H, de Klein A Copy number variations in 375 patients with oesophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula. *Eur J Hum Genet* 2016;24(12):1715-1723
- Dingemann C, Ure B M Aktuelle Therapiekonzepte der Ösophagusatresie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2016;164(10):844-849
- Dingemann J, Szczepanski R, Ernst G, Thyen U, Ure B, Goll M, Menrath I Erratum: Transition of Patients with Esophageal Atresia to Adult Care: Results of a Transition-Specific Education Program. *Eur J Pediatr Surg* 2017;27(1):e1-e2
- Dingemann J, Szczepanski R, Ernst G, Thyen U, Ure B, Goll M, Menrath I Transition of Patients with Esophageal Atresia to Adult Care: Results of a Transition-Specific Education Program. *Eur J Pediatr Surg* 2017;27(1):61-67
- Gosemann J H, Lange A, Zeidler J, Blaser J, Dingemann C, Ure B M, Lacher M Appendectomy in the pediatric population - a German nationwide cohort analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2016;401(5):651-659
- Klemann C, Esquivel M, Magerus-Chatinet A, Lorenz M R, Fuchs I, Neveux N, Castelle M, Rohr J, Bettoni da Cunha C, Ebinger M, Kobbe R, Kremens B, Kollert F, Gambineri E, Lehmborg K, Seidel M G, Siepermann K, Voelker T, Schuster V, Goldacker S, Schwarz K, Speckmann C, Picard C, Fischer A, Rieux-Laucat F, Ehl S, Rensing-Ehl A, Neven B Evolution of disease activity and biomarkers on and off rapamycin in 28 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Haematologica* 2017;102(2):e52-e56
- Klemann C, Pannicke U, Morris-Rosendahl D J, Vlantis K, Rizzi M, Uhligh H, Vraetz T, Speckmann C, Strahm B, Pasparakis M, Schwarz K, Ehl S, Rohr J C Transplantation from a symptomatic carrier sister restores host defenses but does not prevent colitis in NEMO deficiency. *Clin Immunol* 2016;164:52-56
- Madadi Sanjani O, Recke A, Langan E A, Recke A L, Kahle B K Diagnostic and Prognostic Value of the Tracer-Count-Rate in Sentinel-Nodes in Melanoma - A Cohort Study. *J Clin Exp Dermatol Res* 2016;7(6):376
- Pohl A, Petersen C, Kammer B, von Schweinitz D Angeborene Lungengefäßbildungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2016;164(10):869-874
- Schukfeh N, Holland A C, Hoyer D P, Gallinat A, Paul A, Schulze M Liver transplantation in infants with biliary atresia: comparison of primary versus temporary abdominal closure. *Langenbecks Arch Surg* 2017;402(1):135-141
- Takahashi T, Friedmacher F, Zimmer J, Puri P Expression of T-box transcription factors 2, 4 and 5 is decreased in the branching airway mesenchyme of nitrofen-induced hypoplastic lungs. *Pediatr Surg Int* 2017;33(2):139-143
- Takahashi T, Friedmacher F, Zimmer J, Puri P Fibrillin-1 Expression Is Decreased in the Diaphragmatic Muscle Connective Tissue of Nitrofen-Induced Congenital Diaphragmatic Hernia. *Eur J Pediatr Surg* 2017;27(1):26-31
- Takahashi T, Friedmacher F, Zimmer J, Puri P Decreased Desmin expression in the developing diaphragm of the nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia rat model. *Pediatr Surg Int* 2016;32(12):1127-1132
- Takahashi T, Friedmacher F, Zimmer J, Puri P Decreased expression of hepatocyte growth factor in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2016;32(10):967-973
- Takahashi T, Friedmacher F, Zimmer J, Puri P Decreased expression of monocarboxylate transporter 1 and 4 in the branching airway epithelium of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2016;51(6):896-899
- Takahashi T, Friedmacher F, Zimmer J, Puri P Increased c-kit and stem cell factor expression in the pulmonary vasculature of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2016;51(5):706-709
- Takahashi T, Zimmer J, Friedmacher F, Puri P Expression of Prx1 and Tcf4 is decreased in the diaphragmatic muscle connective tissue of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2016;51(12):1931-1935
- Ure B, von Schweinitz D Aktuelle Aspekte und kontroverse Standpunkte der Kinderchirurgie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2016;164(10):843-843
- Vökl S, Rensing-Ehl A, Allgäuer A, Schreiner E, Lorenz M R, Rohr J, Klemann C, Fuchs I, Schuster V, von Bueren A O, Naumann-Bartsch N, Gambineri E, Siepermann K, Kobbe R, Nathrath M, Arkwright P D, Miano M, Stachel K D, Metzler M, Schwarz K, Kremer A N, Speckmann C, Ehl S, Mackensen A Hyperactive mTOR pathway promotes lymphoproliferation and abnormal differentiation in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 2016;128(2):227-238
- Weaver K L, Baerg J E, Okawada M, Miyano G, Barsness K A, Lacher M, Gonzalez D O, Minneci P C, Perger L, St Peter S D A Multi-Institutional Review of Thoracoscopic Congenital

Diaphragmatic Hernia Repair. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2016;26(10):825-830

Wimmer K, Beilken A, Nustede R, Ripperger T, Lamottke B, Ure B, Steinmann D, Reineke-Plaass T, Lehmann U, Zschocke J, Valle L, Fauth C, Kratz C P A novel germline POLE mutation causes an early onset cancer prone syndrome mimicking constitutional mismatch repair deficiency. *Fam Cancer* 2017;16(1):67-71

Zani A, Eaton S, Morini F, Puri P, Rintala R, Heurn E V, Lukac M, Bagolan P, Kuebler J F, Friedmacher F, Wijnen R, Tovar J A, Hoellwarth M E, Pierra A, EUPSA Network Office. European Paediatric Surgeons Association Survey on the Management of Hirschsprung Disease. *Eur J Pediatr Surg* 2017;27(1):96-101

Zimmer J, Takahashi T, Hofmann A D, Puri P Decreased Endoglin expression in the pulmonary vasculature of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia rat model. *Pediatr Surg Int* 2017;33(2):263-268

Zimmer J, Takahashi T, Hofmann A D, Puri P Imbalance of NFATc2 and KV1.5 Expression in Rat Pulmonary Vasculature of Nitrofen-Induced Congenital Diaphragmatic Hernia. *Eur J Pediatr Surg* 2017;27(1):68-73

Übersichtsarbeiten

Klemann C, Wagner L, Stephan M, von Hörsten S Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) entanglement in the immune system. *Clin Exp Immunol* 2016;185(1):1-21

Verkade H J, Bezerra J A, Davenport M, Schreiber R A, Mieli-Vergani G, Hulscher J B, Sokol R J, Kelly D A, Ure B, Whittington P F, Samyn M, Petersen C Biliary atresia and other cholestatic childhood diseases: Advances and future challenges. *J Hepatol* 2016;65(3):631-642

Wagner L, Klemann C, Stephan M, von Hörsten S Unravelling the immunological roles of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) activity and/or structure homologue (DASH) proteins. *Clin Exp Immunol* 2016;184(3):265-283

Buchbeiträge, Monografien

Petersen C Die Gallengangatresie und andere Lebererkrankungen des Neugeborenen Biliary Atresia and Related Disorders - BARD, BARD Berlin 2014. Lengerich: Pabst Science Publishers, 2016. (Forschung, Innovation und Effizienz im Gesundheitswesen ; Band 8)

Herausgeberschaften

Petersen C, Ure B [Hrsg.]: Thoracic surgery in children and adolescents. Berlin: De Gruyter, 2017. XV, 285 Seiten

Abstracts

2016 wurden 35 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Dingemann, Carmen (PD Dr. med.): Die operative Therapie der Ösophagusatresie Konzepte und Resultate.

Promotionen

Feng, Xiaoyan (Dr. med.): Dreidimensionale (3D) Laparoskopie in der Kinderchirurgie eine Studie am Tiermodell.

Neis, Jan Philipp (Dr. med.): Lärmreduktion im Operationssaal Auswirkungen auf Stressparameter und das Wohlbefinden von Chirurgen.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ure, Benno (Prof.): Editor in Chief, *European Journal of Pediatric Surgery*; President, *European Pediatric Surgeons Association*; Past-President, *International Pediatric Endosurgical Group (Los Angeles/ USA)*; Board Member, *International Pediatric Surgical Research*; Stellvertretender Vorsitzender des Scientific Board der *Deutsche Krankenversicherung / DKV*; Executive board, *Chestwall International Group*, www.chestwall.org; Gutachter beim DAAD.

Petersen, Claus (Prof.): *Biliary Atresia and Related Diseases (www.bard-online.com)* Head of the program; Executive board, *Chestwall International Group*, www.chestwall.org; Gutachter 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, Spenderhautbank

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 axonale 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 Erhaltungszuchten wurden unter Beteiligung des Centers entwickelt und publiziert.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Einrichtung einer Hautbank an der MHH

Ausgedehnte Verbrennungswunden gehen mit einer hohen Letalität einher. Das verbrannte Gewebe setzt toxische Substanzen frei. Über die offenen Wundflächen, deren antimikrobielle Barrierefunktion verloren gegangen ist, kann es zu Wundinfekten kommen. Zudem kommt es zu einem bedrohlichen Verlust von Wasser und die natürliche Regulation der Körpertemperatur wird gestört. Standard in der Behandlung des schwerbrandverletzten Patienten ist die Entfernung des nekrotischen abgestorbenen Gewebes. Idealerweise werden die Wunden mit autologen Spalthauttransplantaten versorgt und geschlossen. In vielen Fällen reicht das autologe Gewebe des Patienten jedoch nicht mehr aus, um diese Defekte zu behandeln. Auch der zusätzliche Entnahmedefekt kann Anlass weiterer Komplikationen (Blutverlust, Eiweißverlust, verlängerte Operationszeit) sein, so dass es häufig notwendig ist, die autologe Hauttransplantation aufzuschieben bis der Patient kreislaufstabil ist. Für diese Situation ist ein temporärer physiologischer Wundverband z.B. mittels allogener Haut, die eine sofortige Abdeckung der Wunde gewährleistet, den Protein- und Volumenverlust

einschränkt und die Wunde keimfrei hält, für die Patienten lebensnotwendig. Allein am Niedersächsischen Verbrennungszentrum in Hannover, mit 6 Spezialbetten für brandverletzte Patienten, werden jährlich über 100.000 cm² allogene Haut verwendet. Insgesamt stehen in Deutschland 167 Spezialbetten für brandverletzte Patienten bereit. Der nationale Bedarf wird auf ca. 1,5 Mio. cm² Haut geschätzt. Kommerziell steht den deutschen Verbrennungszentren derzeit nur glycerolkonservierte (Euroskin R., Niederlande) und dezellularisierte kryokonservierte (DIZG, Berlin) allogene Spenderhaut zur Verfügung. Allerdings hat die Vergangenheit gezeigt, dass es zu Versorgungsengpässen kommen kann. Bei der Verwendung von glycerolkonservierter Haut sind zudem eine Reihe von Problemen beschrieben, die den Nutzen einschränken. Hierzu gehören u.a. Avitalität mit eingeschränkter biologischer Wirkung sowie die mäßige bis fehlende Adhärenz auf der Wunde. Allogene Haut als temporäre Wundabdeckung sollte jedoch über einen definierten kalkulierten Zeitraum einheilen und für diesen Zeitraum die biologischen Funktionen der Haut übernehmen. Aus der Literatur ist bekannt, dass frische kurzzeitkonservierte als auch kryokonservierte allogene Haut diese Qualität aufweist und damit zu einer verbesserten Therapie führt; die Morbidität und letztlich auch die Mortalität des schwerbrandverletzten Patienten sinkt. Diese Haut steht den Verbrennungszentren und somit der MHH derzeit jedoch nicht zur Verfügung. Ziel des hier Projekts ist daher die Einrichtung einer Spenderhautbank für die MHH, die die Herstellung von Hauttransplantaten und die Anwendung dieser am Patienten gemäß §20d AMG ermöglicht.

Im Rahmen des Projekts wurde vitale Haut humaner Spender bezüglich Funktionalität und Stabilität in der therapeutischen Anwendung untersucht, sowie Strategien zur Reduktion der bakteriellen Kontamination im Vergleich zum herkömmlich verwendeten glycerolkonservierten Hautersatz entwickelt. Es sollte geprüft werden, ob eine Kryokonservierung bzw. Kurzzeitlagerung entscheidende Vorteile gegenüber dem bislang verwendeten Verfahren (Glycerolkonservierung) besitzt und damit das klinische Outcome verbessert werden könnte. Insgesamt zeigten die beiden Methoden bezüglich aller untersuchten Parameter (Abbildung 1, Vitalität) deutlich bessere Werte als die herkömmliche Glycerolkonservierung, so dass im weiteren Projektverlauf konkrete Verfahrensweisungen und SOPs entsprechend der gesetzlichen Vorgaben zur Entnahme und Prozessierung von Hautpräparaten im Rahmen der Gewebespende erstellt, sowie Spenderausschlusskriterien festgelegt wurden. In den kommenden Jahren sollen in einer Reinraumanlage parallel die Prozesse zur Herstellung und Qualitätsprüfung von allogenen Hautersatz weiterentwickelt der Aufbau eines lokalen Vorrats kryokonservierter und kurzzeitgelagerter Haut fortgeführt und deren Anwendung im klinischen Alltag etabliert werden.

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.); Bucan, Vesna (Dr.); Ipaktchi, Ramin (Dr.); Kooperationspartner: Börgel, Martin (Dr.), Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation mbH; Köhl, Ulrike (Prof. Dr.), Institut für Zelltherapeutika, MHH; Förderung: Fritz-Behrens Stiftung bis 2016, ab 2017 MHH (SOM)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Herstellung natürlicher Implantate mit sehr niedriger Immunogenität

■ Projektleitung: Projektleitung: Vogt, Peter M (Prof. Dr.); Bucan, Vesna (Dr.); Kooperationspartner: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr.), MHH HTTG; Aper, Thomas (Dr.) MHH HTTG; Förderung: Fritz-Behrens Stiftung

Biofabrication for NIFE - Modul 1 Tissue Engineering Förderperiode 1

■ 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

Biofabrication for NIFE - Modul 1 Tissue Engineering Förderperiode 2

■ 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

Gradierte Implantate (FOR 2180) - Zytokompatibilitäts- und Bioaktivitätsprüfung in vitro

■ Projektleitung: 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

Gesteigerte Apoptose bei Tumoren durch Inhibierung antiapoptotischer Gene

■ Projektleitung: Bucan, Vesna (Dr.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

Die mechanische und chemische Induktion der chondrogenen Differenzierung aus mesenchymalen Stammzellen auf Spinnenseide-Scaffolds

■ Projektleitung: Kuhbier, Jörn (Dr.); Förderung: HiLF, MHH

Fast and Functional: Enhanced nerve regeneration of critical size defects by spider silk nerve conduits

■ Projektleitung: Radtke, Christine (Prof. Dr.); Förderung: VW Stiftung

Charakterisierung des Einflusses verschiedener Stimulanzen auf die adipogene Differenzierung von ASCs (adipose derived stromal cells)

■ Projektleitung: Könneker, Sören (Dr.)

Mechanische Eigenschaften des Haltefadens weiblicher *Nephila edulis* Spinnen

■ Projektleitung: Strauß, Sarah (Dr.); Liebsch, Christina; Kuhbier, Jörn (Dr.); Kooperationspartner: Hesselbach, Johanne; Barnkothe, Lena, Faserinstitut Bremen

Evaluation verschiedener 3D Imaging Systeme für die drei-dimensionale Brustuntersuchung

■ Projektleitung: Henseler, Helga (PhD Dr.); Kooperationspartner: Fischmann (Prof. Dr.); Löcher, Jan; Geadeke, Christian, Hochschule Hannover, Abteilung Mediendesign; Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. Dr.), MKG, MHH

Die alternde Männerbrust (40 - 60 Jahre)

■ Projektleitung: Mett, Tobias (Dr.)

Bionische Prothesenversorgung nach Plexusschädigungen, komplexen Hand- und Amputationsverletzungen

■ Projektleitung: Alawi, Arash Seyed (Dr.); Vogt, Peter (Prof. Dr.); Strauß, Sarah (Dr.)

Originalpublikationen

Berg L, Meyer S, Ipaktchi R, Vogt P M, Muller A, de Zwaan M
Psychosoziale Belastungen zu verschiedenen Zeitpunkten nach Brandverletzung. Psychother Psychosom Med Psychol 2016;DOI: 10.1055/s-0042-111006

Gamrekelashvili J, Giagnorio R, Jusofie J, Soehlein O, Duchene J, Briseño C G, Ramasamy S K, Krishnasamy K, Limbourg A, Kapanadze T, Ishifune C, Hinkel R, Radtke F, Strobl L J, Zimmer-Strobl U, Napp L C, Bauersachs J, Haller H, Yasutomo K, Kupatt C, Murphy K M, Adams R H, Weber C, Limbourg F P Regulation of monocyte cell fate by blood vessels mediated by Notch signalling. Nat Commun 2016;7:12597

Könneker S, Broelsch G F, Kuhbier J W, Framke T, Neubert N, Dastagir K, Mett T, Vogt P M, Jokuszies A Outcome Analysis of End-to-End and End-to-Side Anastomoses in 131 Patients Undergoing Microsurgical Free Flap Reconstruction of the Lower Extremity. J Reconstr Microsurg Open 2017;2(1):e7-e14

Könneker S, Krezdorn N, Vogt P M, Altintas M A, Hiller M T, Ipaktchi R, Radtke C Schädlingsbekämpfung im eigenen Garten - Fallserie schwerer Handverletzungen durch Spreng- und Schussfallen in privatem Gebrauch. Unfallchirurg 2016;119(10):854-858

Kornfeld T, Vogt P M, Bucan V, Peck C T, Reimers K, Radtke C Characterization and Schwann Cell Seeding of up to 15.0 cm Long Spider Silk Nerve Conduits for Reconstruction of Peripheral Nerve Defects. *J Funct Biomater* 2016;7(4):E30

Limbourg A, Radtke C, Ipaktchi R, Vogt P M Quantitative Perfusionanalyse durch Laser Speckle Contrast Analysis (LASCA) Perfusions-Imaging von kritisch perfundierten Geweben Quantitative Perfusion. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2016;48(6):354-362

Mett T R, Fischer H, Metzger J Langzeitrisko subtotale Splenektomie? *Chirurg* 2016;DOI: 10.1007/s00104-016-0266-2

Müller A, Smits D, Claes L, Jasper S, Berg L, Ipaktchi R, Vogt P M, de Zwaan M Validation of the German version of the Perceived Stigmatization Questionnaire/Social Comfort Questionnaire in adult burn survivors. *Burns* 2016;42(4):790-796

Neubert N, Vogt P M, 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* 2016;32(4):262-270

Noyan F, Zimmermann K, Hardtke-Wolenski M, Knoefel A, Schulde E, Geffers R, Hust M, Huehn J, Galla M, Morgan M, Jokuszies A, Manns M P, Jaeckel E Prevention of allograft rejection by use of regulatory T cells with a MHC-specific chimeric antigen receptor. *Am J Transplant* 2016;DOI: 10.1111/ajt.14175

Ramasamy S K, Kusumbe A P, Schiller M, Zeuschner D, Bixel M G, Milia C, Gamrekeshvili J, Limbourg A, Medvinsky A, Santoro M M, Limbourg F P, Adams R H Blood flow controls bone vascular function and osteogenesis. *Nat Commun* 2016;7:13601

Übersichtsarbeiten

Limbourg F P, Haller H Der Baroreflex: Funktion und therapeutischer Nutzen. *MMW Fortschr Med* 2016;158(9):60-62

Stamm A, Reimers K, Strauß S, Vogt P, Scheper T, Pepelanova I In vitro wound healing assays - state of the art. *BioNanoMaterials* 2016;17(1-2):79-87

Abstracts

2016 wurden 84 Abstracts publiziert.

Promotionen

Killat, Jasper John (Dr. med.): Integration von Keratinozyten und Fibroblasten in dermale Substitute.

Stipendium

Limbourg, Anne (Dr.): Die Rolle von endotheliale Dll1 in der vaskulären Regeneration von Lappenplastiken.

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: Burns, IPRAS, GMS Medical, HaMiPla, GMSPRAS, Tissue Engineering Herausgeber: Plastische

Chirurgie, GMS - Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery Beirat: Der Chirurg, Unfallchirurg, HaMiPla Associate Editor: European Journal of Trauma and Emergency Surgery, Annals of Burns and Fire Diseases, Stem Cell Research and Therapy, Tissue engineering, Präsidenschaften: Academy Professor: International Confederation for Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery (IPRAS), Präsident der European Burns Association, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) Beirat, DGV, DGH Delegate, IPRAS, EURAPS, Fellow der American Association of Plastic Surgeons (ASPS), Vorsitz Stipendien Kommission, Mitglied: Ärztekammer, Niedersachsen - Ethik-Kommission Fachberater: Bundesärztekammer Ethik-Kommission, Medizinische Fakultäten Heidelberg, Bochum.

Ipaktchi, Ramin (Dr.): Fachgutachter in Zeitschrift: Der Unfallchirurg.

Strauß, Sarah (Dr.): Fachgutachterin in Zeitschriften: International Journal of Molecular Sciences; International Journal of Nanomedicine; Journal of Applied Physics; Materials; Applied Sciences.

Jokuszies, Andreas (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Berufsverband Deutscher Chirurgen (BDC), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), Deutsche Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie (DGFW), 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).

Henseler, Helga (PhD. Dr.): Fachgutachterin der DFG; Fachgutachterin in Zeitschriften: J Plast Reconstr Aesthet Surg (IPRAS) J of Breast Disease J of Gland Surgery.

Weyand, Birgit (Dr.): Fachgutachterin in Zeitschriften: Journal of Biotechnology Journal of Biological Chemistry.

Bucan, Vesna (Dr.): Fachgutachterin in Zeitschriften: Journal of Molecular Biology, Oncology Letters.

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.

Liebsch, Christina: Mitgliedschaft in wissenschaftlichen Gesellschaften: Mitgliedschaft in der Deutschen Gesellschaft für Herpetologie und Terrarienkunde (DGHT), Leitung des Amblystoma-Registers der AG Urodela der DGHT; Fachgutachterin für Mertensilla.

Limbourg, Anne (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH); Fachgutachterin in Zeitschriften: Nature Protocols; Journal of Visualized Experiments (JoVE).

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) und das Verbundprojekt „Biofabrication for NIFE“ wider, an der neben der Medizinischen Hochschule Hannover auch die Leibniz Universität Hannover und die Technische Universität Braunschweig beteiligt sind. 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

Entwicklung eines degradierbaren, bioaktiven Implantats für die Schulter mit mehrfach gradierten Eigenschaften

Die Implantatforschung hat sich in den letzten Jahren verstärkt auf funktionale Gewebeamplantate für homogen aufgebaute Gewebearten konzentriert. Weniger gut erforscht sind Implantate für Bereiche, die sich zwischen Geweben mit sehr unterschiedlichen Eigenschaften befinden, wie z.B. am Sehnen-Knochen-Übergang. Natürliche Gewebeübergänge weisen Gradienten auf: Gradienten der Struktur, der Zusammensetzung und der daraus folgenden Funktionalität, die sich in den Änderungen der biomechanischen Eigenschaften widerspiegeln. Diese Komplexität soll das von der hier vorgestellten Forschergruppe geplante neuartige, gradierte und zellfreie Implantat gerecht werden (vgl. Abb. 1). Endogene Stammzellen des Wirtes bzw. Empfängers sollen durch das Implantat zu einer Bildung eines Sehnen-Knochen-Übergangs angeregt werden und nach Abbau des Implantats einen funktionsfähigen, regenerierten Übergang zurücklassen. Ziel der Forschergruppe ist es, die prinzipielle Machbarkeit und modellhafte Herstellung eines gradierten Implantats für einen zukünftigen Einsatz am Sehnen-Knochen-Übergang der Rotatorenmanschette aufzuzeigen. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft fördert dieses Verbundprojekt zwischen MHH, Leibniz Universität Hannover und Technischer Universität Braunschweig seit Mitte 2015.

Als Grundmaterial dienen elektrogespinnene Fasermatten aus bio-abbaubaren Polymeren mit einem gerichteten („sehnenseitig“) bzw. ungerichteten („knochenseitig“) Faserverlauf. Die Fasermatten werden in ihrer Porosität und Permeabilität so eingestellt, dass das Überleben und die Funktion einwandernder Zellen gefördert werden sowie der Transport von Nährstoffen und Stoffwechselprodukten möglich ist. Weiterhin werden die mechanischen Eigenschaften an die in vivo-Situation angepasst. Die Faserflächen der Matten werden modifiziert und mit variierenden Anteilen an Calciumphosphat-, Silica- oder Polymernanopartikeln ausgerüstet. Silica- oder Polymernanopartikel sollen hier als Freisetzungssysteme für biologisch aktive Proteine dienen. Neben Bone Morphogenetic Protein (BMP)2 und Transforming Growth Factor (TGF)-beta wird als neuer Faktor das Smad8 in einer biologisch aktiven Form mit Linkerregion + Mad Homology Region 2 (Smad8 L+MH2) genutzt. Dabei handelt es sich um einen modifizierten Transkriptionsfaktor, welcher die Zellen zur Bildung von Sehnenzellen und -gewebe anregt. Zur Einstellung der Freisetzungsrates werden die Faktoren mittels nanopartikulärer Freisetzungssysteme gradiert auf die Implantate aufgebracht. Die knochenseitige Fixierung des Implantats erfolgt mit Hilfe eines kommerziellen Knochenankers. Sehnenseitig ist eine Anhaftung vorgesehen. Die Bildung eines regenerierten Übergangs nach Einsetzen des Implantats wird im Rahmen der Forschergruppe

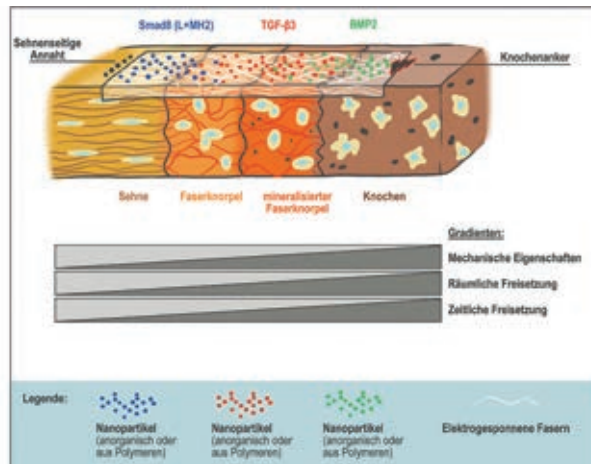


Abb. 1: Schematische Darstellung des Implantats mit Gradienten der mechanischen Eigenschaften sowie der räumlichen und zeitlichen Freisetzung von bioaktiven Proteinen.

in Klein- und Großtiermodellen verifiziert.

Teilprojekt 1 (TP1) der Forschergruppe beschäftigt sich mit drei Signalfaktoren: Bone Morphogenetic Protein 2 (BMP2), Transforming Growth Factor (TGF)-beta und Smad8 L+MH2. Hauptziel des Projektes ist, die biologischen Wirkmechanismen, die mesenchymale Stammzellen (MSCs) zur Entwicklung in Knochen-, Knorpel- oder Sehnenzellen anregen und zur Bildung von Sehnen-Knochen-Übergängen beitragen, zu untersuchen. Für Zellkulturexperimente werden humane MSCs aus Knochenmark und Fettgewebe eingesetzt, welche von unterschiedlichen Spendern stammen. Darüber hinaus wurden eine knochen- und eine sehnenzellbildende Zelllinie genutzt, um miRNAs zu identifizieren. Das Screening ergab verschiedene miRNAs, welche für die Sehnenzellbildung bedeutsam sein könnten. Abb. 2 zeigt eine Auswahl von 11 miRNAs. Diese sind in der Sehnenzelllinie im Vergleich zur knochenbildenden Zelllinie herauf- (> 0) oder herunterreguliert (< 0) und werden in den nächsten Monaten auf ihre biologische Relevanz weiter untersucht. TP1 stellt zusammen mit weiteren Teilprojekten der Forschergruppe rekombinante Proteine zur Modifikation von Implantaten bereit und charakterisiert diese in Bezug auf Menge und biologische Aktivität. Des Weiteren erfolgt eine Bestimmung der funktionellen Aktivität der produzierten rekombinanten Proteine durch eine in vitro-Differenzierung

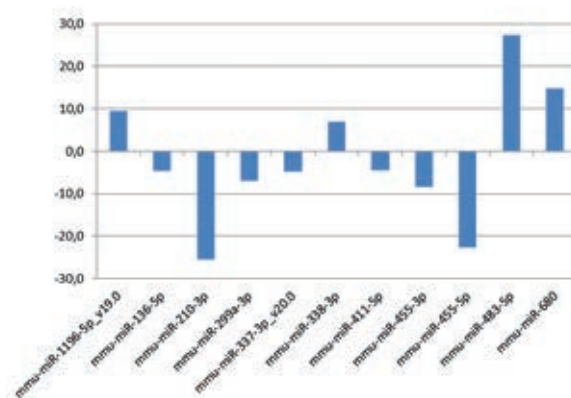


Abb. 2: Identifizierung von miRNAs, die für die Sehnenzellbildung wichtig sein könnten.

von humanen MSCs in entsprechende Zelltypen.

Das Teilprojekt 6 befasst sich mit dem Nachweis der erfolgreichen räumlichen Gradierung der in das Implantat zwecks Induktion einer Differenzierung eingebrachten Wachstumsfaktoren und der zeitlichen Kontrolle über deren Freisetzung. Außerdem soll der Erhalt der Proteinaktivität während der Verarbeitung in das Implantat und die Freisetzung der Faktoren überprüft werden.

Die Proteinaktivität wird im Fall von BMP-2 mit dem BREluc-Test (BMP-Responsive-Element-Luciferase), einem Reporter-genassay, der den Id1-Promotor nutzt, durchgeführt. Dieser Test ermöglicht den Nachweis einer sehr geringen Menge (10 ng/ml) von aktivem BMP2 (vgl. Abb. 3a).

Im Rahmen der Untersuchungen der BMP2-Aktivität konnte ebenfalls bereits gezeigt werden, dass die BMP2-Konzentration keinen Einfluss auf die Zellproliferation hat und die ermittelten Ergebnisse auf der mit steigender BMP2-

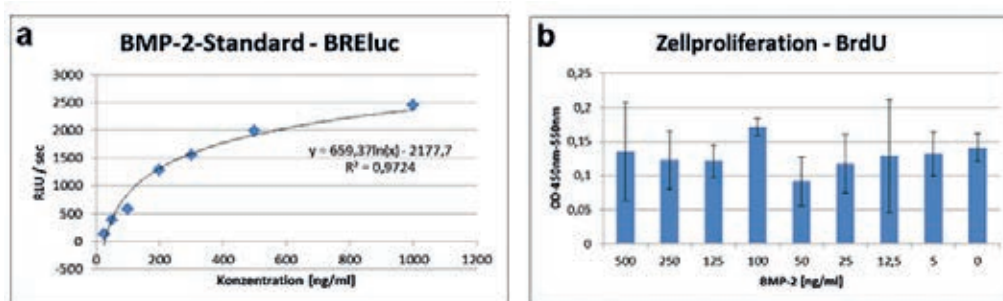


Abb. 3: a) Standardkurve von aktivem BMP2 aus *E. coli* ermittelt mittels BREluc-Test. b) Proliferationstest mit Bromodesoxyuridin (Nachweis der DNA-Synthese) zur Untersuchung des Einflusses verschiedener BMP2-Konzentrationen auf die Zellproliferation.

Konzentration vermehrten Reporterexpression basieren (vgl. Abb. 3b).

Das Teilprojekt 8 befasst sich mit der *in vivo*-Testung der Implantate. Dieses Teilprojekt wird gemeinsam von der AG Kampmann (Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie) und von der AG Wellmann (Klinik für Orthopädie der Medizinischen Hochschule Hannover [im Annastift]) bearbeitet. Mit den beiden Modellen der Rückenhautkammer (heterotope Implantation im Weichgewebe) und der Femurkammer (heterotope Implantation im Hartgewebe) werden zunächst die unterschiedlichen Polycaprolacton-Fasermatten auf ihre Angiogenese- und Entzündungseigenschaften mittels intravitalmikroskopischer Beobachtung getestet (Abb. 4). Diejenigen Fasermatten mit den besten Eigenschaften werden dann im Kleintiermodell getestet. Weitgehend abgeschlossen sind bereits eine Reihe von Pilotversuchen, die dem Ziel dienen, die optimale Operationstechnik unter Verwendung einer kommerziell verfügbaren Fasermatte, die biomechanischen Kenndaten der nativen Sehne (Abb. 5) sowie die beste histologische Aufarbeitungstechnik zu bestimmen.

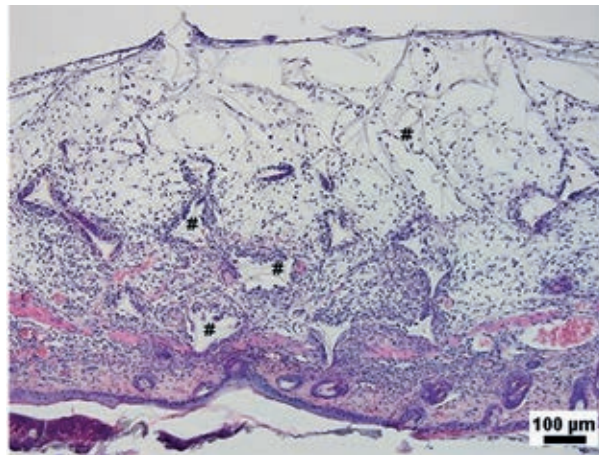


Abb. 4: Histologische Übersichtsaufnahme der Rückenhautkammer an Tag 14 nach Implantation eines BiomerixPatch (#), HE-Färbung.

Biomechanische Untersuchungen

- n = 10 Sehnen (8 Tiere)
- Kraft:
 - Median 20,2 N
 - SD 5,2 N
- Steifigkeit
 - Median 12,6 N/mm
 - SD 4,9 N/mm

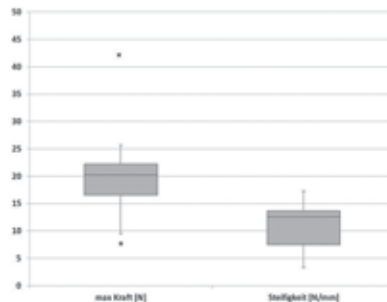


Abb. 5: Biomechanische Testung von intakten Rattensehnen zur Bestimmung der Referenzwerte.

■ Projektleitung: Hoffmann, Andrea (Prof. Dr. rer. nat.); Wellmann, Mathias (Prof. Dr. med.), Labor für Biomechanik und Biomaterialien (LBB), Orthopädische Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover; Kampmann, Andreas (Dr. rer. nat.), Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie; alle vertreten im Niedersächsischen Zentrum für Biomedizintechnik, Implantatforschung und -Entwicklung (NIFE); Kooperationspartner: Bunjes, Heike (Prof. Dr. rer. nat., Technische Universität Braunschweig); Förderung: DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) HO 2058/15-1, HO 2058/16-1, HO 2058-19-1, WE 4262/6-1, KA 4236/1-1

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

AAP - Nanosilver coating

■ Projektleitung: Witte, Frank (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: AAP-Implantate AG Berlin; Förderung: AAP-Implantate AG Berlin

Ausreißversuche mit Knochenanker zur Befestigung einer Bohrplattform am Schädel

■ Projektleitung: Welke, Bastian (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Hals-Nasen-Ohren-Klinik Medizinische Hochschule Hannover

Biofabrikation für NIFE Implantat assoziierte Infektionen und Immunreaktionen

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde MHH, Institut für Immunologie MHH; Förderung: Volkswagen-Stiftung und MWK

Biologie und Wirkungsgrundlagen der Signalfaktoren BMP2, TGF- β 1/3, Smad8 L+MH2 (TP1)

■ Projektleitung: Hoffmann, Andrea (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG HO 2058/15-1

Biomechanische Untersuchungen von Spinnenseide

■ Projektleitung: Welke, Bastian (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Plastische, Ästhetische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: HiLF, MHH

Elektrodenoptimierung für Neuroprothesen

■ Projektleitung: Hoffmann, Andrea (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: LaserZentrum Hannover; Abteilung Nanotechnologie, Leibniz Universität Hannover; Biophysik, Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG HO 2058/10-1

Etablierung einer implantat-gebundenen Alginate-Matrix zur zellvermittelnden 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

Functional Electrical Drop Foot Stimulation for Multiple Sclerosis Patients with Drop Foot

■ Projektleitung: Thomann, Anna; Förderung: Stiftelsen Promobilia

Ganganalytische Untersuchung der Neuroprothese ActiGait® bei Schlaganfallpatienten

■ Projektleitung: Jakubowitz, Eike (Dr. sc. hum. Dipl.-Ing. (FH)); 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 2558/19-1

Haglund-Ausriss

■ Projektleitung: Ettinger, Max (PD Dr. med.)

Histo-Forschung

■ Projektleitung: Witte, Frank (Prof. Dr. med.)

Identifizierung von Biomarkern (RNA, Proteine) für entzündliche Prozesse im Gewebe

■ Projektleitung: Hoffmann, Andrea (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: HZI, Twincore; ZPW, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Land Niedersachsen, VW-Stiftung (Biofabrication for NIFE)

Implantat-gerichtetes magnetisches Drug Targeting: Antibiotische Therapie periimplantärer Infektionen

■ Projektleitung: Reifenrath, Janin (Dr. vet.); Kooperationspartner: Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Institut für Anorganische Chemie, Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG RE 3456/2-1

Improved biomechanical competence of tissue engineered cartilage constructs by preconditioning and standardized mechanical evaluation (IMC³)

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Technische Universität München; EndoLAB; TransTissue Technologies GmbH, Berlin; Technische Universität München; Friedrich-Schiller-Universität, Jena; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

NSF-ERC Revolutionizing Metallic Biomaterials

■ Projektleitung: Witte, Frank (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: University of Pittsburgh, University of Cincinnati, University of North Carolina A&T

Optimierung des Weichteil-Balancings bei Implantation totaler Knieendoprothesen

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Quantifizierung der Freisetzung und Aktivität der Signalfaktoren BMP2, TGF- 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

Sakrumfrakturen Kompressionskräfte bei verschiedenen Operationstechniken

■ Projektleitung: Welke, Bastian (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Unfallchirurgische Klinik Medizinische Hochschule Hannover

Synergiebasierte Open-Source-Grundlagen und Technologien für die Prothetik und Rehabilitation der oberen Extremität

■ Projektleitung: Jakubowitz, Eike (Dr. sc. hum. Dipl.-Ing. (FH)); Kooperationspartner: Istituto Italiano di Tecnologia, Genua; University of Twente, Niederlande; Centro "E. Piaggio", University of Pisa, Italy; Leibniz Universität Hannover; Swiss Federal Institute of Technology, Zürich; University of Siena, Italy; Twente Medical Systems International B.V., Niederlande; Hankamp Rehab, Niederlande; BioServo, Sweden; qbrobotics s.r.l, Italy; University of Zürich, Switzerland; School of Biological and Health Systems Engineering, Arizona State University, USA; Brain Information Communication Research Laboratory Group, Advanced Telecommunications Research Institute (ATR), Japan; Physical Medicine and Rehabilitation Department, Mayo Clinic, USA; Centro Protesi INAIL, Italy; Förderung: EU, Horizont 2020

SturzB - Entwicklung einer Prüfmethode zum Nachweis von Sturzfolgen mindernder Eigenschaften von Fußbodenbelägen

■ Projektleitung: Welke, Bastian (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Institut für Holztechnologie, Dresden; Förderung: Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi; INNO-KOM-Ost)

Untersuchung molekular-genetischer Prozesse bei Hüftkopfnekrose im Vergleich zur Coxarthrose zur Analyse neuartiger Therapieansätze

■ Projektleitung: Flörkemeier, Thilo (Dr. med.); Kooperationspartner: Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine (ITEM); Förderung: Erwin-Röver-Stiftung

WIPOS

■ Projektleitung: Witte, Frank (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: AAP-Implantate AG Berlin; Förderung: AAP-Implantate AG Berlin

Originalpublikationen

Angrisani N, Reifenrath J, Zimmermann F, Eifler R, Meyer-Lindenberg A, Vano-Herrera K, Vogt C. Biocompatibility and degradation of LAE442-based magnesium alloys after implantation of up to 3.5years in a rabbit model. Acta Biomater 2016;44:355-365

Becher C, Ricklefs M, Willbold E, Hurschler C, Abedian R. Electromechanical Assessment of Human Knee Articular Cartilage with Compression-Induced Streaming Potentials. Cartilage 2016;7(1):62-69

- Behrens BA, Escobar SB, Niemeier H, Vucetic M, Bouguecha A, Lucas K, Nolte I, Wefstaedt P, Lerch M, Stukenborg-Colsman C, Al-mohallami A. Design and manufacturing of a human standardised hip cup out of titanium. *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik* 2016;47(7):608-622
- Bock K, Plaass C, Coger V, Peck CT, Reimers K, Stukenborg-Colsman C, Claassen L. What is the effect of nicotinic acetylcholine receptor stimulation on osteoarthritis in a rodent animal model? *SAGE Open Med* 2016;4:2050312116637529
- Bode G, Kloos F, Feucht MJ, Fleischer B, Südkamp N, Niemeyer P, Becher C. Comparison of the efficiency of an extra-articular absorber system and high tibial osteotomy for unloading the medial knee compartment: an in vitro study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;DOI: 10.1007/s00167-016-4358-9
- Budde S. Knieendoprothetik-Wirksamkeit im Vergleich zu konservativen Therapiemaßnahmen. *Z Orthop Unfall* 2016;154(2):118
- Budde S, Floerkemeier T, Thorey F, Ezechieli M, Claassen L, Ettinger M, Bredow J, Windhagen H, Lewinski GV. A short-stem hip implant with metaphyseal anchorage in patients with developmental dysplasia of the hip. *Technol Health Care* 2016;DOI: 10.3233/THC-161151
- Calliess T, Bartsch I, Haupt M, Reebmann M, Schwarze M, Stiesch M, Pfaffenroth C, Slusznjak M, Dempwolf W, Menzel H, Witte F, Willbold E. In vivo comparative study of tissue reaction to bare and antimicrobial polymer coated transcatheter implants. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2016;61:712-719
- Calliess T, Bauer K, Stukenborg-Colsman C, Windhagen H, Budde S, Ettinger M. PSI kinematic versus non-PSI mechanical alignment in total knee arthroplasty: a prospective, randomized study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;DOI: 10.1007/s00167-016-4136-8
- Calliess T, Ettinger M, Schado S, Becher C, Hurschler C, Ostermeier S. Patella tracking and patella contact pressure in modular patellofemoral arthroplasty: a biomechanical in vitro analysis. *Arch Orthop Trauma Surg* 2016;136(6):849-855
- Calliess T, Ettinger M, Stukenborg-Colsman C, Windhagen H. Patientenindividuelle kinematische Prothesenausrichtung per Schnittblocktechnik. *Die Chronik der ShapeMatch-Technologie. Orthopade* 2016;45(4):314-321
- Claassen L, Ettinger S, Pastor MF, Budde S, Windhagen H, Floerkemeier T. The value of arthroscopic neosynovium biopsies to diagnose periprosthetic knee joint low-grade infection. *Arch Orthop Trauma Surg* 2016;136(12):1753-1759
- Daentzer D. Implantatreaktion: PEEK versus Titan-Welches Material fordert am besten die Osteogenese? *Z Orthop Unfall* 2015;153(3):244
- Daentzer D. Microsurgical anterior cervical approach and the immediate impact of mechanical retractors. A case-control study. *J Neurosci Rural Pract* 2015;6(3):297
- Daentzer D, Hübner WD. Anwendung von Cerasorb Foam in der Wirbelsäulen Chirurgie. *OUP* 2016;(4)242-248
- Daentzer D, Hurschler C, Seehaus F, Noll C, Schwarze M. Posterior dynamic stabilization in the lumbar spine - 24 months results of a prospective clinical and radiological study with an interspinous distraction device. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:90
- Daniilidis K, Yao D, Gosheger G, Berssen C, Budny T, Dieckmann R, Höll S. Does BMI influence clinical outcomes after total knee arthroplasty? *Technol Health Care* 2016;24(3):367-375
- Ettinger M, Calliess T, Howell SM. Does a positioning rod or a patient-specific guide result in more natural femoral flexion in the concept of kinematically aligned total knee arthroplasty? *Arch Orthop Trauma Surg* 2017;137(1):105-110
- Ettinger M, Claassen L, Paes P, Calliess T. 2D versus 3D templating in total knee arthroplasty. *Knee* 2016;23(1):149-151
- Ettinger M, Werner-Lebeda T, Calliess T, Omar M, Becher C, Ezechieli M, Klintschar M, Petri M. Femoral interference screw fixation of hamstring and quadriceps tendons for ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;DOI: 10.1007/s00167-016-4001-9
- Ettinger S, Plaass C, Claassen L, Stukenborg-Colsman C, Yao D, Daniilidis K. Surgical Management of Charcot Deformity for the Foot and Ankle-Radiologic Outcome After Internal/External Fixation. *J Foot Ankle Surg* 2016;55(3):522-528
- Ettinger S, Stukenborg-Colsman C, Plaass C, Yao D, Claassen L, Berger S, Waizy H, Becher CM, Daniilidis K. Tibiocalcaneal arthrodesis as a limb salvage procedure for complex hindfoot deformities. *Arch Orthop Trauma Surg* 2016;136(4):457-462
- Ezechieli M, De Meo F, Bellotti V, Cardenas C, Astarita E, Cavaliere P, Windhagen H, Ribas M. Arthroscopic assisted mini-open approach of the hip: Early multicentric experience. *Technol Health Care* 2016;24(3):359-365
- Ezechieli M, Meyer H, Lucas A, Helmecke P, Becher C, Calliess T, Windhagen H, Ettinger M. Biomechanical Properties of a Novel Biodegradable Magnesium-Based Interference Screw. *Orthop Rev (Pavia)* 2016;8(2):6445
- Hawi N, Dratzidis A, Kraemer M, Suero EM, Liodakis E, Hurschler C, Krettek C, Hawi A, Meller R. Biomechanical evaluation of the simple cinch stitch for arthroscopic rotator cuff repair. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2016;36:21-25
- Imran Rahim M, Weizbauer A, Evertz F, Hoffmann A, Rohde M, Glasmacher B, Windhagen H, Gross G, Seitz JM, Mueller PP. Differential magnesium implant corrosion coat formation and contribution to bone bonding. *J Biomed Mater Res A* 2016;DOI: 10.1002/jbm.a.35943
- Jakubowitz E, Liehn L, Jahnke A, Wöstmann B, Rickert M, Niemi T. The effect of phosphoric and phosphonic acid primers on bone cement bond strength to total hip stem alloys. *J Mech Behav Biomed Mater* 2016;69:57-65

- Katthagen JC, Schwarze M, Warnhoff M, Voigt C, Hurschler C, Lill H. Influence of plate material and screw design on stiffness and ultimate load of locked plating in osteoporotic proximal humeral fractures. *Injury* 2016;47(3):617-624
- Krämer M, Bäunker A, Wellmann M, Hurschler C, Smith T. Implant impingement during internal rotation after reverse shoulder arthroplasty. The effect of implant configuration and scapula anatomy: A biomechanical study. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2016;33:111-116
- Liodakis E, Dratzidis A, Kraemer M, Hurschler C, Krettek C, Hawi A, Omar M, Meller R, Hawi N. The lasso-loop, lasso-mattress and simple-cinch stitch for arthroscopic rotator cuff repair: are there biomechanical differences? *Arch Orthop Trauma Surg* 2016;136(11):1581-1585
- Mueller S, Ahmad I, Kraemer M, Utz M, Gaa J, Kahrs LA, Ortmaier T. Design considerations for patient-specific surgical templates for total hip arthroplasty with respect to acetabular cartilage. *Biomed Tech (Berl)* 2016;DOI: 10.1515/bmt-2016-0020
- Noll C, Steitz V, Daentzer D. Influence of proprioceptive insoles on spinal curvature in patients with slight idiopathic scoliosis. *Technol Health Care* 2017;25(1):143-151
- Ochman S, Raschke MJ, Stukenborg-Colsman C, Daniilidis K. Amputation der Grosszehe. *Oper Orthop Traumatol* 2016;28(5):352-364
- Omar M, Dratzidis A, Klintschar M, Kwisda S, Krettek C, Ettinger M. Are porcine flexor digitorum profundus tendons suitable graft substitutes for human hamstring tendons in biomechanical in vitro-studies? *Arch Orthop Trauma Surg* 2016;136(5):681-686
- Omar M, Reichling M, Liodakis E, Ettinger M, Guenther D, Decker S, Krettek C, Suero EM, Mommsen P. Rapid exclusion of bacterial arthritis using a glucometer. *Clin Rheumatol* 2017;36(3):591-598
- Paes P. für Sie gelesen: Knieendoprothetik - Notwendigkeit einer Hämoglobin-Bestimmung nach Knie-TEP. *Z Unfall Orthop* 2016;154(03):232-232
- Pastor MF, Averbek AK, Welke B, Smith T, Claassen L, Wellmann M. The biomechanical influence of the deltoid fascia on horizontal and vertical acromioclavicular joint stability. *Arch Orthop Trauma Surg* 2016;136(4):513-519
- Pastor MF, Kraemer M, Hurschler C, Claassen L, Wellmann M, Smith T. Transfer of the long head of biceps to the conjoint tendon. A biomechanical study. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2016;32:80-84
- Pastor MF, Kraemer M, Wellmann M, Hurschler C, Smith T. Anterior stability of the reverse shoulder arthroplasty depending on implant configuration and rotator cuff condition. *Arch Orthop Trauma Surg* 2016;136(11):1513-1519
- Petri M, Ettinger M, Brand S, Stuebig T, Krettek C, Omar M. Non-Operative Management of Rotator Cuff Tears. *Open Orthop J* 2016;10:349-356
- Plaass C, Ettinger S, Sonnow L, Koenneker S, Noll Y, Weizbauer A, Reifenrath J, Claassen L, Daniilidis K, Stukenborg-Colsman C, Windhagen H. Early results using a biodegradable magnesium screw for modified chevron osteotomies. *J Orthop Res* 2016;34(12):2207-2214
- Plaaß C, Ettinger S, Yao D, Lerch M, Sibai K, Daniilidis K, Claassen L, Stukenborg-Colsman C. Die isolierte Arthrodesse des Talo-Navicular Gelenkes bei Fehlstellungen - Effekte, Möglichkeiten und Grenzen. *Fuß & Sprunggelenk* 2016;14(4):204-211
- Puente Reyna AL, Jager M, Floerkemeier T, Frecher S, Delank KS, Schilling C, Grupp TM. Backside Wear Analysis of Retrieved Acetabular Liners with a Press-Fit Locking Mechanism in Comparison to Wear Simulation In Vitro. *Biomed Res Int* 2016;2016:8687131
- Radtke K, Tetzlaff T, Vaske B, Ettinger M, Claassen L, Flörkemeier T, Windhagen H, Lewinski Gv. Arthroplasty-center related retrospective analysis of risk factors for Periprosthetic Joint Infection after primary and after revision Total Hip Arthroplasty. *Technol Health Care* 2016;24(5):721-728
- Rahim MI, Tavares A, Evertz F, Kieke M, Seitz JM, Eifler R, Weizbauer A, Willbold E, Jurgen Maier H, Glasmacher B, Behrens P, Hauser H, Mueller PP. Phosphate conversion coating reduces the degradation rate and suppresses side effects of metallic magnesium implants in an animal model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2016;DOI: 10.1002/jbm.b.33704
- Roger Y, Schäck LM, Koroleva A, Noack S, Kurselis K, Krettek C, Chichkov B, Lenarz T, Warnecke A, Hoffmann A. Grid-like surface structures in thermoplastic polyurethane induce anti-inflammatory and anti-fibrotic processes in bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2016;148:104-115
- Schäck L, Budde S, Lenarz T, Krettek C, Gross G, Windhagen H, Hoffmann A, Warnecke A. Induction of neuronal-like phenotype in human mesenchymal stem cells by overexpression of Neurogenin1 and treatment with neurotrophins. *Tissue Cell* 2016;48(5):524-532
- Schröter S, Krämer M, Welke B, Hurschler C, Russo R, Herbst M, Stöckle U, Ateschrang A, Maiotti M. The effect of the arthroscopic augmentation of the subscapularis tendon on shoulder instability and range of motion: A biomechanical study. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2016;38:75-83
- Waizy H, Jastifer JR, Stukenborg-Colsman C, Claassen L. The Reverse Ludloff Osteotomy for Bunionette Deformity. *Foot Ankle Spec* 2016;9(4):324-329
- 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* 2016;25(7):2247-2254
- Wellmann M. Diagnostik und Therapie anteriosuperiorer Rotatorenmanschettenschnitten. *Orthopädie* 2016;45(2):130-135
- Yao D. für Sie gelesen: Arthrose im oberen Sprunggelenk - Totalendoprothese vs. Arthrodesse auf unebenen Flächen. *Z Unfall Orthop* 2016;154(06):556-556

Yao D. für Sie gelesen: Hallux rigidus - Knorpelimplantat als Alternative zur MTP-I-Arthrodesese? *Z Orthop Unfall* 2016;154(04):335-335

Yao D, Jakubowitz E, Ettinger S, Claassen L, Plaass C, Stukenborg-Colsman C, Daniilidis K. Funktionelle Elektrostimulation zur Therapie des neurogenen Fallfußes: Klinisches Outcome. *Orthopade* 2016;DOI: 10.1007/s00132-016-3371-5

Yao D, Jakubowitz E, Tecante K, Lahner M, Ettinger S, Claassen L, Plaass C, Stukenborg-Colsman C, Daniilidis K. Restoring mobility after stroke: first kinematic results from a pilot study with a hybrid drop foot stimulator. *Musculoskelet Surg* 2016;100(3):223-229

Übersichtsarbeiten

Hoffmann A, Floerkemeier T, Melzer C, Hass R. Comparison of in vitro-cultivation of human mesenchymal stroma/stem cells derived from bone marrow and umbilical cord. *J Tissue Eng Regen Med* 2016;DOI: 10.1002/term.2153

Willbold E, Weizbauer A, Loos A, Seitz JM, Angrisani N, Windhagen H, Reifenrath J. Magnesium alloys: A stony pathway from intensive research to clinical reality. Different test methods and approval-related considerations. *J Biomed Mater Res A* 2017;105(1):329-347

Buchbeiträge, Monografien

Becher C, Plaass C, Thermann H. Operative Behandlung osteochondraler Läsionen am Talus. In: Galla M, Walther M [Hrsg.]: *Arthroskopie an Sprunggelenk und Fuß: das Praxisbuch der Techniken und Indikationen*. Stuttgart: Schattauer, 2016. S. 249-278

Abstracts

2016 wurden 78 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Ettinger, Max Till (PD Dr. med.): Sequentielle in vitro Ergebnisse von Band- und Sehnen-Rekonstruktionen am Kniegelenk.

Promotionen

Book, Thorsten (Dr. med.): Robotergestützte Bewegungsanalyse polysegmentaler Wirbelsäulensegmente nach simulierter Fusion und dynamischem Bandscheibenersatz eine experimentelle Studie an der humanen Halswirbelsäule.

Kröger, Caroline (Dr. med.): Evaluation der Knorpelqualität am Beispiel des Talus mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) und kompressionsinduzierter Potentiale (SPI).

Lange, Karoline (Dr. med.): Die Kapselraffung am Schultergelenk zwei Verfahren im Vergleich.

Otto, Matthias J. H. (Dr. med.): Morphometrische Vermessung des Talus und des Tibiaplafonds anhand von dreidimensional rekonstruierten MRT-Bildern.

Paeßens, Carolin (Dr. med.): Biomechanische Eigenschaften von resorbierbaren Magnesium-basierenden (MgYREZr-alloy) Interferenzschrauben.

Ricklefs, Marcel (Dr. med.): Evaluation der Knorpelqualität menschlicher Knie mittels kompressionsinduzierter Strömungspotenziale.

Schado, Ssuheib (Dr. med.): Biomechanische in-vitro Evaluation der Quadrizepskraft, des retropatellaren Drucks und des Patella-Tracking in verschiedenen Szenarien nach Implantation eines modularen partialen Knieendoprothesensystems.

Schuhmacher, Diana (Dr. med.): Untersuchung der biomechanischen Eigenschaften von biodegradierbaren Interferenzschrauben und Titanschrauben bei der VKB-Rekonstruktion mit dem LARS-Band.

Schumacher, Thees Tilman (Dr. med.): MRT-Analyse von Instabilitäts-determinierenden Parametern unter Einfluss einer Patella-Rezentrierungssorthese bei chronischer lateraler Patellainstabilität.

Tetzlaff, Tobias (Dr. med.): dent.Retrospektive Untersuchung zur Ermittlung von Risikofaktoren für die Entstehung eines PAI nach Implantation einer Hüfttotalendoprothese.

Werner-Lebeda, Tina (Dr. med.): Biomechanische Eigenschaften von Quadrizeps- und Hamstringsehnen mit vier verschiedenen Interferenzschrauben bei der Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes.

Yao, Daiwei: Biomechanische Evaluation verschiedener Rekonstruktionsverfahren zur Versorgung von Patellarsehnenrupturen.

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*. Mitglied des Stiftungsrates der *Association of Orthopaedic Research (AFOR)*. Gutachter bei der Stipendiumvergabe des Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF). Präsident der *Deutsche Gesellschaft für 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 Muskuloskeletal Disorders, Journal of Rheology, Journal of Orthopaedic Research*. Präsident der *Deutschen Gesellschaft für Biomechanik*. Vorstandsmitglied der *Sektion Grundlagenforschung der Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)*. Ehemaliger Sprecher des Netzwerks *Muskuloskeletale Biomechanik (MSB-NET)* der *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, ACS Applied Materials & Interfaces, 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 Musculoskeletal 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 (PD 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.

Ettinger, Sarah (Dr. med.): Gutachter von AOTS International Orthopaedics.

Flörkemeier, Thilo (Dr. med.): Gutachter von Annals of biomechanics; AOTS; BMC infections; BMC musculoskeletal disorders; International Journal of medical science; Journal of orthopaedic research; Stem cells - research and therapy; International Orthopaedics; Journal of Formosan Medical Association and Journal of International Medical Research; Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine; Acta of bioengineering and biomechanics; Journal of Biomedical Materials Research: Part A; Acta of bioengineering and biomechanics; Drug Design; Development and Therapy; The Journal of International Medical Research. Editor für International Journal of Orthopaedics.

Gossé, Frank (PD Dr. med.): Editorial-Board-Mitglied von Zeitschrift für Operative Orthopädie und Traumatologie, Zeitschrift für Sportmedizin. Gutachter von Zeitschrift für Operative Orthopädie und Traumatologie; European Spine Journal. Präsident Sportärztebund Niedersachsen. Mitglied Promotionsausschuss 2.1.5 „Innere Medizin“ Medizinische Hochschule Hannover. 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.): Sprecherin DFG-FOR 2180. Gutachter für Drittmittelgeber: DFG. Gutachter von Bionanomaterials, Experimental Cell Research, PLOS One. Prüferin: B. Sc. Biologie (Leibniz Universität). W2-Professorin „Gradierte Implantate und regenerative Strategien im Skelettsystem“ seit 08.07.2016.

Jakubowitz, Eike (Dr. Dr. sc. hum. Dipl.-Ing. (FH)): Gutachter von Acta of Bioengineering and Biomechanics, Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie, Medical Science Monitor.

Krämer, Manuel (M. sc.): Gutachter von Journal of Biomechanics, International Orthopaedics, IEEE/ASME Transactions on Mechatronics.

Lerch, Matthias (PD Dr. med.): Gutachter von Journal of Orthopaedic Research, The Open Orthopaedics Journal, Orthopedic Reviews

[OR], International Orthopaedics, BMC Musculoskeletal Disorders, Bone & Joint Research (former JBJS), Fuß & Sprunggelenk. 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 „Minimal-invasive Hüftoperation“ 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 Atlasterapie. Ausbilder in manueller Medizin bei Kindern. Landesarzt für Körperbehinderte des Landes Niedersachsen. Vorsitzender des Ethik Komitees im Diakoniekrankenhaus Annastift.

Pastor, Marc-Frederic: Mannschaftsarzt der Hannover Scorpions; Lehrbeauftragter der Leibniz Universität Hannover für Sportwissenschaft mit der Vorlesung „Sportverletzungen, Prävention und Therapie A: Sportverletzungen und Überlastungsschäden am Bewegungsapparat - moderne Therapieverfahren und Perspektiven“.

Plaass, Christian (Dr. med.): Gutachter von Clinical Orthopaedics and Related Research (CORR), BMC Musculoskeletal Disorders, Journal of Rheology, Fuß- und Sprunggelenk, Journal of Foot and Ankle surgery, Journal of Foot and Ankle Specialist and Scientific Reports - a Nature Research Journal. Fachexperte EndoCert zur Zertifizierung von Fußzentren.

Reifenrath, Janin (PD Dr. med.): Gutachter von Acta Biomaterialia, Journal of Biomaterials Research Part A.

Schmolke, Stephan (PD Dr. med.): Gutachter von Zeitschrift für Operative Orthopädie und Traumatologie. Instruktor DEGUM; Dozent Donau-Universität Krems, Studiengang Musculoskeletal Physiotherapy; Lehrkörper MHH; Mitglied RAMOWE Niedersachsen; Mitglied VDSD.

Schwarze, Michael (Dipl.-Ing.): Gutachter von Journal of Orthopaedic Research, Journal of Biomechanics, Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering, Clinical Biomechanics, American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation, Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, Clinical Interventions in Aging, International Journal of Sports Medicine, Journal of Applied Biomechanics und Journal of Foot and Ankle Research.

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; Journal of Experimental Orthopaedics; 1. Stellver-

tretende Sprecher des Netzwerkes Muskuloskeletale Biomechanik (MSB-NET); Sprecher des Clusters Experimentelle Gelenkinematik des Netzwerkes Muskuloskeletale Biomechanik (MSB-NET).

Wellmann, Mathias (PD Dr. med.): Gutachter von Journal of Orthopaedic Research, Journal of Arthroscopy and Related Research.

Willbold, Elmar (Priv. Doz. Dr. rer. nat.): Gutachter von Acta Biomaterialia, Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, Materials Science and Engineering: A, Materials Science and Engineering: C.

Klinik für Unfallchirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Christian Krettek, FRACS

Tel.: 0511/532-2050 • E-Mail: krettek.christian@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/unfallchirurgie.html

■ Keywords: Unfallchirurgie, Orthopädie, Trauma, Sepsis, Infekt, Lebensqualität, Frakturheilung, Unfallforschung, Biomechanik, Gelenktransplantation

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 Computerassistierte Chirurgie. In Kooperation mit der Unfallforschung der MHH erforschen wir zudem Unfallmechanismen sowie Verletzungsschweren nach Verkehrsunfällen. Auf Grund der im klinischen Alltag zunehmenden Relevanz muskulo-skelettaler Infektionen wurde hier ein neuer Schwerpunkt etabliert. Im Rahmen einer neuen Initiative wird aktuell zudem die Transplantation von Gelenken erforscht. 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 sowie deren Therapie untersucht sowie modifiziert. Hierbei werden sowohl klinische Studien, als auch experimentelle Arbeiten durchgeführt.

Im Rahmen eines Projektes zur Transplantation von Gelenken soll ein Verfahren entwickelt werden, welches insbesondere jungen Menschen die Möglichkeit eines biologischen Gelenkersatzes erlaubt, wenn ein Gelenk schwere Arthrose aufweist. Hierdurch soll die Implantation einer Prothese verhindert oder zumindest verzögert werden.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

WimeMaca: Evaluation der Lebensqualität nach operativer Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen bei Mammacarcinom

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. (PD Dr. med.); Förderung: Claudia von Schilling Foundation

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Quadrkortikale 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

Die 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

Biomechanische Evaluation der Stellschraube und des Tight-Rope's für die Behandlung der Syndesmosenruptur am oberen Sprunggelenk

■ Projektleitung: Hawi, Nael (PD Dr. med.); Liodakis, Emmanouil (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Labor für Biomechanik und Biomaterialien der Orthopädischen Klinik der MHH; Förderung: Alwin Jäger Stiftung

Objektivierung des entstehenden Lärmpegels und Evaluierung von Lärmspitzen bei der Implantation von Hüfttotalendoprothesen

■ Projektleitung: Hawi, Nael (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Audiotechnik und Akustik der TU Braunschweig; Gehrke, Thorsten (Prof. Dr. med.) und Kendoff, Daniel (Prof. Dr. med.), Endo Klinik Hamburg; Förderung: Endo Verein Hamburg

Klinische Ergebnisse und volkswirtschaftliche Folgen der Gelenklösung (Arthrolyse) des arthrotischen oberen Sprunggelenks

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (Prof. Dr. med.); Förderung: Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

Klinische Ergebnisse und volkswirtschaftliche Folgen der Gelenkversteifung (Arthrodesen) des oberen Sprunggelenkes

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (Prof. Dr. med.); Förderung: Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

Mechanismen der Frakturheilung und Knochenregeneration nach Trauma-Hämorrhagie

■ Projektleitung: Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Verwendung des Precice-Nagels zur Durchführung einer Hohen Tibialen Umstellungsosteotomie

■ Projektleitung: Zeckey, Christian (PD Dr. med.); Blosser, Richard (Dr. med.); Förderung: Ellipse / NuVasive

Heterotope in vivo-Kultivierung von Bandregeneraten mit biphasischem Aufbau und mechanischer Stimulation im Schafsmodell

■ Projektleitung: Petri, Maximilian (PD Dr. med.); Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Meyer, Tanja, Stiftung Tierärztliche Hochschule / Medimplant; Labor für Biomechanik und Biomaterialien der Orthopädischen Klinik der MHH; Förderung: AGA Forschungsförderung

WimeMaca: Evaluation der Lebensqualität nach operativer Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen bei Mammacarcinom

■ Projektleitung: Müller, Christian W. (PD Dr. med.); Förderung: Claudia von Schilling Foundation

Untersuchung der Ausrissstabilität eines supraacetabulären Fixateur externe gebohrt vs. ungebohrt

■ Projektleitung: Decker, Sebastian (Dr. med.); Förderung: Traumastiftung

Steifigkeitsvariable Osteosynthese im Großtierversuch

■ Projektleitung: Müller, Christian W. (PD Dr. med.); Förderung: Traumastiftung

Planung der postoperativen sagittalen Balance in der Behandlung adulter Deformitäten: Einfluss der Flexibilität der Thorakalkyphose

■ Projektleitung: Decker, Sebastian (Dr. med.); Kooperationspartner: Koller, Heiko (Prof. Dr. med.), Schön Klinik Nürnberg-Fürth

Prospektiv randomisierte Studie Dehnungslappenplastik vs. Spalthauttransplantation

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: O'Loughlin, PF (Finglas / Irland)

Gelenktransplantation statt Prothese im jungen Patienten mit symptomatischer Arthrose

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

Untersuchung der Eigenschaften humaner mesenchymaler Stammzellen aus dem Knochenmark in Abhängigkeit vom Geschlecht und Alter des Knochenmarkspenders

■ Projektleitung: Noack, Sandra (Dr. rer. nat.); Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.)

Einfluss patientenspezifischer Charakteristika auf den Immunphänotyp von humanen mesenchymalen Stammzellen aus dem Knochenmark

■ Projektleitung: Noack, Sandra (Dr. rer. nat.); Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.)

Originalpublikationen

Arilla F V, Rahnama-Azar A A, Yacuzzi C, Guenther D, Engel B S, Fu F H, Musahl V, Debski R E Correlation between a 2D simple image analysis method and 3D bony motion during the pivot shift test. *Knee* 2016;23(6):1059-1063

Brand S, Bauer M, Petri M, Schrader J, Maier H J, Krettek C, Hassel T Impact of intraprostatic drilling on the strength of the femoral stem in periprosthetic fractures: A finite element investigation. *Proc Institut Mech Eng H* 2016;230(7):675-681

Brand S, Breitenbach I, Bolzen P, Petri M, Krettek C, Teebken O Open Repair Versus Thoracic Endovascular Aortic Repair in Multiple-Injured Patients: Observations From a Level-1 Trauma Center. *Arch Trauma Res* 2015;4(4):e27183

Decker S, Otte D, Cruz D L, Müller C W, Omar M, Krettek C, Brand S Injury severity of pedestrians, bicyclists and motorcyclists resulting from crashes with reversing cars. *Accid Anal Prev* 2016;94:46-51

Decker S, Otte D, Müller C W, Omar M, Krettek C, Haasper C, Brand S Road Traffic Related Injury Severity in Truck Drivers: A Prospective Medical and Technical Analysis of 582 Truck Crashes. *Arch Trauma Res* 2016;5(2):e31380

Ettinger M, Werner-Lebeda T, Calliess T, Omar M, Becher C, Ezechiel M, Klintschar M, Petri M Femoral interference screw fixation of hamstring and quadriceps tendons for ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;DOI: 10.1007/s00167-016-4001-9

Euler S A, Kastenberger T, Attal R, Rieger M, Blauth M, Petri M Do we still need autopsy in times of modern multislice computed tomography?-Missed diagnoses in the emergency room. *Arch Orthop Trauma Surg* 2017;137(1):43-47

Euler S A, Spiegel U J, Millett P J, Petri M Aktuelle Behandlungskonzepte für Massenerupturen der Rotatorenmanschette. *Z Orthop Unfall* 2016;154(1):28-34

Gathen M, Petri M, Krettek C, Omar M Die Anwendung der kombinierten Unterdrucktherapie mit Instillation von Spüfflüssigkeiten bei Komplikationswunden. *Z Orthop Unfall* 2016;154(2):122-127

Guenther D, Irarrázaval S, Albers M, Vernacchia C, Irrgang J J, Musahl V, Fu F H Area of the tibial insertion site of the anterior cruciate ligament as a predictor for graft size. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;DOI: 10.1007/s00167-016-4295-7

Guenther D, Rahnama Azar A A, Bell K M, Irarrázaval S, Fu F H, Musahl V, Debski R E In-situ-Kräfte im intakten und verletzten Knie

: Die anterolaterale Kapsel verhält sich biomechanisch wie ein Bindegewebsverbund. *Orthop Nachr* 2016;Special Sportorthopädie:12

Guenther D, Rahnama-Azar A A, Bell K M, Irarrázaval S, Fu F H, Musahl V, Debski R E The Anterolateral Capsule of the Knee Behaves Like a Sheet of Fibrous Tissue. *Am J Sports Med* 2016;DOI: 10.1177/0363546516674477

Hawi N, Dratzidis A, Kraemer M, Suero E M, Liodakis E, Hurschler C, Krettek C, Hawi A, Meller R Biomechanical evaluation of the simple cinch stitch for arthroscopic rotator cuff repair. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2016;36:21-25

Hawi N, Magosch P, Tauber M, Lichtenberg S, Martetschläger F, Habermeyer P Glenoid deformity in the coronal plane correlates with humeral head changes in osteoarthritis: a radiographic analysis. *J Shoulder Elbow Surg* 2017;26(2):253-257

Hawi N, Plutat J, Kendoff D, Suero E M, Cross M B, Gehrke T, Citak M Midterm results after unicompartmental knee replacement with all-polyethylene tibial component: a single surgeon experience. *Arch Orthop Trauma Surg* 2016;136(9):1303-1307

Karnati S, Graulich T, Oruqaj G, Pfreimer S, Seimetz M, Stamme C, Mariani T J, Weissmann N, Mühlfeld C, Baumgart-Vogt E Postnatal development of the bronchiolar club cells of distal airways in the mouse lung: stereological and molecular biological studies. *Cell Tissue Res* 2016;364(3):543-557

Könneker S, Broelsch G F, Kuhbier J W, Framke T, Neubert N, Dastagir K, Mett T, Vogt P M, Jokuszies A Outcome Analysis of End-to-End and End-to-Side Anastomoses in 131 Patients Undergoing Microsurgical Free Flap Reconstruction of the Lower Extremity. *J Reconstr Microsurg Open* 2017;2(1):e7-e14

Liodakis E, Antoniou J, Zukor D J, Huk O L, Epure L M, Bergeron S G Major Complications and Transfusion Rates After Hemiarthroplasty and Total Hip Arthroplasty for Femoral Neck Fractures. *J Arthroplasty* 2016;31(9):2008-2012

Liodakis E, Antoniou J, Zukor D J, Huk O L, Epure L M, Bergeron S G Navigated vs Conventional Total Knee Arthroplasty: Is There a Difference in the Rate of Respiratory Complications and Transfusions? *J Arthroplasty* 2016;31(10):2273-2277

Liodakis E, Dratzidis A, Kraemer M, Hurschler C, Krettek C, Hawi A, Omar M, Meller R, Hawi N The lasso-loop, lasso-mattress and simple-cinch stitch for arthroscopic rotator cuff repair: are there biomechanical differences? *Arch Orthop Trauma Surg* 2016;136(11):1581-1585

- Müller C W, Krettek C, Decker S, Hankemeier S, Hawi N Gliedmaßenenerhalt oder Amputation nach schwerem Trauma der unteren Extremität : Evidenz aus der LEAP-Studie. *Unfallchirurg* 2016;119(5):400-407
- Neunaber C, Wypior H, Westphal R, Petri M, Goesling T, Hildebrand F, Krettek C, Haas P Repetitive reduction lead to significant elevated IL-6 and decreased IL-10 levels in femoral osteotomies: A quantitative analysis of a robot-assisted reduction process in a rat model. *Injury* 2016;47(8):1669-1675
- Noack A, Noack S, Buettner M, Naim H Y, Löscher W Intercellular transfer of P-glycoprotein in human blood-brain barrier endothelial cells is increased by histone deacetylase inhibitors. *Sci Rep* 2016;6:29253
- Omar M, Dratzidis A, Klintschar M, Kwisda S, Krettek C, Ettinger M Are porcine flexor digitorum profundus tendons suitable graft substitutes for human hamstring tendons in biomechanical in vitro-studies? *Arch Orthop Trauma Surg* 2016;136(5):681-686
- Omar M, Gathen M, Lioudakis E, Suero E M, Krettek C, Zeckey C, Petri M A comparative study of negative pressure wound therapy with and without instillation of saline on wound healing. *J Wound Care* 2016;25(8):475-478
- Omar M, Klawonn F, Brand S, Stiesch M, Krettek C, Eberhard J Transcriptome-Wide High-Density Microarray Analysis Reveals Differential Gene Transcription in Periprosthetic Tissue From Hips With Chronic Periprosthetic Joint Infection vs Aseptic Loosening. *J Arthroplasty* 2017;32(1):234-240
- Omar M, Reichling M, Lioudakis E, Ettinger M, Guenther D, Decker S, Krettek C, Suero E M, Mommsen P Rapid exclusion of bacterial arthritis using a glucometer. *Clin Rheumatol* 2017;36(3):591-598
- Omar M, Suero E M, Lioudakis E, Reichling M, Guenther D, Decker S, Stiesch M, Krettek C, Eberhard J Diagnostic performance of swab PCR as an alternative to tissue culture methods for diagnosing infections associated with fracture fixation devices. *Injury* 2016;47(7):1421-1426
- Petri M, Ettinger M, Brand S, Stuebig T, Krettek C, Omar M Non-Operative Management of Rotator Cuff Tears. *Open Orthop J* 2016;10:349-356
- Rahnemai-Azar A A, Miller R M, Guenther D, Fu F H, Lesniak B P, Musahl V, Debski R E Structural Properties of the Anterolateral Capsule and Iliotibial Band of the Knee. *Am J Sports Med* 2016;44(4):892-897
- Roger Y, Schäck L M, Koroleva A, Noack S, Kurselis K, Krettek C, Chichikov B, Lenarz T, Warnecke A, Hoffmann A Grid-like surface structures in thermoplastic polyurethane induce anti-inflammatory and anti-fibrotic processes in bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2016;148:104-115
- Schäck L M, 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
- Schmidl S, Jakobs O, Guenther D, Lausmann C, Schoof B, Beckmann J, Gehrke T, Gebauer M Effective prevention of recurrent dislocation following primary cemented Endo-MarkIII/SP2 total hip arthroplasty using a posterior lip augmentation device. *Arch Orthop Trauma Surg* 2016;136(4):579-583
- Schultze C, Hildebrand F, Noack S, Krettek C, Zeckey C, Neunaber C Identification of potential biomarkers for post-traumatic complications released after trauma-hemorrhage from murine Kupffer cells and its investigation in lung and liver. *Biomarkers* 2016;21(7):645-652
- Stier R, Otte D, Müller C, Petri M, Gaulke R, Krettek C, Brand S Effectiveness of Bicycle Safety Helmets in Preventing Facial Injuries in Road Accidents. *Arch Trauma Res* 2016;5(3):e30011
- Teng S, Liu C, Guenther D, Omar M, Neunaber C, Krettek C, Jagodzinski M Influence of biomechanical and biochemical stimulation on the proliferation and differentiation of bone marrow stromal cells seeded on polyurethane scaffolds. *Exp Ther Med* 2016;11(6):2086-2094
- Tezval H, Dubrowskaja N, Peters I, Reese C, Serth K, Atschekzei F, Hennenlotter J, Stenzl A, Kuczyk M A, Serth J Tumor Specific Epigenetic Silencing of Corticotropin Releasing Hormone -Binding Protein in Renal Cell Carcinoma: Association of Hypermethylation and Metastasis. *PLoS One* 2016;11(10):e0163873
- Wiebking U, Lioudakis E, Kenaway M, Krettek C Limb Lengthening Using the PRECICETM Nail System: Complications and Results. *Arch Trauma Res* 2016;5(4):e36273
- Winkelmann M, Friedrich L, Schröter C, Flemming A, Eismann H, Sieg L, Mommsen P, Krettek C, Zeckey C Simulator-Based Air Medical Training Program Christoph Life: From Concept to Course. *Air Med J* 2016;35(4):242-246
- Winkelmann M, Sorrentino J N, Klein M, Macke C, Mommsen P, Brand S, Schröter C, Krettek C, Zeckey C Is there a benefit for health care workers in testing HIV, HCV and HBV in routine before elective arthroplasty? *Orthop Traumatol Surg Res* 2016;102(4):513-516

Übersichtsarbeiten

Hawi N, Schmiedem U, Omar M, Stuebig T, Krettek C, Petri M, Meller R Arthroscopic Debridement for Irreparable Rotator Cuff Tears. *Open Orthop J* 2016;10:324-329

Hawi N, Tauber M, Messina M J, Habermeyer P, Martetschläger F Anatomic stemless shoulder arthroplasty and related outcomes: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17(1):376

Krettek C, Lerner A, Giannoudis P, Willy C, Müller C W Extremitätenenerhalt und Amputation nach Trauma : Entscheidungskriterien und Managementmodule. *Unfallchirurg* 2016;119(5):358-373

Krettek C, Willy C Extremitätenenerhalt versus Amputation. *Unfallchirurg* 2016;119(5):356-357

Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S, Angele P, Ateschrang A, Aurich M, Baumann M, Bosch U, Erggelet C, Fickert S, Gebhard H, Gelse K, Günther D, Hoburg A, Kasten P, Kolombe T, Madry

H, Marlovits S, Meenen N M, Müller P E, Nöth U, Petersen J P, Pietschmann M, Richter W, Rolauffs B, Rhunau K, Schewe B, Steinert A, Steinwachs M R, Welsch G H, Zinser W, Fritz J Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: A guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU). Knee 2016;23(3):426-435

Buchbeiträge, Monografien

Wewetzer K, Omar M, Kammeyer P, Brandes G Wiring of the Olfactory System and the Functional Role of Neurons and Glia during Lifelong Turnover. In: Jezierski T, Ensminger J, Papet L E [Hrsg.]: Canine Olfaction Science and Law. Waretown, N.J.: Apple Academic Press Inc, 2016. S. 17-29

Abstracts

2016 wurden 44 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Hawi, Nael (PD Dr. med.): Intraoperative Verfahren zur Bestimmung von Fehlstellungen an der unteren Extremität bei der Behandlung von kongenitalen, posttraumatischen und degenerativen Krankheitsbildern.

Müller, Christian Walter (PD Dr. med.): Neue Wege in der Osteosynthese: Modulation der Frakturheilung durch kontaktfreie Form- und Steifigkeitsveränderung einer experimentellen Osteosyntheseplatte aus NickelTitanium.

Stübig, Timo (PD Dr. med.): Intraoperative 3D Bildgebung und Navigation im Bereich des Schultergürtels

Promotionen

Asper, Hiba (Dr. med.): Ursache, Therapie und Ergebnisse nach floating-Verletzung.

Gillenber, Anne Kathrin (Dr. med.): Stellenwert der sonographisch kontrollierten perkutanen Stanzbiopsie in der Diagnostik von Weichgewebstumoren = Significance of sonographically guided percutaneous needle biopsy in the diagnostics of soft tissue tumors.

Jänisch, Torsten (Dr. med.): Computer-assistierte operative Versorgung von Schultergelenkverletzungen eine experimentelle Studie an humanen Kadavern.

Jürgens, Simon Clemens (Dr. med.): Die aseptische Femurschaftpseudarthrose Untersuchung zu neuen Aspekten einer möglichen genetischen Prädisposition und zur Lebensqualität betroffener Patienten.

Maslaris, Alexandros (Dr. med.): Die Trochanter-major-Femurkopf-Methode eine neue Technik zur intraoperativen Diagnostik und Korrektur von Torsionsdeformitäten bei der geschlossenen Femurmarknagelung.

Mavropoulos, Thassia (Dr. med.): dent.Evaluation von Reposition und Schmerzreduktion bei Wirbelkörperkompressionsfrakturen durch Ballon- und Radiofrequenzkyphoplastie eine retrospektive Analyse.

Overmeyer, Silke Susann (Dr. med. dent.): Beckenfrakturen - Ursache, Diagnostik und Behandlung.

Persson, Jan Maximilian Dietrich (Dr. med.): Der prognostische Wert radiologischer Parameter für das klinische Spätergebnis nach isolierter einseitiger Kalkaneusfraktur.

Rahe, Katharina (Dr. med.): Vorteile der Luftrettung in der Bundesrepublik Deutschland.

Schröder, Marcella Sophia (Dr. med.): Radiometrische Untersuchung des Rückfußes im Standardröntgenbild zur Optimierung der Drahtlage bei der extraartikulären tibiokalkanearen Transfixation.

Starke, Janika (Dr. med. dent.): Prognostische Bedeutung von Interleukin-6 beim polytraumatisierten Kind - eine retrospektive Studie.

Teng, Songsong (Dr. med.): Influence of biomechanical and biochemical stimulation on the proliferation and differentiation of human bone marrow stromal cells seeded on polyurethane scaffolds.

Teschner, Hilmar (Dr. med. dent.): Konvertierung von Hemi- in inverse Schulterarthroplastik Limitierungen von Implantatdesigns.

Uerner, Julia Angelika (Dr. med.): Der Einfluss des isolierten Schädel-Hirn-Traumas auf das Langzeit-Outcome - erste Ergebnisse einer 10-Jahres-Nachuntersuchungsstudie.

Zecek, Yen (Dr. med.): Klinische Ergebnisse nach einer drittgradig offenen Tibiaschaftfraktur.

Stipendien

Hawi, Nael (PD Dr. med.): Teilnahmestipendium am 20. Facharztvorbereitungskurs für Orthopädie und Unfallchirurgie (FAB).

Liodakis, Emmanouil (PD Dr. med.): DAAD Reisestipendium.

Stübig, Timo (PD Dr. med.): AO Spine Fellowship.

Müller, Christian W. (PD Dr. med.): Stipendium der Gesellschaft der Freunde der MHH zur Teilnahme am Professional Management Programm.

Decker, Sebastian (Dr. med.): Reisestipendium der Traumastiftung.

Wissenschaftspreise

Günther, Daniel (Dr. med.): Alwin Jäger DKG Poster Award 2016 beim Jahreskongress der Deutschen Kniegesellschaft.

Weber-Spickschen, Sanjay (Dr. med.): Hochschulpreis Hannover Impuls 2016.

Liodakis, Emmanouil (PD Dr. med.): 1. Posterpreis beim Deutschen Endoprothetikongress.

Müller, Christian W. (PD Dr. med.): Hans-Liniger-Preis der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Decker, Sebastian (Dr. med.): 2. Posterpreis beim Jahreskongress der Deutschen Wirbelsäulengesellschaft.

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, Long Bone Expert Group of the AO/ASIF, 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, Mitglied Gesamtvorstand der Deutschen 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", Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie. 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.

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, AE-Deutsche Gesellschaft für Endoprothetik, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie, AO Trauma, ASAMI Deutschland. Reviewtätigkeit für: The Bone and Joint Journal, Journal of Orthopaedic Research, International Orthopaedics, The Knee, BMC Musculoskeletal Disorders, 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. Editorial Board: Frontiers in Surgery.

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. (PD 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: Acta Biomaterialia, AO Spine Europe, Clinical Orthopaedics and Related Research, The Open Orthopaedics Journal, PLOS One, European Journal of Medical Research, Osteoporosis International, Journal of Arthritis, Indian Heart Journal, Journal of Musculoskeletal Disorders and Treatment, Trauma Cases and Reviews. Editorial Board: International Journal of Orthopaedics, Case Reports in Orthopaedics.

Panzica, Martin (Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. 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 Surg Sports Traumatol Arthrosc. Editorial Board: 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.

Wilhemi, Michaela (Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, Sektionsmitglied Hämotherapie und Hämostasemanagement der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin.

Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.): Mitgliedschaften: Sektion Grundlagenforschung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Sektion Grundlagenforschung der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie. Reviewtätigkeit für: Immunobiology, Tissue Engineering, European Journal of Medical Research, Cytokine, International Immunopharmacology.

Decker, Sebastian (Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, Deutsche Wirbelsäulengesellschaft, Junges Forum der Deutschen Wirbelsäulengesellschaft, 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, Spine, Journal of Biomedical Materials Research Part B - Applied Biomaterials. Editorial Board Mitglied: World Journal of Clinical Case Conference, International Journal of Orthopaedics.

Günther, Daniel (Dr. med.): Mitgliedschaften: Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie, International Society of Arthroscopy Knee Surgery and Orthopaedic Sports Medicine, European Society of Sports Traumatology Knee Surgery and Arthroscopy, Deutsche Kniegesellschaft, German-Austrian-Swiss-Society for Orthopaedic Traumatologic Sports Medicine, Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e.V., Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie, AG Geweberegeneration der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, Pivot Study Group. Reviewtätigkeit für: Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy, Clinical Orthopaedics and Related Research, Asia-Pacific Journal of Sports Medicine Arthroscopy Rehabilitation and Technology, Tissue Engineering, eCells & Materials, BMC Musculoskeletal Disorders, International Journal of Nanomedicine, International Journal of Orthopaedics, Case Reports in Orthopedics, Journal of Visualized Experiments.

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, Deutsche Vereinigung für Schulter- und Ellenbogenchirurgie e. V. Reviewtätigkeit für: American Journal of Sports Medicine, Case Reports in Orthopedics, Injury, International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery, International Orthopaedics, 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.

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.

Steimer, David (Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Stübiger, Timo (PD Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, AO Spine. Reviewtätigkeit für: BMC Musculoskeletal Disorders, Case Reports in Orthopedics, 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, PLOS One, The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery, Traffic Injury Prevention. Editorial Board: 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, Berufsverband für Orthopädie und Unfallchirurgie, Deutsche Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie, Deutsche Gesellschaft für Fuß- und Sprunggelenkchirurgie e.V.

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.: 0511/532-3650 • 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:

- Sexualfunktion des Mannes und der Frau, Physiologie/Pharmakologie der Prostata, Harnblase und Urethra

Ausgewähltes Forschungsprojekt**Carboanhydrasen und ihre Bedeutung für die endogene Produktion von Stickoxid (NO) im männlichen und weiblichen Genitaltrakt**

Stickstoffmonoxid (NO) wird in zahlreichen Geweben und Zellen des menschlichen Körpers von der (neuronalen oder endothelialen Isoform der) Stickoxid-Synthase gebildet und spielt als First Messenger eine zentrale Rolle bei der Regulation zahlreicher biologischer Funktionen. NO induziert die Produktion des zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP), welches über eine komplexe Kaskade der Signaltransduktion die Wirkung von NO vermittelt. Es ist heute unbestritten, dass die NO/cGMP-Kaskade der wichtigste Mechanismus der Einleitung und Aufrechterhaltung der penilen Erektion und nicht nur im Corpus cavernosum penis (CCP), sondern auch in anderen Organen des männlichen Reproduktionstrakts von Bedeutung ist. Einige Arbeiten haben Hinweise dafür geliefert, dass auch die weibliche Sexualfunktion (wenigstens teilweise) unter der Kontrolle dieses System steht. Wie oben erwähnt, erfordert die cGMP-Kaskade die uneingeschränkte Produktion von NO in neuronalen und/oder endothelialen Strukturen. Carboanhydrasen (CA) sind Enzyme, welche die Hydratisierung von CO₂ und Dehydratisierung von HCO₃⁻ sowie die Hydrolyse von Estern und Phosphaten vermitteln. Es konnte gezeigt werden, dass die CA im renalen Gewebe ausserdem an der Bioaktivierung von Nitrit (NO₂⁻) zu NO und den zirkulierenden NO-Speicherverbindungen GSNO (S-Nitrosothiol) und S-Nitrosohämoglobin (HbSNO) beteiligt ist und deshalb eine bedeutende, von der Aktivität der NOS unabhängige Quelle der endogenen Produktion von NO sein könnte. Diese Hypothese wird durch die (teilweise paradoxen) (kardio)vaskulären pharmakodynamischen Effekte des CA-Inhibitors Acetazolamid (Senkung des Blutdrucks gesunder Probanden, keine klinischen Effekte bei pulmonaler Hypertonie, Reduktion des zerebralen Blutflusses) unterstützt. Darüber hinaus bestehen Interaktionen zwischen den CA Enzymen, Nitrit und den Metaboliten (nicht-proteinogenen Aminosäuren) Homoarginin (hArg) und asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA), die als endogene Inhibitoren der Erektionsfunktion beschrieben sind.

Ziele des Projekts

Charakterisierung der CA in isolierten Geweben des männlichen und weiblichen Genitals (Corpus cavernosum penis, Vesicula seminalis, Vaginalwand und -epithel).

Methoden**Immunhistochemie**

Die Expression und Distribution von CA (Isoformen CA I und CA II) in Relation zu anderen Schlüsselenzymen und -mediatoren des NO/cGMP-Signalweges (e/nNOS, Guanylatzyklase, Calcitonin Gene-related Peptide = CGRP, Vasoaktives Intestinales Polypeptid = VIP) in den oben genannten Geweben wird mit immunhistochemischen Standardmethoden (Doppel-Markierungstechnik, Laserfluoreszenz-Mikroskopie) untersucht.

RT-PCR Analysen

Die Analyse der Expression spezifischer mRNA-Transkripte, welche für CA Isoformen kodieren, erfolgt mit der Methodik der Real-time PCR (RT-PCR) unter Anwendung der TaqMan-Technik. Gesamt-RNA wird aus homogenisierten Gewebefractionen CCP, der Vesicula seminalis, der Vaginalwand und des -epithels isoliert, ein Equivalent in komplementäre DNA transformiert und als Matrize für die Amplifizierungsreaktion verwendet.

Messung der CA Aktivität

In dieser Versuchsreihe wird in zytosolischen Überständen, die aus Gewebeexzidaten präpariert werden, die Nitrit-abhängige Aktivität verschiedener Isoformen der CA durch die Quantifizierung des Reaktionsproduktes 18O-Nitrit mittels GC-MS gemessen. Das Medium der enzymatischen Reaktion ist eine unter Verwendung von H218O hergestellte

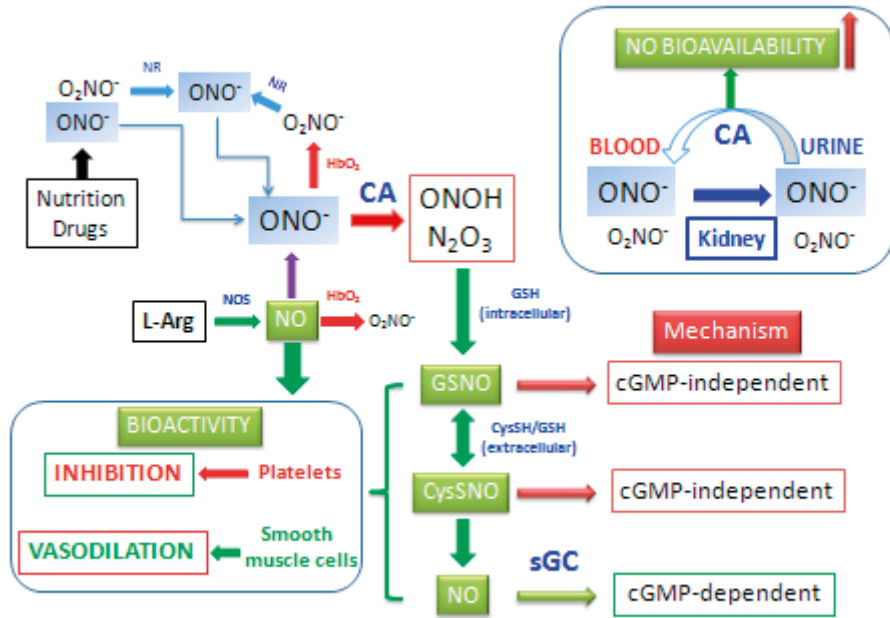


Abb. 1: Darstellung der Carboanhydrase (CA)-abhängigen Resorption und Bioaktivierung von Nitrit (aus Lebensmitteln oder Pharmaka) in der systemischen Zirkulation sowie der Nitrit-abhängigen CA-Aktivität und deren (potentielle) Effekte auf vaskuläre (und nicht-vaskuläre) glatte Muskulatur (aus: Hanff et al, 2016).

Pufferlösung (pH 7.4). Als Referenz werden kommerziell verfügbare CA Enzyme bovinen und humanen Ursprungs verwendet. Die Reaktionen werden biochemisch durch Bestimmung der Michaelis-Menten-Konstante und der V_{max} charakterisiert. Der Effekt von CO_2 auf die CA-Aktivität wird ebenfalls untersucht. Desweiteren werden die Effekte von Nitroprussid-Natrium und Natriumnitrat, der Thiole Cystein, N-Acetylcystein, N-Acetylcysteinethylester und Glutathion in Gegenwart und Abwesenheit verschiedener CA-Inhibitoren, z.B. Acetazolamid, Dorzolamid, und DIDS auf die Aktivität des Enzyms charakterisiert. Die Esterase-Aktivität der CA wird mit dem PNPA-Test d.h. der Hydrolyse von p-Nitrophenylacetat zu p-Nitrophenol und der spektrophotometrischen Detektion des Hydrolyseproduktes gemessen.

Literatur

Aamand R, Dalsgaard T, Jensen FB, Simonsen U, Roepstorff A, Fago A: Generation of nitric oxide from nitrite by carbonic anhydrase: a possible link between metabolic activity and vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 297: H2068 - H2074 (2009)

Chobanyan-Jürgens K, Schwarz A, Böhmer A, Beckmann B, Gutzki FM, Michaelsen JT, Stichtenoth DO, Tsikas D: Renal carbonic anhydrases are involved in the reabsorption of endogenous nitrite. *Nitric Oxide* 26: 126 - 131 (2012)

Hanff E, Böhmer A, Zinke M, Gambaryan S, Schwarz A, Supuran CT, Tsikas D: Carbonic anhydrases are producers of S-nitrosothiols from inorganic nitrite and modulators of soluble guanylyl cyclase in human platelets. *Amino Acids* 48: 1695 - 1706 (2016)

Shingles R, Moroney JV: Measurement of carbonic anhydrase activity using a sensitive fluorometric assay. *Anal Biochem* 252: 190 - 197 (1997)

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 (GC/MS). *Amino Acids* 48: 245 - 255 (2016)

Tsikakos D, Böhmer A, Gros G, Endeward V: Isotope ratio mass spectrometric studies on the reaction of nitrite with CO₂ in aqueous buffer at neutral pH. *Nitric Oxide* 55/56: 25-36 (2016)

■ Projektleitung: Prof. Dr. Stefan Ückert; Kooperationspartner: Tsikas, Dimitros Prof., Zentrum Pharmakologie & Toxikologie, MH Hannover Maassen, Norbert Prof., Institut für Sportmedizin, MH Hannover Hedlund, Petter Prof., Universität Linköping, Medizinische Fakultät, Abt. Klinische Pharmakologie, Linköping, Schweden Supuran, Claudiu T. Prof., Universität Florenz, Institut für Pharmakologie, Italien

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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 PD Dr. (Studienzentrum Hannover); Kooperationspartner: Albers, Peter (Prof. Dr. med), Studienleitung Heinrich Heine Universität Düsseldorf; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Die Rolle der Urocortin-vermittelten Signaltransduktion in der Pathogenese urogenitaler Tumore

■ Projektleitung: Tezval, Hossein (Prof. Dr.med.); Förderung: Stiftungszentrum Essen

A randomized, doubleblind, placebo-controlled phase III study to evaluate the efficacy and safety of pazopanib as adjuvant therapy for subjects with localized or locally advanced RCC following nephrectomy

■ Projektleitung: Kuczyk, Markus (Prof. Dr. med); Förderung: GlaxoSmithKline R&D Ltd

Eine randomisierte, doppelt blinde, multizentrische Parallelgruppen-Studie der Phase III, zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von DCVAC-PCa gegenüber Placebo bei Männern mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakrebs, die Erstlinienchemotherapie geeignet sind

■ Projektleitung: Kuczyk, Markus (Prof. Dr. med); Förderung: SOTIO a.s.

A randomized phase 2 study evaluating Abiraterone Acetate with different steroid regimens for preventing symptoms associated with mineralocorticoid excess in asymptomatic, chemotherapy-naive and metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients

■ Projektleitung: Kuczyk, Markus (Prof. Dr. med); Förderung: Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium

A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (MO) Castration-Resistant Prostate Cancer

■ Projektleitung: Kuczyk, Markus (Prof. Dr. med); Förderung: Aragon Pharmaceuticals, Inc

PROSPER: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

■ Projektleitung: Kuczyk, Markus (Prof. Dr. med); Förderung: Medivation, Inc

A Phase III randomized clinical trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel or Vinflunine in subjects with recurrent or progressive metastatic urothelial cancer

■ Projektleitung: Kuczyk, Markus (Prof. Dr. med); Förderung: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.

A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study of the efficacy and safety of continuing Enzalutamide in Chemotherapy naïve metastatic castration resistant prostate cancer patients treated with Docetaxel plus Prednisolone who have progressed on Enzalutamide alone (PRESIDE)

■ Projektleitung: Kuczyk, Markus (Prof. Dr. med); Förderung: Astellas Pharma Europe Ltd

A Phase 2, two-arm multicenter, open-label study to determine the efficacy and the safety of two different dose regimens of a pan-FGFR Tyrosine Kinase Inhibitor JNJ-42756493 in subjects with metastatic or surgically unresectable urothelial cancer with FGFR Genomic Alterations

■ Projektleitung: Kuczyk, Markus (Prof. Dr. med); Förderung: Janssen-Cilag International NV

A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of JNJ- 56021927 Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Low-volume Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC)

■ Projektleitung: Kuczyk, Markus (Prof. Dr. med); Förderung: Janssen-Cilag International NV

A Phase III, Randomized, Open-label, Controlled, Multi-Center, Global Study of First-Line MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients with Unresectable Stage IV Urothelial Bladder Cancer

■ Projektleitung: Kuczyk, Markus (Prof. Dr. med); Förderung: AstraZeneca AB

Originalpublikationen

Brock G, Ni X, Oelke M, Mulhall J, Rosenberg M, Seftel A, D'Souza D, Barry J Efficacy of Continuous Dosing of Tadalafil Once Daily vs Tadalafil On Demand in Clinical Subgroups of Men With Erectile Dysfunction: A Descriptive Comparison Using the Integrated Tadalafil Databases. *J Sex Med* 2016;13(5):860-875

Gacci M, Saleh O, Giannesi C, Chini T, Della Camera P A, Detti B, Livi L, Finazzi Agro E, Li Marzi V, Minervini A, Carini M, Oelke M, Gravias S, Serni S Bladder Instillation Therapy With Hyaluronic Acid and Chondroitin Sulfate Improves Symptoms of Postradiation Cystitis: Prospective Pilot Study. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14(5):444-449

Goebell P, Salem J, Strunk J, Stahl L, Oelke M, Sommerkamp H J, Schwaibold R, Braun M, Berges R, Schöneberger M Generation-Y : Problem oder Lösung im klinischen Alltag? *Urologe A* 2016;55(8):1047-1049

Huusmann S, Wolters M, Kramer MW, Bach T, Teichmann H O, Eing A, Bardosi S, Herrmann T R Tissue damage by laser radiation: an in vitro comparison between Tm:YAG and Ho:YAG laser on a porcine kidney model. *Springerplus* 2016;5:266

Junker D, Herrmann T R, Bader M, Bektic J, Henkel G, Kruck S, Sandbichler M, Schilling D, Schäfer G, Nagele U, Training Research in Urological Surgery Therapy (T R U S T) group. Evaluation of the Prostate Interdisciplinary Communication and Mapping Algorithm for Biopsy and Pathology (PIC-MABP). *World J Urol* 2016;34(2):245-252

Lin Y, Wu X, Xu A, Ren R, Zhou X, Wen Y, Zou Y, Gong M, Liu C, Su Z, Herrmann T R Transurethral enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Urol* 2016;34(9):1207-1219

McVary K T, Peterson A, Donatucci C F, Baygani S, Hennes G, Clouth J, Wong D, Oelke M Use of Structural Equation Modeling to Demonstrate the Differential Impact of Storage and Voiding Lower Urinary Tract Symptoms on Symptom Burden and Quality of Life during Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms Associated with Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol* 2016;196(3):824-830

Montorsi F, Oelke M, Hennes G, Brock G, Salonia A, d'Anzeo G, Rossi A, Mulhall J P, Büttner H Exploratory Decision-Tree Modeling of Data from the Randomized REACTT Trial of Tadalafil Versus Placebo to Predict Recovery of Erectile Function After Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2016;70(3):529-537

Mulhall J P, Brock G, Oelke M, Fode M, Probst K A, Hennes G, d'Anzeo G, Rossi A, Büttner H Effects of Tadalafil Once-Daily or On-Demand vs Placebo on Return to Baseline Erectile Function After Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy-Results from a Randomized Controlled Trial (REACTT). *J Sex Med* 2016;13(4):679-683

Netsch C, Magno C, Buttice S, Macchione L, Mucciardi G, Herrmann T R, Gross A J Thulium Vaporization of the Prostate and Thulium Vaporenucleation of the Prostate in Patients on Oral Anticoagulants: A Retrospective Three-Centre Matched-Paired Comparison. *Urol Int* 2016;96(4):421-426

Oelke M, Anderson P, Wood R, Holm-Larsen T Nocturia is often inadequately assessed, diagnosed and treated by physicians: results of an observational, real-life practice database containing 8659 European and US-American patients. *Int J Clin Pract* 2016;70(11):940-949

Oelke M, Wagg A, Takita Y, Büttner H, Viktrup L Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily in the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia in men aged ≥ 75 years: integrated analyses of pooled data from

multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *BJU Int* 2016;DOI: 10.1111/bju.13744

Rademakers K, Apostolidis A, Constantinou C, Fry C, Kirschner-Hermanns R, Oelke M, Parsons B, Nelson P, Valentini F, Gammie A Recommendations for future development of contractility and obstruction nomograms for women. *ICI-RS* 2014. *Neurourol Urodyn* 2016;35(2):307-311

Rademakers K L, Drossaerts J M, van Kerrebroeck P E, Oelke M, van Koeveringe G A Prediction of sacral neuromodulation treatment success in men with impaired bladder emptying-time for a new diagnostic approach. *Neurourol Urodyn* 2016;DOI: 10.1002/nau.23010

Rahardjo H E, Reichelt K, Sonnenberg J E, Sohn M, Kuczyk M A, Ückert S Effects of endopeptidase inhibition on the relaxation response of isolated human penile erectile tissue to vasoactive peptides. *Andrologia* 2016;48(10):1214-1219

Tezval H, Dubrowskaja N, Peters I, Reese C, Serth K, Atschekzei F, Hennenlotter J, Stenzl A, Kuczyk M A, Serth J Tumor Specific Epigenetic Silencing of Corticotropin Releasing Hormone -Binding Protein in Renal Cell Carcinoma: Association of Hypermethylation and Metastasis. *PLoS One* 2016;11(10):e0163873

Visco A G, Fraser M O, Newgreen D, Oelke M, Cardozo L What is the role of combination drug therapy in the treatment of overactive bladder? *ICI-RS* 2014. *Neurourol Urodyn* 2016;35(2):288-292

Weidlich D, Andersson F L, Oelke M, Drake M J, Jonasson A F, Guest J F Annual direct and indirect costs attributable to nocturia in Germany, Sweden, and the UK. *Eur J Health Econ* 2016;DOI: 10.1007/s10198-016-0826-x

Wolters M, Oelke M, Lutze B, Weingart M, Kuczyk M A, Chaberny I F, Graf K Deep Surgical Site Infections after Open Radical Cystectomy and Urinary Diversion Significantly Increase Hospitalisation Time and Total Treatment Costs. *Urol Int* 2016;DOI: 10.1159/000449472

Übersichtsarbeiten

Gacci M, Andersson K E, Chapple C, Maggi M, Miron V, Oelke M, Porst H, Roehrborn C, Stief C, Giuliano F Latest Evidence on the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol* 2016;70(1):124-133

Hein S, Miernik A, Wilhelm K, Adams F, Schlager D, Herrmann T R, Rassweiler J J, Schoenthaler M Clinical significance of residual fragments in 2015: impact, detection, and how to avoid them. *World J Urol* 2016;34(6):771-778

Herrmann T R Langzeitergebnisse nach endoskopischer Enukleation der Prostata : Von der monopolaren Enukleation zu HoLEP und EEP. *Urologe A* 2016;55(11):1446-1454

Abstracts

2016 wurden 18 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Imkamp, Florian (PD Dr. med.): Entwicklung, Akzeptanz und Stellenwert der konventionellen und roboterassistierten Laparoskopie in der Urologie.

Kedia, George (PD Dr. med.): Pharmacology of the human male urethral smooth muscle a functional, molecular biology and immunohistochemical study : the role of adrenergic, cholinergic, peptidergic, prostaglandin-, and cyclic GMP/cyclic AMP-mediated signalling pathways in the control of the normal function of the human male urethra.

Promotionen

Akkoyun, Meryem (Dr. med.): Prädiktoren für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nach operativer Therapie bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen und Venenbeteiligung eine retrospektive Studie.

Heinisch, Annika (Dr. med.): Die Bedeutung des C-reaktiven Proteins nach Zystektomie aufgrund eines Urothelkarzinoms sowie Entwicklung einer Risikostratifizierung basierend auf Resektionsgrenze, Lymphgefäßinvasion, CRP: Der RLC-Score eine retrospektive Studie mit 229 Patienten.

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.uovirt.org.br).

Tezval, Hossein (Prof. Dr. med.): Editorial Board Tätigkeit für ISRN Urology.

Herrmann, Thoms (PD Dr. med.): Leitliniengruppe „Non Neurogenic Male LUTS“, der EAU seit 2016 Associate Editor World Journal of Urology Section Editor Springer Plus Urology Collection Tätigkeiten in Editorial Boards von Fachzeitschriften: Editorial Board Biomed

Research Urology (BMC Urology) Editorial Board World Journal of Clinical Urology (WJCU) Editorial Board Asian Journal of Andrology (AJA) Editorial Board Minerva Urologica et Nephrologica Gutachtertätigkeiten World Journal of Urology J Endourology Asian Journal of Andrology BMC Urology Der Urologe Urology European Urology PLOS one Prostate Cancer & Prostate Diseases.

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.html

■ Keywords: Transplantation, Transplant Immunology

Forschungsprofil

Der Forschungsschwerpunkt der Klinik liegt im transplantationsimmunologischen Bereich. Bearbeitet werden Fragestellungen zur Bedeutung des nach Transplantation bei allen Patienten auftretenden Chimärismus sowie zur Toleranzinduktion nach Organtransplantation solider Organe. Diese Untersuchungen werden sowohl an transplantierten Patienten als auch in verschiedenen Kleintiermodellen durchgeführt. Hiermit verbunden sind immungenetische Untersuchungen der Versuchstierspezies Ratte, die in der experimentellen Transplantationsforschung neben der Maus eine besondere Rolle spielt.

Ein weiteres Haupt-Forschungsgebiet der Abteilung stellen Untersuchungen zur Immunologie, Physiologie und Infektsicherheit nach diskordanter Xenotransplantation dar. Diese durch die DFG geförderten Arbeiten werden mittels geeigneter in vitro-Laborexperimente, sowie mittels Untersuchungen in ex-vivo Perfusionskreisläufen durchgeführt. Ein weiteres Forschungsgebiet der Klinik stellt die Durchführung klinischer Studien zur Erprobung neuer Immunsuppressiva und Antiinfektiva dar.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

“Use of a pre-clinical pig model to characterize and modulate immune responses following liver cell transplantation”

Der anhaltende Organmangel bleibt ein großes Problem in der Transplantationsmedizin. Zelltherapeutische Ansätze stellen daher eine aussichtsreiche Alternative zur soliden Organtransplantation für ausgewählte Indikationen dar, insbesondere wenn organspezifische Stammzellen als unbegrenzt proliferierende in vitro-Zellquelle für die Transplantation zur Verfügung stehen. Bei der Leberzelltransplantation handelt es sich um ein besonders vielversprechendes Konzept für die Behandlung verschiedenster Lebererkrankungen, dennoch haben die aktuell zur Verfügung stehenden Protokolle noch nicht die erwarteten klinischen Erfolge hervorgebracht: trotz des Einsatzes immunsuppressiver Medikamente kann bislang keine dauerhafte Besiedlung des Empfängerorgans mit Spenderhepatozyten erreicht werden. Neben der Immunreaktion des Empfängers gegen diese allogenen Transplantate wird hierfür auch der Wettbewerb mit Gewebe-residenten Zellen in einer nicht-konditionierten Umgebung verantwortlich gemacht. Derzeit verwendete primäre Hepatozyten haben zudem nur eine sehr begrenzte Proliferationskapazität und für die Transplantation geeignete Zellen sind in ihrer Verfügbarkeit erheblich limitiert. Etablierte Kleintiermodelle (Mäuse und Ratten) für die Leberzelltransplantation basieren ferner häufig auf genetisch veränderten Tieren und/oder einer hepatotoxischen Schädigung der Empfängerleber zur Konditionierung, die nicht unmittelbar auf die Klinik übertragen werden können.

Um diese Hürden für eine erfolgreiche Translation auf den Menschen zu überkommen, haben wir im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 738 „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“ ein präklinisches Schweinemodell zur Leberzelltransplantation entwickelt, das dem Menschen von allen nicht-primaten Tiermodellen am nächsten kommt. Unser Ansatz beruht auf einer Leberresektion als Konditionierung der Empfängerleber durch die Induktion eines regenerativen Milieus, optimal geeignet für die nachfolgende Zelltransplantation (siehe Abbildung 1). Als vielversprechende Alternative zu primären Hepatozyten sollen hierbei auch neu verfügbare primäre Leberstamm-

zellen (Kooperation mit der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie) transplantiert werden. Die Verwendung von geklonten Schweinen (Kooperation mit dem Friedrich-Löffler-Institut Mariensee) als Spender und Empfänger der zellulären Transplantate ermöglicht es uns, alle Aspekte der Resektions-basierten Leberzelltransplantation, die nicht immun-bezogen sind, zu studieren und zu optimieren. Nachfolgend sollen die hierbei gewonnen Erkenntnisse im Rahmen der geplanten allogenen Zelltransplantationsversuche bereits eingesetzt werden.

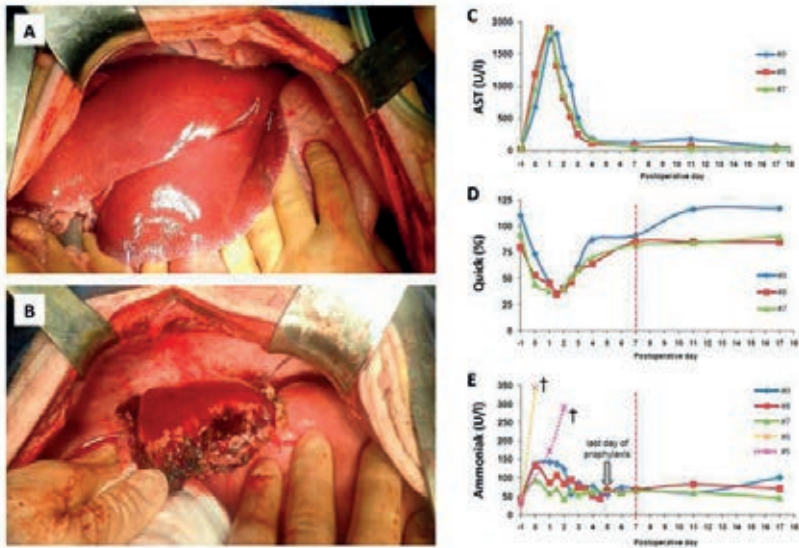


Abb. 1: Prä- (A) und postoperativer (B) Situs der Leber nach erweiterter Resektion. Die transiente Einschränkung der Leberfunktion ist anhand des postoperativen Verlaufes von AST (C), Quick (D) und Ammoniak (E) dargestellt. Repräsentative Ergebnisse von n=3 Tieren (#7, #8, #9) mit standardisierter Behandlung durch das etablierte Versuchsprotokoll (Leberresektion mit prä-/postoperativer Prophylaxe der hepatischen Enzephalopathie). Ohne Einsatz der Prophylaxe sterben (†) die Tiere innerhalb von 48 Stunden (#5, #6).

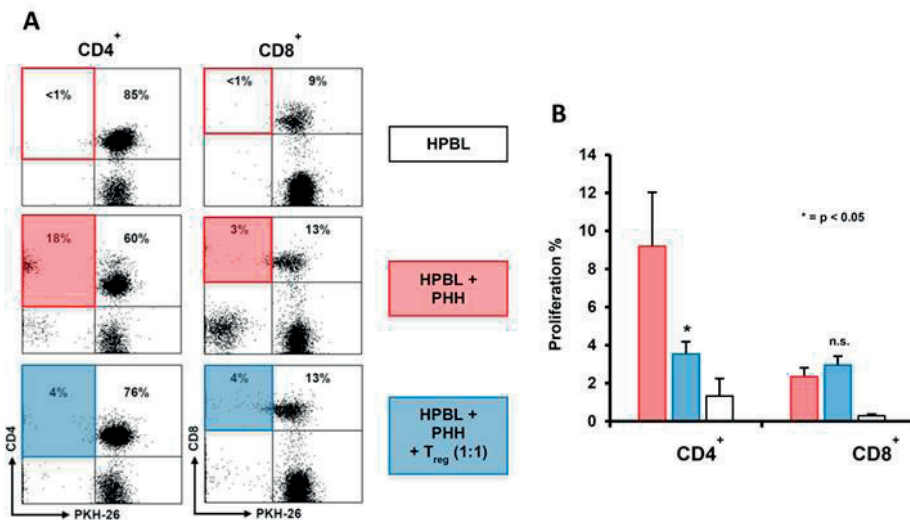


Abb. 2: (A) Repräsentative Darstellung einer durchflusszytometrischen Analyse der Responderlymphozyten (zuvor PKH-26 markiert) im Rahmen der Ko-Kultur-Experimente (mixed lymphocyte hepytoocyte culture): HPBL = Kontrollgruppe mit humanen peripheren Blutleukozyten alleine kultiviert, HPBL + PHH = Ko-Kultur von HPBL und allogenen primären humanen Hepatozyten und HPBL + PHH + Treg = Ko-Kultur von HPBL und allogenen PHH unter Zugabe von polyklonalen regulatorischen T-Zellen. (B) Darstellung der Ergebnisse als Mittelwert mit Standardfehler (n > 12).

Basierend auf unseren vielversprechenden in-vitro-Daten, die zeigen, dass regulatorische T-Zellen auch die T-Zell-vermittelte Immunreaktion gegen allogene Hepatozyten unterdrücken können (siehe Abbildung 2), zielt dieses Projekt ferner auf die in vivo-Immunsmodulation durch den Ko-Transfer von regulatorischen T-Zellen während der Leberzelltransplantation ab. Um diese immunologischen Aspekte in unserem Schweinemodell zu untersuchen, werden Spenderzellen mit einem ausreichenden Mismatch von Schweine-leukozytenantigenen gegenüber dem Empfängertier transplantiert. Periphere und lokale immunologische Reaktionen - der Schwerpunkt wird auf T-Zellen gesetzt - gegen hepatozelluläre Transplantate während der Leberregeneration werden durch umfangreiche in-vitro-Analysen überwacht und im Details analysiert: Untersuchungen unter Einsatz bereits etablierter Ko-Kulturmodelle mit Leberzellen und definierten Immuzellsubpopulationen - sowohl im Menschen als auch im Schwein - sollen so weitere Möglichkeiten für die Optimierung der Leberzelltransplantation aufzeigen und eine Translation der Ergebnisse in die Klinik erleichtern.

■ Projektleitung: PD Dr. F. Vondran; Kooperationspartner: Dr. rer. nat. Michael Bock, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Förderung: DFG SFB 738, teilprojekt C11

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Molekulare Mikroskopie von humanen Lebertransplantaten

■ Projektleitung: Prof. Dr. F. Lehner; Kooperationspartner: Dr. Richard Taubert, Klinik für Gastroenterologie; Förderung: IFB-TX

Targeting stimulatory and inhibitory receptor/ligand interactions to diminish human anti-pig immune responses

■ Projektleitung: Schwinzer, Reinhard (Prof. Dr.rer.nat.); Figueiredo, Constanca (PD Dr., Institut f. Transfusionsmedizin, MHH); Kooperationspartner: Niemann, Heiner (Prof. Dr.med.vet.), Institut für Nutztiergenetik, Friedrich-Loeffler-Institut, Mariensee; Förderung: DFG, SFB-TRR 127 „Xenotransplantation“, Projekt A1.

Untersuchung des Einflusses von 4DryField PH®, einer carboxymethylierten Stärke, auf die Anastomosenheilung nach End-zu-End Anastomose am Colon descendens

■ Projektleitung: Dr.med. Daniel Pöhnert, PhD; Kooperationspartner: Institut für Pathologie, MHH; Förderung: PlantTec Medical GmbH

Xenogene Aktivierung des Komplement- und Gerinnungssystems

■ Projektleitung: Dr. Ramackers, Wolf; Kooperationspartner: Prof. Tiede, Andreas, Klinik für Haematologie; Förderung: DFG SFB TRR127 TP C6

Originalpublikationen

Assfalg V, Hüser N, van Meel M, Haller B, Rahmel A, de Boer J, Matevosian E, Novotny A, Knops N, Weekers L, Friess H, Pratschke J, Fugger R, Janko O, Rasoul-Rockenschau S, Bosmans J L, Broeders N, Peeters P, Mourad M, Kuypers D, Slavicek J, Muehlfeld A, Sommer F, Viebahn R, Pascher A, van der Giet M, Zantvoort F, Woitas R P, Putz J, Grabitz K, Kribben A, Hauser I, Pisarski P, Weimer R, Lorf T, Fornara P, Morath C, Nashan B, Lehner F, Kliem V, Sester U, Grimm M O, Feldkamp T, Kleinert R, Arns W, Mönch C, Schoenberg M B, Nitschke M, Krüger B, Thorban S, Arbogast H P, Wolters H H, Maier T, Lutz J, Heller K, Banas B, Hakenberg O, Kalus M, Nadalin S, Keller F, Lopau K, Bemelman F J, Nurmohamed S, Sanders J S, de Fijter J W, Christiaans M, Hilbrands L, Betjes M, van Zuielen A, Heemann U High-urgency kidney transplantation in

the Eurotransplant Kidney Allocation System: success or waste of organs? The Eurotransplant 15-year all-centre survey. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(9):1515-1522

Bähr A, Käser T, Kemter E, Gerner W, Kurome M, Baars W, Herbach N, Witter K, Wunsch A, Talker S C, Kessler B, Nagashima H, Saalmüller A, Schwinzer R, Wolf E, Klymiuk N Ubiquitous LEA29Y Expression Blocks T Cell Co-Stimulation but Permits Sexual Reproduction in Genetically Modified Pigs. *PLoS One* 2016;11(5):e0155676

Baumann A K, Schlue J, Noyan F, Hardtke-Wolenski M, Lehner F, Barg-Hock H, Klempnauer J, Manns M P, Taubert R, Jaeckel E Preferential accumulation of T helper cells but not cytotoxic T cells

- characterizes benign subclinical rejection of human liver allografts. *Liver Transpl* 2016;22(7):943-955
- Buermann A, Römermann D, Baars W, Hundrieser J, Klempnauer J, Schwitzer R Inhibition of B-cell activation and antibody production by triggering inhibitory signals via the PD-1/PD-ligand pathway. *Xenotransplantation* 2016;23(5):347-356
- Cammann S, Timrott K, Vonberg R P, Vondran F W, Schrem H, Suerbaum S, Klempnauer J, Bektas H, Kleine M Cholangitis in the postoperative course after biliodigestive anastomosis. *Langenbecks Arch Surg* 2016;401(5):715-724
- Chatzikyrkou C, Eichler J, Karch A, Clajus C, Scurt F G, Ramackers W, Lehner F, Menne J, Haller H, Mertens P R, Schiffer M Short- and long-term effects of the use of RAAS blockers immediately after renal transplantation. *Blood Press* 2017;26(1):30-38
- Chiche L, David A, Adam R, Oliverius M M, Klempnauer J, Vibert E, Colledan M, Lerut J, Mazzafero V V, Di-Sandro S, Laurent C, Scuderi V, Suc B, Troisi R, Bachelier P, Dumortier J, Gugenheim J, Mabrut J Y, Gonzalez-Pinto I, Pruvot F R, Le-Treut Y P, Navarro F, Ortiz-de-Urbina J, Salamé E, Spada M, Bioulac-Sage P Liver transplantation for adenomatosis: European experience. *Liver Transpl* 2016;22(4):516-526
- Ciesek S, Prose V, Otto B, Pischke S, Costa R, Lüthgehetmann M, Polywka S, Klempnauer J, Nashan B, Manns M P, von Hahn T, Lohse A W, Wedemeyer H, Mix H, Sterneck M Efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of patients with hepatitis C virus re-infection after liver transplantation. *Transpl Infect Dis* 2016;18(3):326-332
- Emmanouilidis N, Peters R, Ringe B P, Güner Z, Ramackers W, Bektas H, Lehner F, Manns M, Klempnauer J, Schrem H Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Single Center Resume Overlooking Four Decades of Experience. *J Transplant* 2016;2016:7895956
- Fischer K, Kraner-Scheiber S, Petersen B, Rieblinger B, Buermann A, Flisikowska T, Flisikowski K, Christan S, Edlinger M, Baars W, Kurose M, Zakhartchenko V, Kessler B, Plotzki E, Szczerbal I, Switonski M, Denner J, Wolf E, Schwitzer R, Niemann H, Kind A, Schnieke A Efficient production of multi-modified pigs for xenotransplantation by CRISPR/Cas9, gene stacking and gene editing. *Sci Rep* 2016;6:29081
- Florman S, Becker T, Bresnahan B, Chevaile-Ramos A, Carvalho D, Grannas G, Muehlbacher F, O'Connell P J, Meier-Kriesche H U, Larsen C P Efficacy and Safety Outcomes of Extended Criteria Donor Kidneys by Subtype: Subgroup Analysis of BENEFIT-EXT at 7 Years After Transplant. *Am J Transplant* 2017;17(1):180-190
- Geissler E K, Schnitzbauer A A, Zulke C, Lamby P E, Proneth A, Duvoux C, Burra P, Jauch K W, Rentsch M, Ganten T M, Schmidt J, Settmacher U, Heise M, Rossi G, Cillo U, Kneteman N, Adam R, van Hoek B, Bachelier P, Wolf P, Rostaing L, Bechstein W O, Rizell M, Powell J, Hidalgo E, Gugenheim J, Wolters H, Brockmann J, Roy A, Mutzbauer I, Schlitt A, Beckebaum S, Graeb C, Nadalin S, Valente U, Turrion V S, Jamieson N, Scholz T, Colledan M, Fändrich F, Becker T, Söderdahl G, Chazouilleres O, Mäkisalo H, Pageaux G P, Steininger R, Soliman T, de Jong K P, Pirenne J, Margreiter R, Pratschke J, Pinna A D, Hauss J, Schreiber S, Strasser S, Klempnauer J, Troisi R I, Bhoori S, Lerut J, Bilbao I, Klein C G, Königsrainer A, Mirza D F, Otto G, Mazzafero V, Neuhaus P, Schlitt H J Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation* 2016;100(1):116-125
- Gürlevik E, Fleischmann-Mundt B, Brooks J, Demir I E, Steiger K, Ribback S, Yevsa T, Woller N, Kloos A, Ostroumov D, Armbrrecht N, Manns M P, Dombrowski F, Saborowski M, Kleine M, Wirth T C, Oettle H, Ceyhan G O, Esposito I, Calvisi D F, Kubicka S, Kühnel F Administration of Gemcitabine After Pancreatic Tumor Resection in Mice Induces an Antitumor Immune Response Mediated by Natural Killer Cells. *Gastroenterology* 2016;151(2):338-350.e7
- Hadamitzky M, Böschke K, Wirth T, Buck B, Beetz O, Christians U, Schniedewind B, Luckemann L, Güntürkün O, Engler H, Schedlowski M Memory-updating abrogates extinction of learned immunosuppression. *Brain Behav Immun* 2016;52:40-48
- Harak C, Meyrath M, Romero-Brey I, Schenk C, Gondeau C, Schult P, Esser-Nobis K, Saeed M, Neddermann P, Schnitzler P, Gotthardt D, Perez-Del-Pulgar S, Neumann-Haefelin C, Thimme R, Meuleman P, Vondran F W, Francesco R, Rice C M, Bartenschlager R, Lohmann V Tuning a cellular lipid kinase activity adapts hepatitis C virus to replication in cell culture. *Nat Microbiol* 2016;2:16247
- Herzer K, Strassburg C P, Braun F, Engelmann C, Guba M, Lehner F, Nadalin S, Pascher A, Scherer M N, Schnitzbauer A A, Zimmermann T, Nashan B, Sterneck M Selection and use of immunosuppressive therapies after liver transplantation: current German practice. *Clin Transplant* 2016;30(5):487-501
- Hueper K, Khalifa A A, Bräsen J H, Vo Chieu V D, Gutberlet M, Winterle S, Lehner F, Richter N, Peperhove M, Tewes S, Weber K, Haller H, Wacker F, Gwinner W, Gueler F, Hartung D Diffusion-Weighted imaging and diffusion tensor imaging detect delayed graft function and correlate with allograft fibrosis in patients early after kidney transplantation. *J Magn Reson Imaging* 2016;44(1):112-121
- Jablonka A, Solbach P, Ringe B, Schleenvoigt B T, Dopfer C, Hampel A, Schmidt R E, Behrens G M N Niedrige Seroprävalenz von Hepatitis C bei Flüchtlingen in Deutschland im Jahr 2015. *Notfall Rettungsmed* 2017;20(1):1-5
- Jäger M D, Vondran F W, Ramackers W, Röseler T, Schlitt H J, Bektas H, Klempnauer J, Timrott K A Depleting Anti-CD45 Monoclonal Antibody as Isolated Conditioning for Bone Marrow Transplantation in the Rat. *PLoS One* 2016;11(5):e0154682
- Kaltenborn A, Nolte A, Schwager Y, Littbarski S A, Emmanouilidis N, Arelin V, Klempnauer J, Schrem H Identification of patients at risk for renal impairment after living donor kidney transplantation. *Langenbecks Arch Surg* 2016;401(8):1219-1229
- Kaltenborn A, Schrem H, Reichert B, Braun F, Emmanouilidis N, Klempnauer J, Becker T, Heits N The Glasgow Prognostic Score and its variants predict mortality in living donor but not in deceased

- donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A double-center validation study. *Hepato Res* 2016;DOI: 10.1111/hepr.12818
- Koch M, Poehnert D, Nashan B Effects of FTY720 on peripheral blood lymphocytes and graft infiltrating cells in a rat model of chronic renal allograft rejection. *Transpl Immunol* 2016;35:12-17
- Krawczyk M, Grat M, Adam R, Polak W G, Klempnauer J, Pinna A, Di Benedetto F, Filipponi F, Senninger N, Foss A, Rufián-Peña S, Bennet W, Pratschke J, Paul A, Settmacher U, Rossi G, Salizzoni M, Fernandez-Selles C, Martínez de Rituerto S T, Gómez-Bravo M A, Pirenne J, Detry O, Majno P E, Nemeč P, Bechstein W O, Bartels M, Nadalin S, Pruvot F R, Mirza D F, Lupo L, Colledan M, Tisone G, Ringers J, Daniel J, Charco Torra R, Moreno González E, Bañares Cañizares R, Cuervas-Mons Martínez V, San Juan Rodríguez F, Yilmaz S, Remiszewski P, European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Liver Transplantation for Hepatic Trauma: A Study From the European Liver Transplant Registry. *Transplantation* 2016;100(11):2372-2381
- Kulik U, Schrem H, Bektas H, Klempnauer J, Lehner F Prognostic relevance of hematological profile before resection for colorectal liver metastases. *J Surg Res* 2016;206(2):498-506
- Lai Q, Feys E, Karam V, Adam R, Klempnauer J, Oliverius M, Mazzaferro V, Pascher A, Remiszewski P, Isoniemi H, Pirenne J, Foss A, Ericzon B G, Markovic S, Lerut J, European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Hepatic Epithelioid Hemangio-Endothelioma and Adult Liver Transplantation: Proposal for a Prognostic Score Based on the Analysis of the Eltr-Elita Registry. *Transplantation* 2016;DOI: 10.1097/TP.0000000000001603
- Oldhafer F, Ringe K I, Timrott K, Kleine M, Ramackers W, Cammann S, Jäger M D, Klempnauer J, Bektas H, Vondran F W Monitoring of liver function in a 73-year old patient undergoing Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy; case report applying the novel liver maximum function capacity test. *Patient Saf Surg* 2016;10:16
- Poehnert D, Grethe L, Maegel L, Jonigk D, Lippmann T, Kaltenborn A, Schrem H, Klempnauer J, Winny M Evaluation of the Effectiveness of Peritoneal Adhesion Prevention Devices in a Rat Model. *Int J Med Sci* 2016;13(7):524-532
- Rataj D, Werwitzke S, Haarmeijer B, Winkler M, Ramackers W, Petersen B, Niemann H, Wünsch A, Bähr A, Klymiuk N, Wolf E, Abicht J M, Ayares D, Tiede A Inhibition of complement component C5 prevents clotting in an ex vivo model of xenogeneic activation of coagulation. *Xenotransplantation* 2016;23(2):117-127
- Rausch L, Koenecke C, Koch H F, Kaltenborn A, Emmanouilidis N, Pape L, Lehner F, Arelin V, Baumann U, Schrem H Matched-pair analysis: identification of factors with independent influence on the development of PTLD after kidney or liver transplantation. *Transplant Res* 2016;5:6
- Rummo O O, Carmellini M, Rostaing L, Oberbauer R, Christiaans M H, Mousson C, Langer R M, Citterio F, Charpentier B, Brown M, Kazeem G, Lehner F, ADHERE study investigators. ADHERE: randomized controlled trial comparing renal function in de novo kidney transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus plus mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transpl Int* 2017;30(1):83-95
- Schrem H, Focken M, Gunson B, Reichert B, Mirza D, Kreipe H H, Neil D, Kaltenborn A, Goldis A, Krauth C, Roberts K, Becker T, Klempnauer J, Neuberger J The new liver allocation score for transplantation is validated and improved transplant survival benefit in Germany but not in the United Kingdom. *Liver Transpl* 2016;22(6):743-756
- Schrem H, Klusmann A, Focken M, Emmanouilidis N, Oldhafer F, Klempnauer J, Kaltenborn A Post-Operative Hemorrhage After Liver Transplantation: Risk Factors and Long-Term Outcome. *Ann Transplant* 2016;21:46-55
- Schrem H, Schneider V, Kurok M, Goldis A, Dreier M, Kaltenborn A, Gwinner W, Barthold M, Liebeneiner J, Winny M, Klempnauer J, Kleine M Independent Pre-Transplant Recipient Cancer Risk Factors after Kidney Transplantation and the Utility of G-Chart Analysis for Clinical Process Control. *PLoS One* 2016;11(7):e0158732
- Siddharta A, Pfaender S, Malassa A, Doerbeck J, Anggakusuma, Engelmann M, Nugraha B, Steinmann J, Todt D, Vondran F W, Mateu-Gelabert P, Goffinet C, Steinmann E Inactivation of HCV and HIV by microwave: a novel approach for prevention of virus transmission among people who inject drugs. *Sci Rep* 2016;6:36619
- Sommerer C, Budde K, Zeier M, Wüthrich R P, Reinke P, Eisenberger U, Mühlfeld A, Arns W, Stahl R, Heller K, Wolters H H, Suwelack B, Klehr H U, Hauser I A, Stangl M, Nadalin S, Dürr M, Porstner M, May C, Wimmer P, Witzke O, Lehner F Early conversion from cyclosporine to everolimus following living-donor kidney transplantation: outcomes at 5 years posttransplant in the randomized ZEUS trial. *Clin Nephrol* 2016;85(4):215-225
- Sterneck M, Kaiser G M, Heyne N, Richter N, Rauchfuss F, Pascher A, Schemmer P, Fischer L, Klein C G, Nadalin S, Lehner F, Settmacher U, Gotthardt D, Loss M, Ladenburger S, Wimmer P, Dworak M, Schlitt H J Long-term follow-up of five yr shows superior renal function with everolimus plus early calcineurin inhibitor withdrawal in the PROTECT randomized liver transplantation study. *Clin Transplant* 2016;30(6):741-748
- Vieyres G, Welsch K, Gerold G, Gentsch J, Kahl S, Vondran F W, Kaderali L, Pietschmann T ABHD5/CGI-58, the Chanarin-Dorfman Syndrome Protein, Mobilises Lipid Stores for Hepatitis C Virus Production. *PLoS Pathog* 2016;12(4):e1005568
- Wang L, Balzer M S, Rong S, Menne J, von Vietinghoff S, Dong L, Gueler F, Jang M S, Xu G, Timrott K, Tkachuk S, Hiss M, Haller H, Shushakova N Protein kinase C alpha inhibition prevents peritoneal damage in a mouse model of chronic peritoneal exposure to high-glucose dialysate. *Kidney Int* 2016;89(6):1253-1267
- Winny M, Grethe L, Maegel L, Jonigk D, Lippmann T, Klempnauer J, Poehnert D Impairment of the Peritoneal Surface as a Decisive Factor for Intestinal Adhesions in Intraperitoneal Onlay Mesh Surgery - Introducing a New Rat Model. *Int J Med Sci* 2016;13(2):108-112
- Winny M, Maegel L, Grethe L, Lippmann T, Jonigk D, Schrem H, Kaltenborn A, Klempnauer J, Poehnert D Adhesion Prevention Efficacy

of Composite Meshes Parietex(R), Proceed(R) and 4DryField(R) PH Covered Polypropylene Meshes in an IPOM Rat Model. *Int J Med Sci* 2016;13(12):936-941

Winy M, Maegel L, Grethe L V, Jonigk D, Borchert P, Kaltenborn A, Schrem H, Klempnauer J, Poehnert D Treatment of de-peritonealized intestine with 4DryField(R) PH prevents adhesions between non-resorbable intra-peritoneal hernia mesh and bowel. *Am J Transl Res* 2016;8(12):5706-5714

Übersichtsarbeiten

Oldhafer F, Bock M, Falk C S, Vondran F W Immunological aspects of liver cell transplantation. *World J Transplant* 2016;6(1):42-53

Abstracts

2016 wurden 25 Abstracts publiziert.

Promotionen

Beetz, Oliver (Dr. med.): Der Einfluss natürlicher Killerzellen in der akuten Abstoßung solider Organe am Beispiel eines heterotopen Herztransplantationsmodells in der Ratte.

Buermann, Anna (Dr. rer. nat. M.Sc. Biomedicine): Immunomodulation by targeting inhibitory receptorligand interactions in vitro studies and characterisation of PD-L1 transgenic pigs.

Kaltenborn, Alexander (Dr. med.): Langzeitergebnisse der Lebertransplantation als Ultima Ratio bei schwerstem Lebertrauma.

Riemer, Marc (Dr. med.): Explanted diseased livers a possible source of metabolic competent primary human hepatocytes = Explantierte erkrankte Lebern als mögliche Quelle für die Isolierung von funktionellen primären humanen Hepatozyten.

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

■ Direktor: Prof. Dr. Alexander Kapp

Tel.: 0511/532-7654 • E-Mail: derma@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/dermatologie.html

■ Keywords: Dermatologie, Allergologie, 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

Prospektive, randomisierte Multizenter-Studie zu Effekten einer ambulanten Schulung bei Erwachsenen mit Neurodermitis

Bei der Neurodermitis handelt es sich um eine auch im Erwachsenenalter häufige, chronische, auf erbliche Veranlagung und verschiedene Auslösefaktoren zurückzuführende Krankheit. Bei einer Prävalenz von 10 bis 15% an Neurodermitis erkrankten Kindern und 1,5 bis 3% erkrankten Erwachsenen in Deutschland muss mit insgesamt ca. 3 Millionen Betroffenen gerechnet werden. Ein breites Spektrum medizinischer Maßnahmen bietet zwar keine nachhaltige Heilung, kann aber deutlich zur Linderung der Symptome beitragen. Dennoch ist die ambulante Versorgungssituation dieser Patienten aktuell noch unzureichend. Tatsächlich zeigt sich eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Erkrankung.

Ziel des in Hannover koordinierten Forschungsvorhabens war die Evaluation und Prüfung der Evidenz einer ambulanten Schulung von erwachsenen Patienten mit Neurodermitis nach manualisiertem Konzept. Im Rahmen einer nationalen, prospektiven, multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie (Wartekontrollgruppen-Design) wurden die Effekte einer Schulung für diese Patientengruppe standardisiert erhoben. Das Schulungsprogramm und dessen Inhalte wurden in zwei interdisziplinär besetzten Konsensuskonferenzen durch die Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung für Erwachsene (ARNE), orientiert an dem etablierten Konzept der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung (AGNES) e. V. für Eltern an Neurodermitis erkrankter Kinder (0-7 Jahre), Kinder (8-12) und Jugendliche (13-18) und dem Schulungskonzept der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP), erarbeitet und manualisiert. Die ARNE setzt sich aus Experten auf folgenden Gebieten zusammen: Dermatologie, Psychotherapeutische Medizin, Psychologie, Pädagogik, Medizinische Soziologie, Ernährung, Versorgungsforschung und Medizinökonomie. Das im Rahmen dieses Forschungsprojektes entwickelte und evaluierte Schulungsprogramm umfasst die Themenschwerpunkte „Dermatologie“, „Psychologie“ und „Ernährung“.

Als Einschlusskriterium für die Studie war eine mittelschwere bis schwere Neurodermitis definiert. Patienten mit einer schweren Persönlichkeitsstörung sowie Psychose wurden von der Studie ausgeschlossen. Ebenso waren Ausschlusskriterien dieser Studie die Teilnahme an vorherigen Neurodermitis-Schulungsprogrammen, die ausschließliche Manifestation eines atopischen Handekzems und eine schwere Begleiterkrankung, wenn sie für die Betroffene / den Betroffenen aufgrund ihrer / seiner eigenen Einschätzung hinsichtlich der Beeinträchtigung der Lebensqualität im Vordergrund stand. Nach erfolgter Einwilligung und Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten durch ein unabhängiges Zentrum entweder in die Schulungsgruppe oder in eine Wartekontrollgruppe randomisiert. Den Patienten der Wartekontrollgruppe wurde nach Abschluss sämtlicher Erhebungen im Rahmen der Studie (d. h., nach Abschluss der 1-Jahreskatamnese, s. u.) eine Schulungsteilnahme angeboten.

In bundesweit 15 Studienzentren wurden die in die Schulungsgruppe randomisierten Patienten ambulant in Kleingruppen durch ein interdisziplinäres Schulungsteam (Dermatologen/innen, Ernährungsfachkräfte, Psychologen/innen bzw. Pädagogen/innen oder Ärzte/innen für psychotherapeutische Medizin) zu krankheitsrelevanten Themen geschult. Lerntheoretische Überlegungen bevorzugten das Modell des verteilten Lernens. Die Schulung umfasste daher 12x60 Minuten.

Neben der Wissensvermittlung zu Krankheitsthemen wie Ätiologie der Neurodermitis, Pathophysiologie und Triggerfaktoren umfasste das Schulungsprogramm zu mehr als 40% psychologische Inhalte mit verhaltenstherapeutischen Elementen. Thema und Inhalt der entsprechenden Schulungseinheiten waren u. a. Übungen zur Reduktion von Juckreiz, Strategien zur Stressbewältigung, praktisches strukturiertes Problemlösen und Verhaltenstrainings zur Selbstsicherheit und Kommunikation. Weiterhin wurde interaktiv handlungsrelevantes Wissen zur Ernährung und Diagnostik, zur Vielfalt an leitliniengerechten Behandlungsoptionen und schließlich auch zu sozialmedizinischen Aspekten erarbeitet und vermittelt.

Durch die Teilnahme an der Schulung sollten einerseits eine Verringerung der mit der Erkrankung verbundenen negativen Kognitionen, eine Förderung der adäquaten Bewältigung somatischer und psychosozialer Aspekte der Neurodermitis durch den Aufbau von Selbstmanagementfertigkeiten ("Patient Empowerment") und die frühzeitigere Betonung positiver eigener und sozialer Ressourcen erreicht werden. Außerdem sollte eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Steigerung der Therapiemotivation - im Sinne der Umsetzung von Behandlungserfordernissen - erreicht werden. Andererseits hatte die Schulungsmaßnahme auch eine langfristige Besserung der Hauterkrankung zum Ziel und damit eine Reduktion von stationären Maßnahmen und der Inanspruchnahme ineffektiver und ungesicherter Therapiemaßnahmen sowie eine Verminderung von (psychosozialen) Folgekosten, wie z. B. Folgekosten von falscher Berufswahl.

Vor und ein Jahr nach der Schulung (gleiche Messzeitpunkte für die Schulungs- und Wartekontrollgruppe) wurden Erhebungsinstrumente (u. a. zu Juckreizkognitionen, Krankheitsbewältigung, zur Krankheitssschwere, Lebensqualität) in Form von Frage- und Untersuchungsbögen eingesetzt. Hierbei wurden möglichst international und national bereits validierte Verfahren eingesetzt.

Im Folgenden werden die primären Studienziele sowie die hierfür gewählten, relevanten Erhebungsinstrumente im Detail erläutert.

1. „Die Schulungsmaßnahme führt zu einer stärkeren, statistisch signifikanten Verbesserung der katastrophisierenden Juckreiz-Kognitionen (Coping) bei der Schulungsgruppe gegenüber der Wartekontrollgruppe.“
Die Dokumentation der Juckreiz-Kognitionen vor im Verlauf und nach der Schulung erfolgte anhand des „Juckreiz-Kognitions-Fragebogens“ („JKF“), welcher juckreiztypische Kognitionen erfasst.
2. „Die Schulungsmaßnahme führt zu einer stärkeren, statistisch signifikanten Verringerung der sozialen Ängste bei der Schulungsgruppe gegenüber der Wartekontrollgruppe.“
Zur Erfassung sozialer Ängste wurde das hautspezifische und validierte Copinginstrument „Marburger Hautfragebogen“ eingesetzt.

3. „Die Schulungsmaßnahme führt zu einer stärkeren, statistisch signifikanten Verbesserung der subjektiv wahrgenommenen Symptome bei der Schulungsgruppe gegenüber der Wartekontrollgruppe.“

Zur Erhebung des Effekts der Schulung auf die Lebensqualität wird allen voran der Fragebogen „Skinindex-29“ (u. a. Skala „Burden by symptoms“) eingesetzt, welcher auch in der deutschen Fassung für Patienten mit Neurodermitis validiert wurde und insbesondere auf die subjektiven Krankheitssymptome fokussiert.

4. „Die Schulungsmaßnahme führt zu einer stärkeren, statistisch signifikanten Verbesserung des ärztlicherseits erfassten Schweregrades bei der Schulungsgruppe gegenüber der Wartekontrollgruppe.“

Das Studienziel der Verbesserung des Hautzustandes wurde anhand des Messinstruments „Scoring of atopic dermatitis“ („SCORAD index“) gemessen.

Neben einer Reihe an sekundären Zielparametern war u. a. die subjektive Krankheitsschwere als sekundärer Endpunkt definiert. Anhand des „Patient-oriented SCORAD“ („PO-SCORAD“) erfolgte die subjektive Beurteilung der Krankheitsschwere durch die Patienten.

Die statistische Datenauswertung erfolgte mittels „Intention-to-treat“-Analyse.

Insgesamt wurden bundesweit 315 Patienten randomisiert. Ein Jahr nach der Schulung ließ sich hinsichtlich der primären Endpunkte in der Schulungsgruppe (n=168) im Vergleich zur Wartekontrollgruppe (n=147) eine signifikant stärkere Verbesserung sowohl des Coping hinsichtlich Juckreiz (P<0.001) (Abbildung 1A) als auch eine (nicht-signifikante) Verminderung sozialer Ängste beobachten (Abbildung 1B).

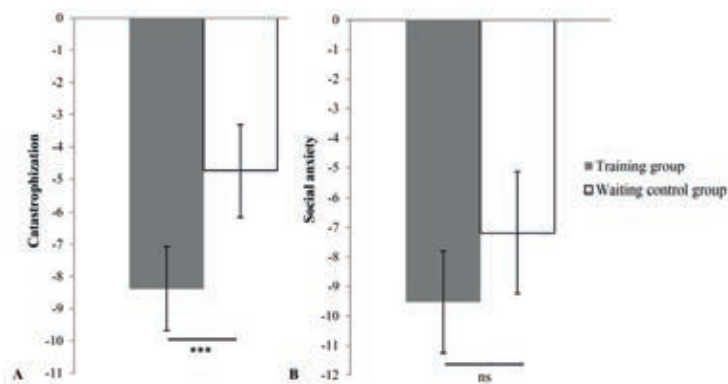


Abb. 1: A. Verminderung der katastrophisierenden Juckreiz-Kognitionen [Juckreiz-Kognitions-Fragebogen]. ***P>.001 (95% CI)
B. Reduktion „sozialer Ängste“ [Marburger Hautfragebogen], ns (95% CI).

Darüber hinaus konnte durch die Schulungsmaßnahme ein Jahr nach der Schulung eine signifikant stärkere Verbesserung der Lebensqualität in der Schulungsgruppe erreicht werden (P<0.001) (Abbildung 2).

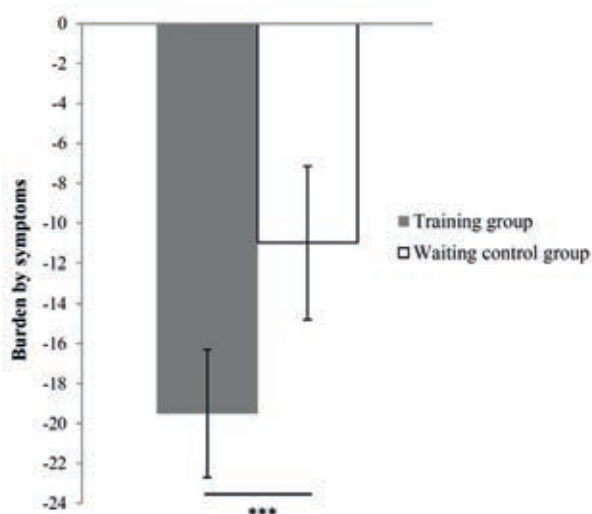


Abb. 2: Verminderung der subjektiven Krankheitsbelastung [Skindex-29 Fragebogen]. *** $P < .001$ (95% CI)

Trotz der Chronizität der Erkrankung war in der Schulungsgruppe sowohl ärztlicherseits ($P < 0.001$) (Abbildung 3 A, B) als auch durch die Patienten selbst (Abbildung 3C) eine signifikant stärkere Verbesserung des Hautzustandes festzustellen als in der Wartekontrollgruppe.

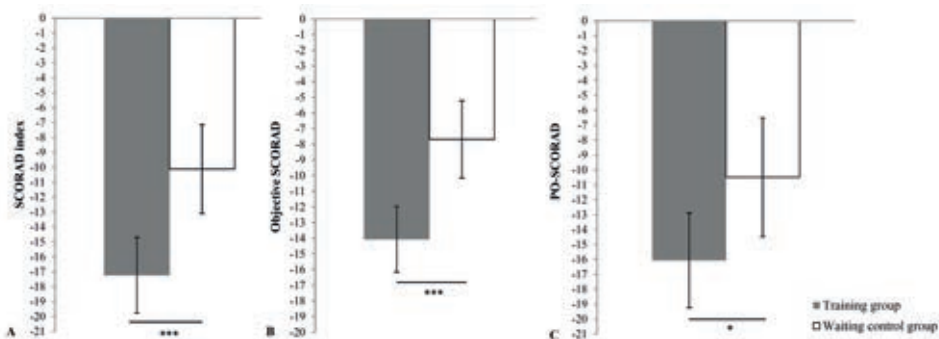


Abb. 3: Reduktion der Krankheitsschwere: A, B. Ergebnisse des ärztlicherseits erfassten Schweregrades [SCORAD Index und objektiver SCORAD]. C. Beurteilung der Krankheitsschwere durch die Patienten [Patient-oriented SCORAD]. * $P < .05$ und *** $P < .001$

In dieser ersten randomisierten, kontrollierten Multizenterstudie zur Schulung erwachsener Patienten mit Neurodermitis konnten somit signifikante, nachhaltig positive Effekte einer „Kurzzeit-Intervention“ in Form einer interdisziplinären Schulung auf psychosoziale Faktoren, die Lebensqualität und auch auf die Schwere der Neurodermitis erzielt werden. Ein relevantes Ziel des ARNE-Schulungsprogramms war das „Empowerment“ der Erkrankten. In Anbetracht der positiven Effekte auf psychologische und Lebensqualitätsparameter, aber insbesondere auch auf den Hautzustand, besteht die Hypothese, dass durch die interdisziplinäre Schulung unter Berücksichtigung aller relevanten Krankheitsaspekte, einschließlich der Kenntnis von Behandlungsstrategien, deren Wirkweise sowie Nebenwirkungsprofil, eine höhere Adhärenz hinsichtlich evidenzbasierter Therapiemethoden erreicht werden konnte.

Ausgehend von diesen Forschungsergebnissen soll zukünftig ein bundesweites Netzwerk aus ambulanten Schulungszentren zur wohnortnahen Versorgung erwachsener Patienten mit Neurodermitis implementiert werden.

Diese Arbeit wurde am 5.1.2017 akzeptiert für eine internationale Veröffentlichung im Journal of Allergy and Clinical Immunology.

■ Projektleitung: Heratizadeh, Annice (Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der MHH; Kooperationspartner: Gieler, Uwe (Prof. Dr. med.), Kupfer, Jörg (PD Dr. med.), Justus Liebig Universität Gießen; Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Wirtschaft.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Die Beeinflussung der epidermalen Barrierefunktion und Immunreaktionen in der Haut durch Histamin

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG Gu434/6-1 und 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; Kwok, William (PhD), Benaroya Research Institute, Seattle, USA; 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)

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

Neoadjuvant 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: Randomisierte, unverblindete, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie bei zuvor unbehandelten Patienten mit Melanom im Stadium IIIc, nicht resezierbar, oder Stadium IV mit V600E-BRAF-Mutation, die mit RO5185426 oder Dacarbazin behandelt werden.

■ 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: A phase III randomized, open-label study comparing GSK 2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (stage III) or metastatic (stage IV) melanoma

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A single arm, open-label, phase II, multicentre study, to assess the safety of vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BCC)

■ 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

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

Eine placebokontrollierte, doppelblinde Studie der Phase III zu Vemurafenib plus GDC-0973 bei bisher unbehandelten Patienten mit inoperablen, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem BRAF-V600-Mutationen-positiven Melanom

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Keynote 2: Randomisierte Phase-II-Studie zu MK-3475 im Vergleich zu einer Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom

■ 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: A Phase III randomized, 3-arm, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 and LGX818 monotherapy compared with vemurafenib in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma.

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

MELANIE (nicht-interventionelle Studie)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

GSK COMBI BRAIN: A Phase II, open-label, multicentre study of Dabrafenib plus Trametinib in subjects with BRAF mutation-positive melanoma that has metastasized to the brain

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

ADOREG Registerstudie

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A Phase 2, Multicenter, Open-label, Single-arm Trial to Evaluate the Correlation Between Objective Response Rate and Baseline Intratumoral CD8+ Cell Density in Subjects With Unresected Stage IIIB to IV/M1c Melanoma Treated with Talimogene Laherparepvec

■ 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: A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of MSB0010718C in subjects with Merkel cell carcinoma

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Combi-R Studie

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A phase Ib/II, multicenter, open label, study of LEE011 in combination with MEK162 in adult patients with NRAS mutant melanoma

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Multizentrische, offene Studie der Phase 1b/3 mit Talimogene Laherparepvec in Kombination mit Pembrolizumab (MK-3475) zur Behandlung des nicht resezierten Melanoms im Stadium IIIB bis IVM1c (MASTERKEY-265)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) combined with Ipilimumab followed by Nivolumab monotherapy as first-line therapy of subjects with histologically confirmed Stage III (unresectable) or Stage IV Melanoma (Protokoll-Nr. CA209401)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma (Protocol-Code: ImmunoCobiVem_2015)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epcadostat or Placebo in Subjects with Unresectable or Metastatic Melanoma (Keynote-252 / ECHO- 301) (Protocol-Code: INCB24360-301/MK3475-252/Keynote252)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A Phase III, open-label, randomized, controlled multi-center study of the efficacy of L191L2/L19TNF neoadjuvant intratumoral treatment followed by surgery versus surgery alone in clinical stage IIIB and IIIC melanoma patients (Protocol-Code: PH-L191L2TNF-02/15)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A Phase 2 Study of REGN2810, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1 (PD-1), in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (Protocol-Code: R2810-0NC-1540)

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf; 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

Computergestützte Bildanalyse des "Lining up"-Phänomens von T-Lymphozyten in der Mycosis fungoides

■ Projektleitung: Schacht, Vivien (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Feuerhake, Friedrich (Prof. Dr. med.), Institut für Pathologie, MHH; Förderung: HBRS/MHH

Effects of the mTOR-inhibitor Sirolimus on human keratinocytes 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

An open label, multicenter, extension study to evaluate the long-term safety of QGE031 240 mg s.c. given every 4 weeks for 52 weeks in Chronic Spontaneous Urticaria patients who completed study CQGE031C2201 (CQGE031C2201E1)

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Nationales Register Atopische Dermatitis im Erwachsenenalter (TREATeczema / TREATgermany)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Weidinger, Stefan (Prof. Dr. med.), Kiel; Schmitt, Jochen (Prof. Dr. med.), Dresden; Kooperationspartner: Schmitt, Jochen (Prof. Dr. med.), Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, 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

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

An open-label study of Dupilumab in patients with atopic Dermatitis who participated in previous Dupilumab clinical Trials (OLE)

■ 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 (MedImmune)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A phase 2a, randomized, double-blinded, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of MEDI9929 in adult subjects with moderate-to-severe atopic Dermatitis (MEDI9929)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Durchführung von In-vitro-Experimenten an der humanen Keratinozytenzelllinie HaCaT

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

In vitro Investigation on the functional effects of the H4 receptor blocker ZPL-389

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A 24-week multicenter, randomized, open-label, parallel-group study comparing the efficacy and safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with moderate-to-severe Plaque Psoriasis who are naive to systemic Treatment (RHBZ)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

An open-label, prospective, non-randomized, multicenter study to evaluate clear Skin effect on health related Quality of life outcomes at 16 and 52 weeks in patients with moderate to severe Plaque Psoriasis treated Secukinumab 300 mg s.c. with or without previous exposure to systemic therapy (PROSE)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Klinische Studie bei atopischer Dermatitis (NOCOMPOUND)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM); Förderung: Wirtschaft

Klinische Studie CNT07160ASH1001 bei atopischer Dermatitis (JAS-CNT0-Studie)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM); Förderung: Wirtschaft

Originalpublikationen

Bousquet J, Hellings P W, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, Bergmann K C, Bewick M, Bindsev-Jensen C, Bosnic-Anticevitch S, Bucca C, Caimmi D P, Camargos P A, Canonica G W, Casale T, Chavannes N H, Cruz A A, De Carlo G, Dahl R, Demoly P, Devillier P, Fonseca J, Fokkens W J, Guldemand N A, Haahtela T, Illario M, Just J, Keil T, Klimek L, Kuna P, Larenas-Linnemann D, Morais-Almeida M, Mullol J, Murray R, Naclerio R, O'Hehir R E, Papadopoulos N G, Pawankar R, Potter P, Ryan D, Samolinski B, Schunemann H J, Sheikh A, Simons F E, Stellato C, Todo-Bom A, Tomazic P V, Valiulis A, Valovirta E, Ventura M T, Wickman M, Young I, Yorgancioglu A, Zuberbier T, Aberer W, Akdis C A, Akdis M, Annesi-Maesano I, Ankri J, Ansotegui I J, Anto J M, Arnavielhe S, Asarnoj A, Arshad H, Avolio F, Baiardini I, Barbara C, Barbagallo M, Bateman E D, Beghe B, Bel E H, Bennoor K S, Benson M, Bialoszewski A Z,

Bieber T, Bjermer L, Blain H, Blasi F, Boner A L, Bonini M, Bonini S, Bosse I, Bouchard J, Boulet L P, Bourret R, Bousquet P J, Braidó F, Briggs A H, Brightling C E, Brozek J, Buhl R, Bunu C, Burte E, Bush A, Caballero-Fonseca F, Calderon M A, Camuzat T, Cardona V, Carreiro-Martins P, Carriazo A M, Carlsen K H, Carr W, Cepeda Sarabia A M, Cesari M, Chatzi L, Chiron R, Chivato T, Chkhartishvili E, Chuchalin A G, Chung K F, Ciprandi G, de Sousa J C, Cox L, Crooks G, Custovic A, Dahlen S E, Darsow U, Dedeu T, Deleanu D, Denburg J A, De Vries G, Didier A, Dinh-Xuan A T, Dokic D, Douagui H, Dray G, Dubakiene R, Durham S R, Du Toit G, Dykewicz M S, Eklund P, El-Gamal Y, Ellers E, Emuzyte R, Farrell J, Fink Wagner A, Fiocchi A, Fletcher M, Forastiere F, Gaga M, Gamkrelidze A, Gemiciglu B, Gereda J E, van Wick R G, Gonzalez Diaz S, Grisle I, Grouse L, Gutter Z, Guzman M A, Hellquist-Dahl B, Heinrich J,

- Horak F, Hourihane J O, Humbert M, Hyland M, Iaccarino G, Jares E J, Jeandel C, Johnston S L, Joos G, Jonquet O, Jung K S, Jutel M, Kaidashev I, Khaïtov M, Kalaycı O, Kalyoncu A F, Kardas P, Keith P K, Kerkhof M, Kerstjens H A, Khaltaev N, Kogevinas M, Kolek V, Koppelman G H, Kowalski M L, Kuitunen M, Kull I, Kvedariene V, Lambrecht B, Lau S, Laune D, Le L T, Lieberman P, Lipworth B, Li J, Lodrup Carlsen K C, Louis R, Lupinek C, MacNee W, Magar Y, Magnan A, Mahboub B, Maier D, Majer I, Malva J, Manning P, De Manuel Keenoy E, Marshall G D, Masjedi M R, Mathieu-Dupas E, Maurer M, Mavale-Manuel S, Melen E, Melo-Gomes E, Meltzer E O, Mercier J, Merk H, Miculinic N, Mihaltan F, Milenkovic B, Millot-Keurinck J, Mohammad Y, Momas I, Mosges R, Muraro A, Namazova-Baranova L, Nadif R, Neffen H, Nekam K, Nieto A, Niggemann B, Nogueira-Silva L, Nogues M, Nyembue T D, Ohta K, Okamoto Y, Okubo K, Olive-Elias M, Ouedraogo S, Paggiaro P, Pali-Scholl I, Palkonen S, Panzner P, Papi A, Park H S, Passalacqua G, Pedersen S, Pereira A M, Pfaar O, Picard R, Pigearias B, Pin I, Plavec D, Pohl W, Popov T A, Portejoie F, Postma D, Poulsen L K, Price D, Rabe K F, Raciborski F, Roberts G, Robalo-Cordeiro C, Rodenas F, Rodriguez-Manas L, Rolland C, Roman Rodriguez M, Romano A, Rosado-Pinto J, Rosario N, Rottem M, Sanchez-Borges M, Sastre-Dominguez J, Scadding G K, Scichilone N, Schmid-Grendelmeier P, Serrano E, Shields M, Siroux V, Sisul J C, Skrindo I, Smit H A, Sole D, Sooronbaev T, Spranger O, Stelmach R, Sterk P J, Strandberg T, Sunyer J, Thijs C, Triggiani M, Valenta R, Valero A, van Eerd M, van Ganse E, van Hague M, Vandenplas O, Varona L L, Vellas B, Vezzani G, Vazankari T, Viegi G, Vontetsianos T, Wagenmann M, Walker S, Wang D Y, Wahn U, Werfel T, Whalley B, Williams D M, Williams S, Wilson N, Wright J, Yawn B P, Yiallourous P K, Yusuf O M, Zaidi A, Zar H J, Zernotti M E, Zhang L, Zhong N, Zidarn M ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy* 2016;6:47
- DeTemple V, Satzger I, Walter A, Schaper K, Gutzmer R Effects of mammalian target of rapamycin inhibitors on cytokine production and differentiation in keratinocytes. *Exp Dermatol* 2016;25(10):775-782
- Duan S, Wanke K, Wawrzyniak P, Meng Y, Kast J I, Rückert B, Rebane A, Xian M, Bindslev-Jensen C, Broesby-Olsen S, Raap U, Werfel T, Akdis M, Zhang L, Akdis C A Platelet-activating factor decreases skin keratinocyte tight junction barrier integrity. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(6):1725-1728.e3
- Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis K D, Combe-male P, Herd R M, Kaatz M, Loquai C, Stratigos A J, Schulze H J, Plummer R, Gogov S, Pallaud C, Yi T, Mone M, Chang A L, Cornélis F, Kudchadkar R, Trefzer U, Lear J T, Sellami D, Migden M R The 12-month analysis from Basal Cell Carcinoma Outcomes with LDE225 Treatment (BOLT): A phase II, randomized, double-blind study of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(1):113-125.e5
- Eigentler T K, Gutzmer R, Hauschild A, Heinzerling L, Schadendorf D, Nashan D, Hölzle E, Kiecker F, Becker J, Sunderkötter C, Moll I, Richtig E, Pönitzsch I, Pehamberger H, Kaufmann R, Pföhler C, Vogt T, Berking C, Praxmarer M, Garbe C, Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Adjuvant treatment with pegylated interferon alpha-2a versus low-dose interferon alpha-2a in patients with high-risk melanoma: a randomized phase III DeCOG trial. *Ann Oncol* 2016;27(8):1625-1632
- Engmann J, Rüdric U, Behrens G, Papakonstantinou E, Gehring M, Kapp A, Raap U Increased Activity and Apoptosis of Eosinophils in Blister Fluids, Skin and Peripheral Blood of Patients with Bullous Pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 2016;DOI: 10.2340/00015555-2581
- Fölster-Holst R, Papakonstantinou E, Rüdric U, Buchner M, Pite H, Gehring M, Kapp A, Weidinger S, Raap U Childhood atopic dermatitis-Brain-derived neurotrophic factor correlates with serum eosinophil cationic protein and disease severity. *Allergy* 2016;71(7):1062-1065
- Frick M, Fischer J, Helbling A, Ruëff F, Wieczorek D, Ollert M, Pfützner W, Müller S, Huss-Marp J, Dorn B, Biedermann T, Lidholm J, Ruecker G, Bantleon F, Miede M, Spillner E, Jakob T Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(6):1663-1671.e9
- Gutzmer R, Christiansen H Reduziertes Rezidivrisiko im Bestrahlungsareal durch adjuvante Strahlentherapie bei lymphogen metastasierten malignen Melanomen mit hohem regionärem Rezidivrisiko. *Strahlenther Onkol* 2016;192(3):190-192
- Gutzmer R, Rivoltini L, Levchenko E, Testori A, Utikal J, Ascierto P A, Demidov L, Grob J J, Ridolfi R, Schadendorf D, Queirolo P, Santoro A, Loquai C, Dreno B, Hauschild A, Schultz E, Lesimple T P, Vanhoutte N, Salaun B, Gillet M, Jarnjak S, De Sousa Alves P M, Louahed J, Brichard V G, Lehmann F F Safety and immunogenicity of the PRAME cancer immunotherapeutic in metastatic melanoma: results of a phase I dose escalation study. *ESMO Open* 2016;1(4):e000068
- Hesse K, Satzger I, Schacht V, Köther B, Hillen U, Klode J, Schaper K, Gutzmer R Characterisation of Prognosis and Invasion of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma by Podoplanin and E-Cadherin Expression. *Dermatology* 2016;232(5):558-565
- Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger S M, Zimmer L, Ugurel S, Schmidgen M I, Gutzmer R, Utikal J S, Göppner D, Hassel J C, Meier F, Tietze J K, Thomas I, Weishaupt C, Leverkus M, Wahl R, Dietrich U, Garbe C, Kirchberger M C, Eigentler T, Berking C, Gesierich A, Krackhardt A M, Schadendorf D, Schuler G, Dummer R, Heinzerling L M Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:190-209
- Kaehler K C, Blome C, Forschner A, Gutzmer R, Haalck T, Heinzerling L, Kornek T, Livingstone E, Loquai C, Maul L V, Lang B M, Schadendorf D, Stade B, Terheyden P, Utikal J, Wagner T, Hauschild A, Garbe C, Augustin M Preferences of German melanoma patients for interferon (IFN) alpha-2b toxicities (the DeCOG "GERMELATOX survey") versus melanoma recurrence to quantify patients' relative values for adjuvant therapy. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(46):e5375

Kleiner S, Braunstahl G J, Rüdlich U, Gehring M, Eiz-Vesper B, Luger T A, Steelant B, Seys S F, Kapp A, Böhm M, Hellings P W, Raap U Regulation of melanocortin 1 receptor in allergic rhinitis in vitro and in vivo. *Clin Exp Allergy* 2016;46(8):1066-1074

Mommert S, Kleiner S, Gehring M, Eiz-Vesper B, Stark H, Gutzmer R, Werfel T, Raap U Human basophil chemotaxis and activation are regulated via the histamine H4 receptor. *Allergy* 2016;71(9):1264-1273

Mommert S, Ratz L, Herwig K, Rost M, Gutzmer R, Werfel T Genetic variations within the promotor region of the human histamine H4 receptor gene in psoriasis patients. *Pharmacol Res* 2016;114:121-127

Papakonstantinou E, Prasse A, Schacht V, Kapp A, Raap U Pirfenidone-induced severe phototoxic reaction in a patient with idiopathic lung fibrosis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2016;30(8):1354-1356

Roesner LM, Heratizadeh A, Wieschowski S, Mittermann I, Valenta R, Eiz-Vesper B, Hennig C, Hansen G, Falk CS, Werfel T. alpha-NAC-Specific Autoreactive CD8+ T Cells in Atopic Dermatitis Are of an Effector Memory Type and Secrete IL-4 and IFN-gamma. *J Immunol* 2016;196(8):3245-3252

Roerdink E M, Flokstra-de Blok B M, Blok J L, Schuttelaar M L, Nigemann B, Werfel T, Van der Heide S, Kukler J, Kollen B J, Dubois A E Association of food allergy and atopic dermatitis exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116(4):334-338

Saiag P, Gutzmer R, Ascierto P A, Maio M, Grob J J, Murawa P, Dreno B, Ross M, Weber J, Hauschild A, Rutkowski P, Testori A, Levchenko E, Enk A, Misery L, Vanden Abeele C, Vojtek I, Peeters O, Brichard V G, Therasse P Prospective assessment of a gene signature potentially predictive of clinical benefit in metastatic melanoma patients following MAGE-A3 immunotherapeutic (PREDICT). *Ann Oncol* 2016;27(10):1947-1953

Sarett S M, Werfel T A, Chandra I, Jackson M A, Kavanaugh T E, Hattaway M E, Giorgio T D, Duvall C L Hydrophobic interactions between polymeric carrier and palmitic acid-conjugated siRNA improve PEGylated polyplex stability and enhance in vivo pharmacokinetics and tumor gene silencing. *Biomaterials* 2016;97:122-132

Schaper K, Rossbach K, Köther B, Stark H, Kietzmann M, Werfel T, Gutzmer R Stimulation of the histamine 4 receptor upregulates thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in human and murine keratinocytes. *Pharmacol Res* 2016;113(Pt A):209-215

Schmitt J, Abraham S, Trautmann F, Stephan V, Fölster-Holst R, Homey B, Bieber T, Novak N, Sticherling M, Augustin M, Kleinheinz A, Elsner P, Weidinger S, Werfel T Einsatz und Wirksamkeit von Systemtherapien bei Erwachsenen mit schwerer Neurodermitis: Erste Ergebnisse des deutschen Neurodermitis-Registers TREATgermany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15(1):49-59

Ständer S, Raap U Pruritus : Quo vadis? *Hautarzt* 2016;67(8):594

Treudler R, Franke A, Schmiedeknecht A, Ballmer-Weber B, Worm

M, Werfel T, Jappe U, Biedermann T, Schmitt J, Brehler R, Kleinheinz A, Kleine-Tebbe J, Brüning H, Ruëff F, Ring J, Saloga J, Schäkel K, Holzhauser T, Vieths S, Simon J C BASALIT trial: double-blind placebo-controlled allergen immunotherapy with rBet v 1-FV in birch-related soya allergy. *Allergy* 2016;DOI: 10.1111/all.13112

Treudler R, Franke A, Schmiedeknecht A, Ballmer-Weber B K, Worm M, Werfel T, Jappe U, Biedermann T, Schmitt J, Brehler R, Kleinheinz A, Kleine-Tebbe J, Brüning H, Ruëff F, Ring J, Saloga J, Schäkel K, Holzhauser T, Vieths S, Simon J C Standardization of double blind placebo controlled food challenge with soy within a multicentre trial. *Clin Transl Allergy* 2016;6:39

Wedi B Weihnachten - aus allergologischer Sicht. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(25):1828-1834

Weide B, Martens A, Hassel J C, Berking C, Postow M A, Bisschop K, Simeone E, Mangana J, Schilling B, Di Giacomo A M, Brenner N, Kähler K, Heinzerling L, Gutzmer R, Bender A, Gebhardt C, Romano E, Meier F, Martus P, Maio M, Blank C, Schadendorf D, Dummer R, Ascierto P A, Hossers G, Garbe C, Wolchok J D Baseline Biomarkers for Outcome of Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab. *Clin Cancer Res* 2016;22(22):5487-5496

Westphal G A, Rihs H P, Schaffranek A, Zeiler T, Werfel T, Heratizadeh A, Dickel H, Weisshaar E, Bauer A, Schliemann S, Reich K, Breuer K, Schröder-Kraft C, Worm M, Molin S, Brans R, Schäkel K, Schwantes H, Pföhler C, Szliska C, Kreft B, Löffler H, Bünger J, Brüning T, Geier J, Schnuch A A variant of the CXCL11 gene may influence susceptibility to contact allergy, particularly in polysensitized patients. *Contact Dermatitis* 2016;75(5):303-307

Wieczorek D, Kapp A, Wedi B Omalizumab in Urticaria: One for all? *Allergologie* 2016;39(1):22-28

Zimmer L, Goldinger S M, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, Schmidgen M I, Gutzmer R, Utikal J S, Göppner D, Hassel J C, Meier F, Tietze J K, Forschner A, Weishaupt C, Leverkus M, Wahl R, Dietrich U, Garbe C, Kirchner M C, Eigenthaler T, Berking C, Gesierich A, Krackhardt A M, Schadendorf D, Schuler G, Dummer R, Heinzerling L M Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:210-225

Übersichtsarbeiten

Bieber T, Akdis C, Lauener R, Traidl-Hoffmann C, Schmid-Grendelmeier P, Schäppi G, Allam J P, Apfelbacher C, Augustin M, Beck L, Biedermann T, Braun-Falrländer C, Chew F T, Clavel T, Cramer R, Darsow U, Deleuran M, Dittlein D, Duchna H W, Eichenfeld L, Eyerich K, Frei R, Gelmetti C, Gieler U, Gilles S, Glatz M, Grando K, Green J, Gutermuth J, Guttman-Yassky E, Hanifin J, Hijnen D, Hoetzenecker W, Irvine A, Kalweit A, Katoh N, Knol E, Koren H, Mohrenschrager M, Munch D, Novak N, O'Mahony L, Paller A S, Rhyner C, Roduit C, Schiesser K, Schroder J, Simon D, Simon H U, Sokolowska M, Spuls P, Stalder J F, Straub D, Szalai Z, Taieb A, Takaoka R, Todd G, Todorova A, Vestergaard C, Werfel T, Wollenberg A, Ring J Global Allergy Forum and 3rd Davos Declaration 2015: Atopic dermatitis/Eczema: challenges and opportunities toward

- precision medicine. *Allergy* 2016;71(5):588-592
- Brehler R, Klimek L, Vogelberg C, Werfel T, Pfaar O, Hamelmann E Evidence vs. efficacy in allergen-specific immunotherapy: Considerations using the example of tradable products in Germany. *Allergo J Int* 2016;25:38-43
- Brunner P M, Silverberg J I, Guttman-Yassky E, Paller A S, Kabashima K, Amagai M, Luger T A, Deleuran M, Werfel T, Eyerich K, Stingl G, Councilors of the International Eczema Council. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder. *J Invest Dermatol* 2017;137(1):18-25
- Eigentler T K, Hassel J C, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grünwald V, Kähler K C, Loquai C, Reinmuth N, Steins M, Zimmer L, Sendl A, Gutzmer R Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 2016;45:7-18
- Gutzmer R, Rauschenberg R, Meier F Systemtherapie des inoperabel metastasierten malignen Melanoms. *Hautarzt* 2016;67(7):529-535
- Heratizadeh A Atopic dermatitis: new evidence on the role of allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16(5):458-464
- Heratizadeh A, Werfel T Anti-inflammatory therapies in atopic dermatitis. *Allergy* 2016;71(12):1666-1675
- Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks A W, Calderon M, Canonica W, Cox L, Demoly P, Frew A J, O'Hehir R, Kleine-Tebbe J, Muraro A, Lack G, Larenas D, Levin M, Martin B L, Nelson H, Pawankar R, Pfaar O, van Ree R, Sampson H, Sublett J L, Sugita K, Du Toit G, Werfel T, Gerth van Wijk R, Zhang L, Akdis M, Akdis C A International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(2):358-368
- Kähler K C, Hassel J C, Heinzerling L, Loquai C, Mössner R, Ugurel S, Zimmer L, Gutzmer R, "Cutaneous Side Effects" Committee of the Work Group Dermatological Oncology (ADO). Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14(7):662-681
- Leiter U, Gutzmer R, Alter M, Ulrich C, Lonsdorf A S, Sachse M M, Hillen U Kutanes Plattenepithelkarzinom. *Hautarzt* 2016;67(11):857-866
- Mahler V, Häberle M, Becker D, Dickel H, Diepgen H L, Fartasch M, Hillen U, John S M, Krohn S, Lessmann H, Skudlik C, Weisshaar E, Werfel T, Geier J Auswirkung einer arbeitsbedingten Kontaktallergie gegen Sulfite bei der BK 5101. *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 2016;64(1):6-15
- Papakonstantinou E, Raap U Oral Cavity and Allergy: Meeting the Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Curr Oral Health Rep* 2016;3(4):347-355
- Raap U, Papakonstantinou E, Metz M, Lippert U, Schmelz M Aktuelles zur kutanen Neurobiologie von Pruritus. *Hautarzt* 2016;67(8):595-600
- Roesner L M, Werfel T, Heratizadeh A The adaptive immune system in atopic dermatitis and implications on therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12(7):787-796
- Schaper K, Köther B, Hesse K, Satzger I, Gutzmer R The Pattern and Clinicopathological Correlates of PD-L1 Expression in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Br J Dermatol* 2016;DOI: 10.1111/bjd.14955
- Wedi B Dermatitis update: clinical manifestations, pathogenesis and current therapeutic approaches. *Allergo J Int* 2016;25(7):219-232
- Werfel T Nahrungsmittelallergie im Erwachsenenalter. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016;59(6):737-744
- Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Holst R, Geier U, Heratizadeh A, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott H, Przybilla B, Roecken M, Schlaefer M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, Worm M, Association of Scientific Medical Societies of Germany. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14(1):e1-75
- Werfel T, Allam J P, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, Hoetzenecker W, Knol E, Simon H U, Wollenberg A, Bieber T, Lauener R, Schmid-Grendelmeier P, Traidl-Hoffmann C, Akdis C A Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(2):336-349
- Wieczorek D, Kapp A, Wedi B Aktuelles von der Kontaktallergie - Übersicht und Bewertung. *Allergologie* 2016;39(10):453-466
- Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, Svensson A, Barbarot S, von Kobyletzki L, Taieb A, de Bruin-Weller M, Werfel T, Trzeciak M, Vestergard C, Ring J, Darsow U, European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(5):729-747

Buchbeiträge, Monografien

Wedi B Allergic Contact Dermatitis. In: Mahmoudi M [Hrsg.]: *Allergy and Asthma*. 2nd ed New York: Springer, 2016.

Wedi B Evidenzbasierte und neue Diagnostik sowie Therapie bei Urtikaria und Angioödem. In: Darsow U, Raap U [Hrsg.]: *Allergologie kompakt*. München-Deisenhofen: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, 2016. S. 257-270

Wedi B, Kapp A Urticaria and Angioedema. In: Mahmoudi M [Hrsg.]: *Allergy and Asthma: Practical Diagnosis and Management*. Springer Verlag: New York, 2016. S. 143-165

Werfel T Atopische Dermatitis. In: Darsow U, Raap U [Hrsg.]: *Allergologie kompakt*. München-Deisenhofen: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, 2016. S. 271-284

Abstracts

2016 wurden 15 Abstracts publiziert.

Promotionen

Degen, Annette (Dr. med.): Kutane Nebenwirkungen der kombinierten Therapie mit Sorafenib und pegyliertem Interferon alfa-2b bei metastasiertem Melanom - eine detaillierte Auswertung der Phase II - SoraPeg-Studie der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO).

Hesse, Kristina (Dr. med.): Immunhistochemische Untersuchungen zum Invasionsverhalten kutaner Plattenepithelkarzinome anhand der Markerproteine E-Cadherin und Podoplanin.

Ottmann, Karl Wolfgang (Dr. med.): Detection of mitotic figures in thin melanomas immunohistochemistry does not replace the careful search for mitotic figures in hematoxylin-eosin stain.

Papakonstantinou, Eleni (Dr. med.): Untersuchungen zur Rolle von Brain-derived neurotrophic factor bei der atopischen Dermatitis im Kindesalter.

Stipendien

Papakonstantinou, Eleni (Dr. med.): „Michael Hornstein Memorial Scholarship“ der European Academy of Dermatology (EADV).

Papakonstantinou, Eleni (Dr. med.): Scholarship der European Academy of Allergy and Clinical Immunology für die Arbeit „Childhood atopic dermatitis - Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) correlates with serum ECP, pruritus and disease severity“.

Wohlert, Mareike: Studentenstipendium der European Histamine Research Society für die Arbeit „Modulation of antigen specific T cell proliferation by histamine receptors“.

Wissenschaftspreise

Kopfnagel, Verena (Dr. rer. nat.): Posterpreis der European Society for Dermatological Research (ESDR) für die Arbeit "RNase 7 promotes TLR9 mediated sensing of self-DNA by human keratinocytes and activates an antiviral immune response".

Papakonstantinou, Eleni (Dr. med.): Posterpreis der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) für die Arbeit „Komorbiditäten bei Patienten mit bullösen Pemphigoid“; Preis der European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) für die beste Präsentation der Arbeit „Childhood atopic dermatitis - Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) correlates with serum ECP, pruritus and disease severity“.

Rösner, Lennart (Dr. rer. nat.): Nachwuchsförderpreis der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), gestiftet von Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, für die Arbeit "Alpha-NAC-specific autoreactive CD8+ T cells in atopic dermatitis are of an effector-memory type and secrete IL-4 and IFN-gamma".

Schaper-Gerhardt, Katrin (Dr. med. vet.): Junior Member Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) für die Arbeit „Stimulation des Histamin-4-Rezeptors steigert die poly I:C induzierte TSLP Sekretion in

Keratinozyten“; Posterpreis der European Histamine Research Society (EHRS) für die Präsentation "Impact of histamine on type 2 immune response".

Sikora, Nikolai: Posterpreis der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) für die Arbeit „Risikofaktoren für das Auftreten von Hauttumoren nach Lungentransplantation“.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und international Journals 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 international Journals; Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): DFG-Fachkollegiat; Promotionsgutachter der MHH und anderer Hochschulen; Hauptschriftleiter der Zeitschrift Allergologie; Section-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), Präsident 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 Journals, Habilitationsgutachter Universitätsklinikum Essen und Göttingen, Promotionsgutachter der Charité Berlin, 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“; Arbeitsgruppenleiter der S3-Leitlinie "aktinische Keratose und kutanes Plattenepithelkarzinom", 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 international Journals; Promotionsgutachterin der MHH und der Charite Berlin, Gutachter der Innovativen Medizinischen Forschung (IMF) am Universitätsklinikum Münster und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) sowie der Research Foundation Flanders Belgien (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 Journals; Promotionsgutachterin

der MHH und der Universitätsklinik Freiburg; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Zeitschrift *Lymphologie*; Vorstandsmitglied und Leitlinienbeauftragte der Gesellschaft deutschsprachiger Lymphologen (GDL).

Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.): Ständiges Mitglied im Promotionsausschuss der Sektion II MHH (seit 2009); wissenschaftliche Gutachtertätigkeit für nationale und internationale Journale; Fachgutachterin für Jubiläumsfond Österreichische Nationalbank; Fachgutachterin für Sparkling Science, Programm des österreichischen Bundesministeriums für Wissenschaft, Forschung und Wirtschaft; 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 erweiterten Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI); Leitlinienbeauftragte der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI); Leiterin

Subkommission Allergologie der Kommission Qualitätssicherung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG).

Heratizadeh, Annice (Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und international Journale; Landesqualitätsbeauftragte Niedersachsen der AGNES e.V., Vorstandsmitglied der AGNES e.V.

Mommert, Susanne (Dr. rer. nat.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und international Journale.

Rösner, Lennart (Dr. rer. nat.): Stellvertretendes Mitglied der Forschungskommission der MHH (seit 04-2016); Mitglied der Promotionskommission zum Dr. rer. nat. der MHH (seit 02-2016); Mitglied des Editorial Boards von *Frontiers in Immunology* (Review Editor); wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und international Journale.

Schaper-Gerhardt, Katrin (Dr. med. vet.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und internationale Journale.

Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und internationale Journale. Junior Member bei der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI).

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

■ Keywords: Immundermatologie, Allergologie, Dermatitis, Psoriasis, Autoimmunität

Forschungsprofil

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Forschungsabteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie liegt in der Untersuchung von allergischen Erkrankungen mit Manifestationen an der Haut, von chronisch-entzündlichen Hautkrankheiten und von Autoimmunerkrankungen der Haut. In den Projekten der Forschungsabteilung stehen derzeit Untersuchungen zu Ekzemkrankheiten (atopische Dermatitis, allergisches Kontaktekzem) und zur Psoriasis im Mittelpunkt. Die Forschungsabteilung wurde im April 2008 innerhalb der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der MHH gegründet. Ihre laufenden Projekte sind naturgemäß thematisch mit der Klinik eng vernetzt, sowohl in Bezug auf die grundlagenorientierten Forschungsprojekte 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

Immunregulatorische Funktionen des antimikrobiellen Peptids RNase 7 auf humane plasmazytoide dendritische Zellen

Als antimikrobielle Peptide/Proteine (AMPs) bezeichnet man eine heterogene Gruppe von kleinen, meist stark kationischen Peptiden und Proteinen mit einem breiten antimikrobiellen Spektrum gegen Bakterien, Viren und Pilze, die hauptsächlich von Zellen an Grenzflächen wie Haut und Schleimhaut produziert werden. Bei Verwundung, Infektionen oder Entzündungen beobachtet man einen drastischen Anstieg der lokal produzierten Mengen von AMPs. Aufgrund ihrer Struktur werden von Säugetieren produzierte AMP in verschiedene Familien eingeteilt. Zu den wichtigsten durch humane Keratinozyten produzierte AMPs gehören die humanen β -Defensine 1-3 (hBD-1/-2/-3), die RNasen 5 und 7, das S100 Protein Psoriasin und das Cathelicidin LL-37. In den letzten Jahren stellte sich heraus, dass viele AMPs zusätzlich zu ihrer antimikrobiellen Aktivität auch eine immunregulatorische Funktion besitzen und so ein wichtiges Bindeglied zwischen der angeborenen und der adaptiven Immunabwehr darstellen. Wichtige Beispiele für immunregulatorische Funktionen von durch Keratinozyten produzierten AMPs sind die chemotaktische Wirkung auf unterschiedliche Leukozyten-Subpopulationen, der Einfluss auf die Zytokinproduktion von Lymphozyten, die Beeinflussung der Funktion von Granulozyten sowie wichtige Funktionen bei der Wundheilung. Neuere Studien weisen auf eine weitere, wichtige immunmodulatorische Funktion von AMPs hin: Hier konnte gezeigt werden, dass LL-37, hBD-2 und hBD-3 in der Lage sind, sowohl bakterielle als auch humane DNA zu binden, mit ihr Komplexe zu bilden und über die Aktivierung des Toll-like-Rezeptors 9 (TLR9) eine verstärkte Typ I Interferon Immunantwort humaner plasmazytoider dendritischer Zellen (pDCs) auszulösen.

Das AMP RNase 7 wird in der Haut konstitutiv exprimiert und im Stratum corneum akkumuliert. Die Expression der RNase 7 in Keratinozyten kann durch eine Vielzahl von äußeren Einflüssen induziert werden und ist in Hautläsionen

bei atopischer Dermatitis bzw. Psoriasis deutlich erhöht. Obwohl die RNase 7 zu den wichtigsten durch Keratinozyten produzierten AMPs gehört, wurden bisher keine immunregulatorischen Funktionen für RNase 7 beschrieben. Vor diesem Hintergrund war es Ziel des Projektes mögliche immunregulatorische Funktionen der RNase 7 zu identifizieren. Dabei wurde insbesondere der Einfluss von RNase 7 auf humane pDCs untersucht.

Komplexe aus RNase 7 und humaner DNA induzieren eine starke, TLR9 vermittelte Immunantwort in humanen pDCs

Wir konnten nachweisen, dass RNase 7 schon in niedrigen Konzentrationen humane DNA bindet (Abbildung 1 a). In Versuchen mit humanen pDCs zeigte sich, dass die Stimulation von pDCs mit RNase 7 allein und mit humaner DNA eine starke Produktion von IFN α induziert (Abbildung 1b). Die Induktion von IFN α durch eine alleinige RNase 7-Stimulation ist auf die Bindung freier DNA aus toten Zellen im Zellkultur Überstand zurückzuführen. Dies konnten wir durch einen Abbau freier DNA im Überstand durch DNase nachweisen (Abbildung 1 c). Die Vorinkubation der pDCs mit einem TLR9-Inhibitor (A151) zeigte, dass die Induktion der IFN α -Produktion über die Aktivierung von TLR9 vermittelt wird (Abbildung 1 d). Im Vergleich mit anderen AMPs (LL-37 / hBD2) oder dem als kationisches Kontrollpeptid eingesetztem C3a führte die Stimulation humaner pDCs mit RNase 7 zu einer deutlich stärkeren IFN α -Produktion (Abbildung 1 e).

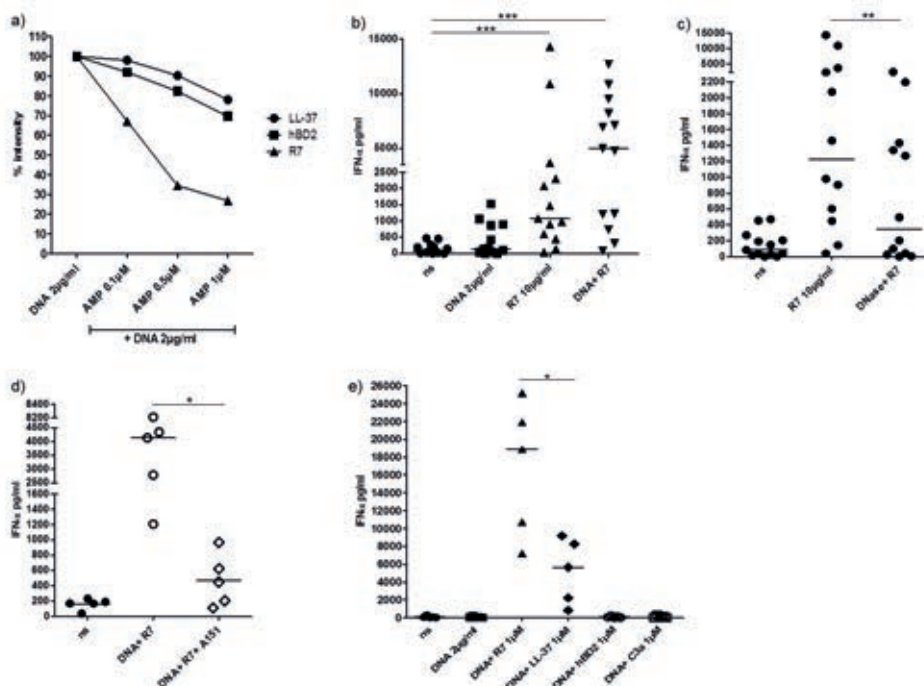


Abb. 1: a) RNase 7, hBD2 und LL-37 wurden in steigender Konzentration mit humaner DNA (2µg/ml) gemischt. Anschließend wurde der Farbstoff PicoGreen® dazu gegeben und die Fluoreszenz gemessen. PicoGreen® interkaliert in doppelsträngiger DNA, dies wird durch die Bindung der AMP verhindert b) Humane pDCs wurden mit RNase 7 (R7) und 2µg/ml humaner DNA für 24 Stunden stimuliert und die Produktion von IFN α im Überstand gemessen. Eine Vorinkubation mit DNase (10µl, 18U/µl) führte zu einer Reduktion der IFN α -Produktion. c) Die Blockade des TLR9 mit dem inhibitorischen TLR9-Liganden ODN A151(1 µM) führte zu einer Reduktion der IFN α -Produktion. b) Humane pDCs wurden mit den AMPs R7, hBD2 und LL-37 oder mit C3a in Kombination mit humaner DNA für 24 Stunden stimuliert und die IFN α -Produktion im Überstand gemessen. Im Vergleich zeigt RNase 7 die stärkste IFN α -Induktion.

RNase 7 beschleunigt und verstärkt die TLR9-vermittelte Aktivierung humaner pDCs.

Um den Einfluss von RNase 7 auf die TLR9-vermittelte Aktivierung humaner pDCs genauer zu untersuchen, wurden pDCs mit FITC markierter CpG-DNA (synthetisch hergestellter TLR9-Ligand) stimuliert und die Aufnahme der CpG-DNA mittels FACS und Fluoreszenzmikroskopie untersucht. Nach nur kurzer Stimulation (5 min) konnte eine deutlich verstärkte Aufnahme der CpG-DNA in Anwesenheit von RNase 7 sowohl mikroskopisch (Abbildung 2 a) als auch im FACS (Abbildung 2 b) detektiert werden. Wurden die pDCs nach der Kurzzeit-Stimulation gewaschen und weiter kultiviert, konnte nach 24 Stunden auch eine deutlich erhöhte IFN α -Produktion bei einer Stimulation mit CpG-DNA und RNase 7 nachgewiesen werden (Abbildung 2c).

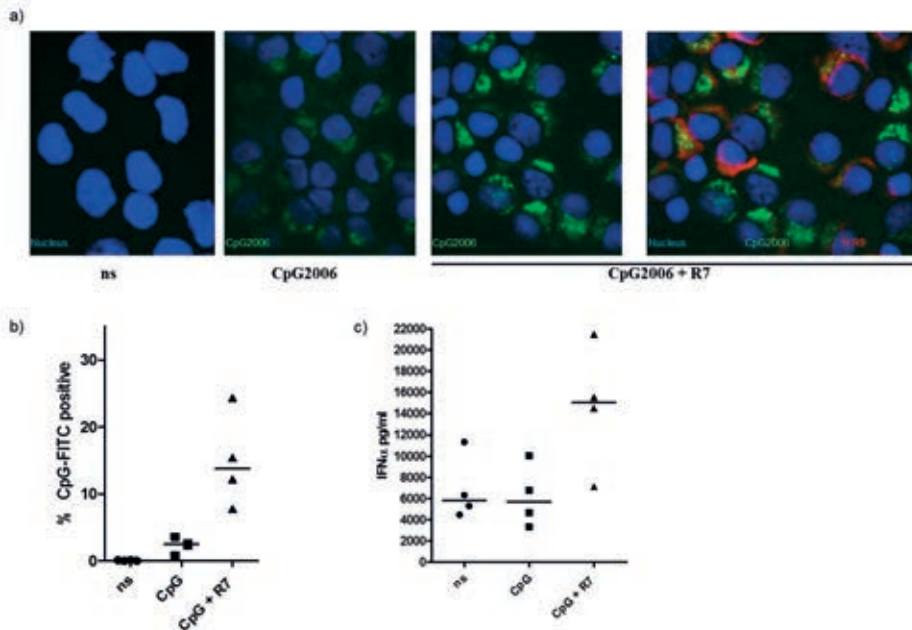


Abb. 2: Humane pDCs wurden mit 10 μ g/ml RNase 7 (R7) und CpG-DNA FITC für 5 Minuten inkubiert, gewaschen und die Aufnahme mikroskopisch (grün=CpG FITC, blau=Nuklei, DAPI) (a) oder im FACS (b) nachgewiesen. (c) Humane pDCs wurden mit 10 μ g/ml RNase 7 (R7) und CpG-DNA für 5 Minuten inkubiert, gewaschen und weitere 24 Stunden inkubiert. Die IFN α -Produktion wurde im Überstand gemessen.

Die über die Aktivierung von TLR9-vermittelte Produktion großer Mengen von Typ-I-Interferonen (insbesondere IFN α) durch pDCs spielen eine wichtige Rolle bei antiviralen Immunantworten. Ziel war es deshalb zu untersuchen, ob die durch RNase 7 und DNA induzierte IFN α -Produktion ausreicht, um eine antivirale Immunantwort zu induzieren. Dafür wurde, in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Sodeik (Institut für Virologie, MHH), die Infektion von Keratinozyten mit Herpes simplex-Viren (HSV-1) etabliert. Wir konnten zeigen, dass eine Vorstimulation von Keratinozyten mit Überständen von RNase 7-stimulierten pDCs eine Infektion mit HSV-1 deutlich verringert (Abbildung 3).

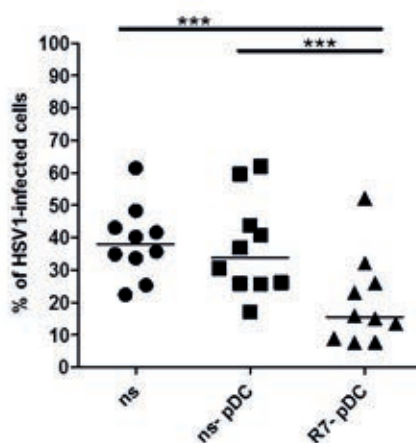


Abb. 3: Humane pDCs wurden mit 10µg/ml RNase 7 (R7) und 2µg/ml humaner DNA für 24 Stunden stimuliert und die Überstände gewonnen. Humane Keratinozyten wurden entweder mit pDC Medium (ns) oder mit den Überständen nicht-stimulierter pDCs (ns-pDC) oder mit Überständen RNase 7 und humaner DNA stimulierter pDCs (R7-pDC) für 48h stimuliert und anschließend mit HSV-1 mit einer Multiplicity of Infection (MOI) 10 für 6 Stunden infiziert. Für die Infektion wurde ein HSV-1 Virus genutzt, welches das Gen für das grün fluoreszierende Protein GFP trägt. Infizierte Zellen können daher durchflusszytometrisch durch die Expression von GFP detektiert werden.

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Kopfnagel, Verena (Dr. rer. nat.), Wagenknecht, Sylvia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.), Buch, Anna (Dr. rer. nat.), Institut für Virologie, MHH; Harder, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel; Kleine, Michael (Dr. rer. nat.), PLANTON GmbH, Kiel; Förderung: BMBF (FKZ: 0315917B, PT-J), LOM

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Die Rolle von GATA3 in humanen primären Keratinozyten für die epidermale Barriere während chronisch entzündlicher Hauterkrankungen

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.); Förderung: Wirtschaft

Autoreaktive T-Lymphozyten bei atopischer Dermatitis

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: 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)

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.), Kupfer, Jörg (PD Dr. med.), Justus-Liebig-Universität Gießen; Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Wirtschaft

Rolle von Anaphylatoxinen bei entzündlichen Hautkrankheiten

■ Projektleitung: Mommert, Susanne (Dr. rer. nat.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM

Einfluss von SOCS3 bei entzündlichen Hautkrankheiten

■ Projektleitung: Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM

T-Zell-vermittelte Reaktion gegen Allergene und mikrobielle Antigene bei der atopischen Dermatitis

■ Projektleitung: Rösner, Lennart (Dr. rer. nat.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM

Communities allied in Infection (COALITION), Teilprojekt 7: Host genetics and immunology of severe herpesvirus infections in atopic dermatitis

■ Projektleitung: Sprecher: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.), Teilprojektleiter: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Kopfnagel, Verena (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Diverse Kliniken und Institute der MHH, Twincore Hannover, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, HZI, Braunschweig; Förderung: Niedersächsisches Vorab/MWK

Weitere Drittmittel-finanzierte klinische Projekte/Studien siehe Forschungsbericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie.

Originalpublikationen

Roesner LM, Heratizadeh A, Wieschowski S, Mittermann I, Valenta R, Eiz-Vesper B, Hennig C, Hansen G, Falk CS, Werfel T. alpha-NAC-Specific Autoreactive CD8+ T Cells in Atopic Dermatitis Are of an Effector Memory Type and Secrete IL-4 and IFN-gamma. J Immunol 2016;196(8):3245-3252

Abstracts

2016 wurden 5 Abstracts publiziert.

Wissenschaftspreis

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 • www.mh-hannover.de/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. 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 die multizentrische, clusterrandomisierte Studie „OptiBIRTH“, um Spontangeburt bei Zustand nach Kaiserschnitt zu erhöhen. Darüber hinaus wird ein europäischer Masterstudiengang für Hebammenwissenschaft angeboten.

In der gynäkologischen Onkologie liegen unsere Schwerpunkte in der Erfassung und Auswertung des therapeutischen Ansprechens von Krebspatientinnen im Rahmen verschiedener klinischer Studien sowie in der Erforschung der molekularen Grundlagen gynäkologischer Tumorerkrankungen. Im Rahmen von Phase I-III Studien werden neue Chemotherapiekombinationen und zielgerichtete Therapien mit Biologicals sowohl in der adjuvanten als auch palliativen Erkrankungssituation überprüft. Über medikamentöse Therapiestudien hinaus werden innovative operative Therapiekonzepte im Rahmen von multizentrischen Studien untersucht. Zum einen wird die Bedeutung des Wächterlymphknotens zur Einschränkung der operativen Radikalität beim Mamma-, Zervix und Vulvakarzinom überprüft. Zum anderen wird in einer nationalen, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten multizentrischen Studie der Nutzen einer radikalen Lymphonodektomie bei radikal operiertem Ovarialkarzinom erforscht. Im Bereich der Diagnostik und Therapie von dysplastischen Veränderungen der Cervix uteri sind zusätzliche Forschungsprojekte etabliert. Prospektiv untersucht wird derzeit die Wertigkeit einer Selbstuntersuchungsmethode zur Diagnostik der HPV-Infektion sowie neue immunzytologische und -histologische Parameter. Einen weiteren Forschungsschwerpunkt stellt die photodynamische Farblasertherapie (PDT) als innovative, nicht-invasive Behandlungsmethode von dysplastischen Zellveränderungen an Portio und Vulva dar. Die Studienzentrale mehrerer internationaler Multicenter-Phase-II-Studien zur PDT ist in der Frauenklinik angesiedelt. Weiterhin wird der Nutzen neuer optischer und molekulargenetischer Methoden zur Diagnostik von Zervixdysplasien evaluiert.

Die Frauenklinik unterhält einen Laborbereich im Forschungszentrum/TPFZ, in dem Arbeitsgruppen mit den Schwerpunkten "Molekulare Gynäkologie", "Molekulare Perinatalogie" sowie "Biochemie und 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 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

Untersuchungen zur pathophysiologischen Rolle von Vitamin D in der Präeklampsie

Das Schwangerschaftssyndrom Präeklampsie stellt einen der Hauptgründe für die fetale und maternale Morbidität und Mortalität in Europa dar und ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse der Mutter sowie auch deren Nachkommen verbunden. Die maternale endotheliale Dysfunktion, mit einem neu auftretenden Bluthochdruck und einer Proteinurie, sind die klinischen Hauptmerkmale der Erkrankung. Endotheliale Vorläuferzellen (endothelial progenitor cells, EPCs) und ihre Subpopulation endothelialer koloniebildender Zellen (endothelial colony forming cells, ECFC) sind an der Reparatur des geschädigten Epithels und an der Bildung neuer Blutgefäße beteiligt. Eine verminderte Anzahl und Funktion von ECFCs ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Frauen die eine Präeklampsie entwickeln, zeigen ebenfalls eine verminderte Anzahl dieser Zellen im peripheren Blut.

Es ist bekannt, dass ein Vitamin D Mangel mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie einhergeht. Die Mechanismen, die einen Vitamin D Mangel und die Präeklampsie verbinden, sind derzeit noch unklar.

Wir gehen in unseren derzeitigen Arbeiten der Hypothese nach, dass Vitamin D eine wichtige Rolle sowohl für die Plazentation als auch für die Endothelgesundheit spielt und ein Vitamin D Mangel beide Aspekte negativ beeinflusst. In früheren Arbeiten konnten wir bereits einen positiven Effekt von Vitamin D auf endotheliale Funktionen nachweisen. Die Behandlung von ECFCs mit Vitamin D steigerte deren Proliferation, Migration und Tubulus-Bildung durch Steigerung der VEGF Genexpression.

Im Rahmen eines durch die DFG geförderten Projektes untersuchen wir nun den Einfluss von Vitamin D auf die Funktion von Trophoblasten als auch auf reife Endothelzellen sowie deren Vorläufer (ECFC). In diesem Projekt liegt unser Fokus u.a. auf der Untersuchung von angiogenen und nicht-angiogenen Faktoren sowie der inflammatorischen Reaktion bei einer Präeklampsie. Eine Immunreaktion ist ein normaler Teil einer bestehenden Schwangerschaft, läuft jedoch bei der Präeklampsie verstärkt ab. Hierbei kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von inflammatorischen Zytokinen wie zum Beispiel TNF-alpha und IL-6. Zusätzlich werden Adhäsionsmoleküle im Gefäßendothel verstärkt exprimiert, welches wiederum zu einer vermehrten Leukozytenadhäsion und Vasodilatation im Gefäß führt. Eine erhöhte lokale Konzentration von Zytokinen bewirkt eine gestörte Plazentation sowie eine endotheliale Dysfunktion und hat dementsprechend Auswirkungen auf die Schwangerschaft. Zur Aufklärung pathophysiologischer Mechanismen untersuchen wir, inwieweit endotheliale Vorläuferzellen (ECFC) selber zu dieser erhöhten inflammatorischen Reaktion und der damit verbundenen endothelialen Dysfunktion beisteuern, und wie dies beeinflusst werden kann.

In unseren eigenen Arbeiten konnten wir bisher zeigen, dass ECFCs die Adhäsionsmoleküle VE-Cadherin, VCAM1 und PECAM1 sowie den TNF-alpha Rezeptor auf ihrer Oberfläche exprimieren können. Mittels PCR konnten wir zusätzlich belegen, dass die Zellen in der Lage sind, TNF-alpha und IL-6 mRNA zu bilden.

Unsere aktuellen Untersuchungen mit Vitamin D belegen, dass dieses auch unter erhöhten inflammatorischen Bedingungen einen positiven Effekt auf die endothelialen Vorläuferzellen ausübt. Die Wirkung von Vitamin D war dabei davon abhängig, unter welchen Bedingungen die Zellen behandelt worden sind. Eine Behandlung der Zellen *in vitro* unter Monolayer Bedingungen mit TNF-alpha führte zu einer vermehrten Expression von VCAM1 auf der Zelloberfläche und einer verminderten Expression von VE-Cadherin an den Zellrändern. Dies kann eine vermehrte Gefäßdurchlässigkeit und eine erhöhte Leukozytenadhäsion zur Folge haben. Die kombinierte Behandlung mit Vitamin D und TNF-alpha verminderte diesen Effekt.

Unter subkonfluenten Bedingungen *in vitro* konnten wir beobachten, dass die Gabe von Vitamin D eine verstärkte Ausbildung von VE-Cadherin Junctions, den sogenannten Zell-Zell-Kontakten, zur Folge hatte und demnach gefäßstabilisierend wirkt.

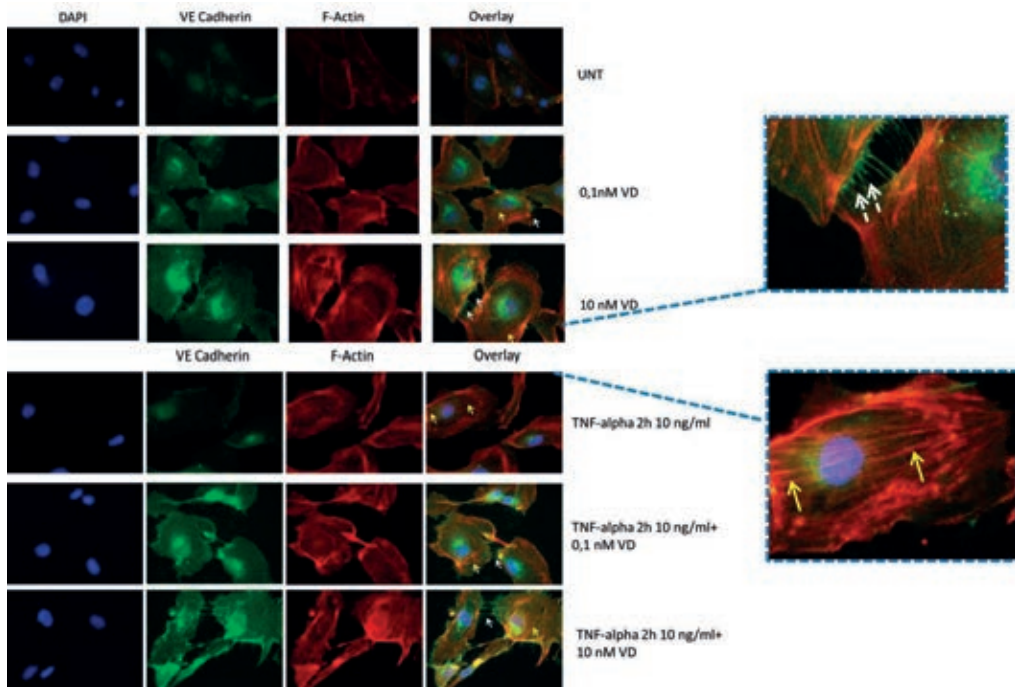


Abb. 1: Immunfluoreszenzanalyse der Expression des Adhäsionsmoleküls VE-Cadherin sowie des Zytoskelettproteins F-Actin auf ECFC. Nach Behandlung mit Vitamin D zeigt sich eine vermehrte Ausbildung von Zell-Zell-Kontakten. TNF-alpha steigert die Anzahl an Stressfasern (stress fibers).

Die Gabe von TNF-alpha bewirkte zusätzlich eine verstärkte Ausbildung von Stressfasern. Mit unseren Arbeiten konnten wir bislang belegen, dass Vitamin D einen positiven Effekt auf ECFC unter inflammatorischen Bedingungen im endothelialen Bereich ausübt. Weitergehend werden wir in diesem DFG-geförderten Projekt nun untersuchen, inwieweit Vitamin D die Gefäßdurchlässigkeit unter inflammatorischen Bedingungen beeinflusst und welche weiteren pathophysiologischen Faktoren dabei involviert sind.

■ Projektleitung: von Versen-Höyneck, Frauke (Prof. Dr. med., M.Sc.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Untersuchungen zur pathophysiologischen Rolle von Vitamin D in der Präeklampsie

■ Projektleitung: von Versen-Höyneck, Frauke (Prof. Dr. med., M.Sc.); Kooperationspartner: Dechend, Ralf (PD Dr. med.), Max Delbrück Zentrum und Charite Berlin; Förderung: DFG

Molekularanalyse multipler Krebserkrankungen mittels Exomsequenzierung

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Geffers, Robert (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig; Förderung: Rudolf Bartling Stiftung

Identifizierung neuer Kandidatengene für das triple-negative Mammakarzinom durch Exomsequenzierung

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.), Park-Simon, Tjong-Won (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Geffers, Robert (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft & Claudia von Schilling Stiftung

Genetische Risikofaktoren bei deutschen und tunesischen Brustkrebspatientinnen

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Riahi, Aouatef (PhD), Medizinische Hochschule Tunis; Förderung: BMBF

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, coordinator; Förderung: Europäische Union

Charakterisierung von Subpopulationen eines Ovarialkarzinoms vom hyperkalzämischen Typ und Testung von rekultivierten Zellen induzierter Maustumore

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

Characterization of communication processes between breast cancer cells and mesenchymal stem cells

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DAAD

Circulating Biomarkers and Retinopathy of Prematurity

■ Projektleitung: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.); Förderung: National Institute for Health/ National Eye Institute

Dobutamine for NEOnatal CIRculatory failure defined by novel biomarkers (NEO-CIRC)

■ Projektleitung: Rabe, Heike (Brighton and Sussex University Hospitals NHS Trust); Kooperationspartner: 16 europäische universitäre und industrielle Partner und 2 nicht-europäische universitäre Partner. MHH: O. Dammann, W. Bueter, M.J. Brinkhaus, F. Biertz, A. Koch; Förderung: EU

Molekulare Faktoren in der Verursachung von Erkrankungen bei Neugeborenen (ELGAN-Studie).

■ Projektleitung: A. Leviton (Boston), O. Dammann; Förderung: National Institute for Neurological Disorders and Stroke

Interinstitutional variations in oxytocin augmentation during labour in German university hospitals: A national survey regarding standard operational procedures

■ Projektleitung: Groß, Mechthild (Prof. Dr. phil.)

Association between increased antenatal vaginal pH and increased preterm birth rate: a systematic review

■ Projektleitung: Groß, Mechthild (Prof. Dr. phil.)

Genetische Disposition für Karzinome und Dysplasien der Cervix uteri

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr.), Hillemanns, Peter (Prof.); Kooperationspartner: Petry, Karl-Uwe (Prof. Dr. med.), Klinikum Wolfsburg; Dürst, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.), Universitätsklinikum Jena

Originalpublikationen

Andersen LB, Golic M, Przybyl L, Sorensen GL, Jorgensen JS, Fruekilde P, von Versen-Höyneck F, Herse F, Hojskov CS, Dechend R, Christesen HT, Haase N Vitamin D depletion does not affect key aspects of the preeclamptic phenotype in a transgenic rodent model for preeclampsia. *J Am Soc Hypertens* 2016;10(7):597-607.e1

Beier R, Sykora KW, Woessmann W, Maecker-Kolhoff B, Sauer M, Kreipe HH, Dörk-Bousset T, Kratz C, Lauten M Allogeneic-matched sibling stem cell transplantation in a 13-year-old boy with ataxia telangiectasia and EBV-positive non-Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(9):1271-1274

Bogdanova N, Pfeifer K, Schürmann P, Antonenkova N, Siggekow W, Christiansen H, Hillemanns P, Park-Simon TW, Dörk T Analysis of a RECQL splicing mutation, c.1667_1667+3delAGTA, in breast cancer patients and controls from Central Europe. *Fam Cancer* 2016;DOI: 10.1007/s10689-016-9944-y

Cannioto R, LaMonte MJ, Risch HA, Hong CC, Sucheston-Campbell LE, Eng KH, Szender JB, Chang-Claude J, Schmalfeldt B, Klapdor R, Gower E, Minlikeeva AN, Zirpoli GR, Bandera EV, Berchuck A, Cramer D, Doherty JA, Edwards RP, Fridley BL, Goode EL, Goodman MT, Hogdall E, Hosono S, Jensen A, Jordan S, Kjaer SK, Matsuo K, Ness RB, Olsen CM, Olson SH, Pearce CL, Pike MC, Rossing MA, Szamreta EA, Thompson PJ, Tseng CC, Vierkant RA, Webb P, Wentzensen N, Wicklund KG, Winham SJ, Wu AH, Modugno F, Schildkraut JM, Terry KL, Kelemen LE, Moysich KB Chronic Recreational Physical Inactivity and Epithelial Ovarian Cancer Risk: Evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25(7):1114-1124

Cannioto RA, LaMonte MJ, Kelemen LE, Risch HA, Eng KH, Minlikeeva AN, Hong CC, Szender JB, Sucheston-Campbell L, Joseph JM, Berchuck A, Chang-Claude J, Cramer DW, DeFazio A, Diergaarde B, Dörk T, Doherty JA, Edwards RP, Fridley BL, Friel G, Goode EL, Goodman MT, Hillemanns P, Hogdall E, Hosono S, Kelley JL, Kjaer SK, Klapdor R, Matsuo K, Odunsi K, Nagle CM, Olsen CM, Paddock LE, Pearce CL, Pike MC, Rossing MA, Schmalfeldt B, Segal BH, Szamreta EA, Thompson PJ, Tseng CC, Vierkant R, Schildkraut JM, Wentzensen N, Wicklund KG, Winham SJ, Wu AH, Modugno F, Ness RB, Jensen A, Webb PM, Terry K, Bandera EV, Moysich KB Recreational physical inactivity and mortality in women with invasive epithelial ovarian cancer: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Br J Cancer* 2016;115(1):95-101

Chen K, Ouyang Y, Hillemanns P, Jentschke M Excellent analytical and clinical performance of a dry self-sampling device for human papillomavirus detection in an urban Chinese referral population. *J Obstet Gynaecol Res* 2016;42(12):1839-1845

Cheng TH, Thompson DJ, O'Mara TA, Painter JN, Glubb DM, Flach S, Lewis A, French JD, Freeman-Mills L, Church D, Gorman M, Martin L, National Study of Endometrial Cancer Genetics Group (NSECG),

Hodgson S, Webb PM, Australian National Endometrial Cancer Study Group (ANECs), Attia J, Holliday EG, McEvoy M, Scott RJ, Henders AK, Martin NG, Montgomery GW, Nyholt DR, Ahmed S, Healey CS, Shah M, Dennis J, Fasching PA, Beckmann MW, Hein A, Ekici AB, Hall P, Czene K, Darabi H, Li J, Dörk T, Dürst M, Hillemanns P, Runnebaum I, Amant F, Schrauwen S, Zhao H, Lambrechts D, Depreeuw J, Dowdy SC, Goode EL, Fridley BL, Winham SJ, Njolstad TS, Salvesen HB, Trovik J, Werner HM, Ashton K, Otton G, Proietto T, Liu T, Mints M, Tham E, RENDOCAS, CHIBCHA Consortium, Li MJ, Yip SH, Wang J, Bolla MK, Michailidou K, Wang Q, Tyrer JP, Dunlop M, Houlston R, Palles C, 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, Cunningham JM, Pharoah PD, Dunning AM, Edwards SL, Easton DF, Tomlinson I, Spurdle AB Five endometrial cancer risk loci identified through genome-wide association analysis. *Nat Genet* 2016;48(6):667-674

Cuellar-Partida G, Lu Y, Dixon SC, Australian Ovarian Cancer Study, Fasching PA, Hein A, Burghaus S, Beckmann MW, Lambrechts D, Van Nieuwenhuysen E, Vergote I, Vanderstichele A, Doherty JA, Rossing MA, Chang-Claude J, 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, Hogdall C, 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, Stampfer M, Missmer S, Borge L, Salvesen HB, Kopperud RK, Bischof K, Aben KK, Kiemenev LA, Massuger LF, Brooks-Wilson A, Olson SH, McGuire V, Rothstein JH, Sieh W, Whittemore AS, Cook LS, Le ND, Blake Gilks C, Gronwald J, Jakubowska A, Lubinski J, Kluz T, 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, Campbell I, 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, Goode EL, Schildkraut JM, Pearce CL, Berchuck A, Pharoah PD, Webb PM, Chenevix-Trench G, Risch HA, MacGregor S Assessing the genetic architecture of epithelial ovarian cancer histological subtypes. *Hum Genet* 2016;135(7):741-756

Darabi H, Beesley J, Droit A, Kar S, Nord S, Moradi Marjaneh M, Soucy P, Michailidou K, Ghousaini M, Fues Wahl H, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Alonso MR, Andriulis IL, Anton-Culver H, Arndt V, Beckmann MW, Benitez J, Bogdanova NV, Bojesen SE, Brauch H, Brenner H, Broeks A, Bruning T, Burwinkel B, Chang-Claude J, Choi JY, Conroy DM, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Czene K, Devilee P, Dörk T, Easton DF, Fasching PA, Figueroa J, Fletcher O, Flyger H, Galle E, Garcia-Closas M, Giles GG, Goldberg MS, Gonzalez-Neira

A, Guenel P, Haiman CA, Hallberg E, Hamann U, Hartman M, Hollestelle A, Hopper JL, Ito H, Jakubowska A, Johnson N, Kang D, Khan S, Kosma VM, Kriege M, Kristensen V, Lambrechts D, Le Marchand L, Lee SC, Lindblom A, Lophatananon A, Lubinski J, Mannermaa A, Manoukian S, Margolin S, Matsuo K, Mayes R, McKay J, Meindl A, Milne RL, Muir K, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Olswold C, Orr N, Peterlongo P, Pita G, Pylkas K, Rudolph A, Sangrajrang S, Sawyer EJ, Schmidt MK, Schmutzler RK, Seynaeve C, Shah M, Shen CY, Shu XO, Southey MC, Stram DO, Surowy H, Swerdlow A, Teo SH, Tessier DC, Tomlinson I, Torres D, Truong T, Vachon CM, Vincent D, Winqvist R, Wu AH, Wu PE, Yip CH, Zheng W, Pharoah PD, Hall P, Edwards SL, Simard J, French JD, Chenevix-Trench G, Dunning AM Fine scale mapping of the 17q22 breast cancer locus using dense SNPs, genotyped within the Collaborative Oncological Gene-Environment Study (COGS). *Sci Rep* 2016;6:32512

Dixon SC, Nagle CM, Thrift AP, Pharoah PD, Pearce CL, Zheng W, Painter JN, Chenevix-Trench AG, Fasching PA, Beckmann MW, Lambrechts D, Vergote I, Lambrechts S, Van Nieuwenhuysen E, Rossing MA, Doherty JA, Wicklund KG, Chang-Claude J, Rudolph A, Maysich KB, Odunsi K, Goodman MT, Wilkens LR, Thompson PJ, Shvetsov YB, Dörk T, Park-Simon TW, Hillemanns P, Bogdanova N, Butzow R, Nevanlinna H, Peltari LM, Leminen A, Modugno F, Ness RB, Edwards RP, Kelley JL, Heitz F, Karlan BY, Kjaer SK, Hogdall E, Jensen A, Goode EL, Fridley BL, Cunningham JM, Winham SJ, Giles GG, Bruinsma F, Milne RL, Southey MC, Hildebrandt MA, Wu X, Lu KH, Liang D, Levine DA, Bisogna M, Schildkraut JM, Berchuck A, Cramer DW, Terry KL, Bandera EV, Olson SH, Salvesen HB, Thomsen LC, Kopperud RK, Bjorge L, Kiemeny LA, Massuger LF, Pejovic T, Cook LS, Le ND, Swenerton KD, Brooks-Wilson A, Kelemen LE, Lubinski J, Huzarski T, Gronwald J, Menkiszak J, Wentzensen N, Brinton L, Yang H, Lissowska J, Hogdall CK, Lundvall L, Song H, Tyrer JP, Campbell I, Eccles D, Paul J, Glasspool R, Siddiqui N, Whittemore AS, Sieh W, McGuire V, Rothstein JH, Narod SA, Phelan C, Risch HA, McLaughlin JR, Anton-Culver H, Ziogas A, Menon U, Gayther SA, Ramus SJ, Gentry-Maharaj A, Wu AH, Pike MC, Tseng CC, Kupryjanczyk J, Dansonka-Mieszkowska A, Budzylowska A, Spiewankiewicz B, Webb PM, Ovarian Cancer Association Consortium. Adult body mass index and risk of ovarian cancer by subtype: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 2016;45(3):884-895

Dunning AM, Michailidou K, Kuchenbaecker KB, Thompson D, French JD, Beesley J, Healey CS, Kar S, Pooley KA, Lopez-Knowles E, Dicks E, Barrowdale D, Sinnott-Armstrong NA, Sallari RC, Hillman KM, Kaufmann S, Sivakumaran H, Moradi Marjaneh M, Lee JS, Hills M, Jarosz M, Drury S, Canisius S, Bolla MK, Dennis J, Wang Q, Hopper JL, Southey MC, Brooks A, Schmidt MK, Lophatananon A, Muir K, Beckmann MW, Fasching PA, Dos-Santos-Silva I, Peto J, Sawyer EJ, Tomlinson I, Burwinkel B, Marme F, Guenel P, Truong T, Bojesen SE, Flyger H, Gonzalez-Neira A, Perez JJ, Anton-Culver H, Eunjung L, Arndt V, Brenner H, Meindl A, Schmutzler RK, Brauch H, Hamann U, Aittomaki K, Blomqvist C, Ito H, Matsuo K, Bogdanova N, Dörk T, Lindblom A, Margolin S, Kosma VM, Mannermaa A, Tseng CC, Wu AH, Lambrechts D, Wildiers H, Chang-Claude J, Rudolph A, Peterlongo P, Radice P, Olson JE, Giles GG, Milne RL, Haiman CA, Henderson BE, Goldberg MS, Teo SH,

Yip CH, Nord S, Borresen-Dale AL, Kristensen V, Long J, Zheng W, Pylkas K, Winqvist R, Andrulis IL, Knight JA, Devilee P, Seynaeve C, Figueroa J, Sherman ME, Czene K, Darabi H, Hollestelle A, van den Ouweland AM, Humphreys K, Gao YT, Shu XO, Cox A, Cross SS, Blot W, Cai Q, Ghousaini M, Perkins BJ, Shah M, Choi JY, Kang D, Lee SC, Hartman M, Kabisch M, Torres D, Jakubowska A, Lubinski J, Brennan P, Sangrajrang S, Ambrosone CB, Toland AE, Shen CY, Wu PE, Orr N, Swerdlow A, McGuffog L, Healey S, Lee A, Kapuscinski M, John EM, Terry MB, Daly MB, Goldgar DE, Buys SS, Janavicius R, Tihomirova L, Tung N, Dorfling CM, van Rensburg EJ, Neuhausen SL, Ejlersen B, Hansen TV, Osorio A, Benitez J, Rando R, Weitzel JN, Bonanni B, Peissel B, Manoukian S, Papi L, Ottini L, Konstantopoulou I, Apostolou P, Garber J, Rashid MU, Frost D, EMBRACE, Izatt L, Ellis S, Godwin AK, Arnold N, Niederacher D, Rhiem K, Bogdanova-Markov N, Sagne C, Stoppa-Lyonnet D, Damiola F, GEMO Study Collaborators, Sinilnikova OM, Mazoyer S, Isaacs C, Claes KB, De Leener K, de la Hoya M, Caldes T, Nevanlinna H, Khan S, Mensenkamp AR, HEBON, Hooning MJ, Rookus MA, Kwong A, Olah E, Diez O, Brunet J, Pujana MA, Gronwald J, Huzarski T, Barkardottir RB, Laframboise R, Soucy P, Montagna M, Agata S, Teixeira MR, kConFab Investigators, Park SK, Lindor N, Couch FJ, Tischkowitz M, Foretova L, Vijai J, Offit K, Singer CF, Rappaport C, Phelan CM, Greene MH, Mai PL, Rennett G, Imanitov EN, Hulick PJ, Phillips KA, Piedmonte M, Mulligan AM, Glendon G, Bojesen A, Thomassen M, Caligo MA, Yoon SY, Friedmann E, Laitman Y, Borg A, von Wachenfeldt A, Ehrencrona H, Rantala J, Olopade OI, Ganz PA, Nussbaum RL, Gayther SA, Nathanson KL, Domchek SM, Arun BK, Mitchell G, Karlan BY, Lester J, Maskarinec G, Woolcott C, Scott C, Stone J, Apicella C, Tamimi R, Luben R, Khaw KT, Helland A, Haakensen V, Dowsett M, Pharoah PD, Simard J, Hall P, Garcia-Closas M, Vachon C, Chenevix-Trench G, Antoniou AC, Easton DF, Edwards SL Breast cancer risk variants at 6q25 display different phenotype associations and regulate ESR1, RMND1 and CCDC170. *Nat Genet* 2016;48(4):374-386

Easton DF, Lesueur F, Decker B, Michailidou K, Li J, Allen J, Luccarini C, Pooley KA, Shah M, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Ahmad J, Thompson ER, Damiola F, Pertesi M, Voegelé C, Mebirouk N, Robinot N, Durand G, Forey N, Luben RN, Ahmed S, Aittomaki K, Anton-Culver H, Arndt V, Australian Ovarian Cancer Study Group, Baynes C, Beckmann MW, Benitez J, Van Den Berg D, Blot WJ, Bogdanova NV, Bojesen SE, Brenner H, Chang-Claude J, Chia KS, Choi JY, Conroy DM, Cox A, Cross SS, Czene K, Darabi H, Devilee P, Eriksson M, Fasching PA, Figueroa J, Flyger H, Fostira F, Garcia-Closas M, Giles GG, Glendon G, Gonzalez-Neira A, Guenel P, Haiman CA, Hall P, Hart SN, Hartman M, Hooning MJ, Hsiung CN, Ito H, Jakubowska A, James PA, John EM, Johnson N, Jones M, Kabisch M, Kang D, kConFab Investigators, Kosma VM, Kristensen V, Lambrechts D, Li N, Lifepool Investigators, Lindblom A, Long J, Lophatananon A, Lubinski J, Mannermaa A, Manoukian S, Margolin S, Matsuo K, Meindl A, Mitchell G, Muir K, NBCS Investigators, Nevelsteen I, van den Ouweland A, Peterlongo P, Phuah SY, Pylkas K, Rowley SM, Sangrajrang S, Schmutzler RK, Shen CY, Shu XO, Southey MC, Surowy H, Swerdlow A, Teo SH, Tollenaar RA, Tomlinson I, Torres D, Truong T, Vachon C, Verhoef S, Wong-Brown M, Zheng W, Zheng Y, Nevanlinna H, Scott RJ, Andrulis IL, Wu AH, Hopper JL, Couch FJ, Winqvist R, Burwinkel B, Sawyer EJ,

- Schmidt MK, Rudolph A, Dörk T, Brauch H, Hamann U, Neuhausen SL, Milne RL, Fletcher O, Pharoah PD, Campbell IG, Dunning AM, Le Calvez-Kelm F, Goldgar DE, Tavtigian SV, Chenevix-Trench G No evidence that protein truncating variants in BRIP1 are associated with breast cancer risk: implications for gene panel testing. *J Med Genet* 2016;53(5):298-309
- Faden M, Holm M, Allred E, Fichorova R, Dammann O, Leviton A, ELGAN Study Investigators. Antenatal glucocorticoids and neonatal inflammation-associated proteins. *Cytokine* 2016;88:199-208
- Fard D, Lärer K, Rothämel T, Schürmann P, Arnold M, Cohen M, Venemann M, Pfeiffer H, Bajanowski T, Pfeufer A, Dörk T, Klintschar M Candidate gene variants of the immune system and sudden infant death syndrome. *Int J Legal Med* 2016;130(4):1025-1033
- Floyd EG, von Versen-Hoyneck F, Liu J, Chi YY, Fleischmann RR, Baker VL Collection of pregnancy outcome records following infertility-challenges and possible solutions. *J Assist Reprod Genet* 2016;33(8):993-999
- Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, von Minckwitz G, Eiermann W, Neven P, Stierer M, Holcombe C, Coleman RE, Jones L, Ellis I, Cuzick J, IBIS-II investigators. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10021):866-873
- Ghousaini M, French JD, Michailidou K, Nord S, Beesley J, Canisius S, Hillman KM, Kaufmann S, Sivakumaran H, Moradi Marjaneh M, Lee JS, Dennis J, Bolla MK, Wang Q, Dicks E, Milne RL, Hopper JL, Southey MC, Schmidt MK, Broeks A, Muir K, Lophatananon A, Fasching PA, Beckmann MW, Fletcher O, Johnson N, Sawyer EJ, Tomlinson I, Burwinkel B, Marme F, Guenel P, Truong T, Bojesen SE, Flyger H, Benitez J, Gonzalez-Neira A, Alonso MR, Pita G, Neuhausen SL, Anton-Culver H, Brenner H, Arndt V, Meindl A, Schmutzler RK, Brauch H, Hamann U, Tessier DC, Vincent D, Nevanlinna H, Khan S, Matsuo K, Ito H, Dörk T, Bogdanova NV, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kosma VM, kConFab/AOCS Investigators, Wu AH, Van Den Berg D, Lambrechts D, Floris G, Chang-Claude J, Rudolph A, Radice P, Barile M, Couch FJ, Hallberg E, Giles GG, Haiman CA, Le Marchand L, Goldberg MS, Teo SH, Yip CH, Borresen-Dale AL, NBCS Collaborators, Zheng W, Cai Q, Winqvist R, Pylkas K, Andrulis IL, Devilee P, Tollenaar RA, Garcia-Closas M, Figueroa J, Hall P, Czene K, Brand JS, Darabi H, Eriksson M, Hooning MJ, Koppert LB, Li J, Shu XO, Zheng Y, Cox A, Cross SS, Shah M, Rhenius V, Choi JY, Kang D, Hartman M, Chia KS, Kabisch M, Torres D, Luccarini C, Conroy DM, Jakubowska A, Lubinski J, Sangrajrang S, Brennan P, Olswold C, Slager S, Shen CY, Hou MF, Swerdlow A, Schoemaker MJ, Simard J, Pharoah PD, Kristensen V, Chenevix-Trench G, Easton DF, Dunning AM, Edwards SL Evidence that the 5p12 Variant rs10941679 Confers Susceptibility to Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer through FGF10 and MRPS30 Regulation. *Am J Hum Genet* 2016;99(4):903-911
- Grossman KB, Arya R, Peixoto AB, Akolekar R, Staboulidou I, Nicolaides KH Maternal and pregnancy characteristics affect plasma fibrin monomer complexes and D-Dimer reference ranges for venous thromboembolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(4):466.e1-466.e8
- Groten T, Schmitz S, Schippert C, Schleussner E, Hillemanns P, Lehmann T, von Versen-Höyneck F Knowledge and Implementation of the S3 Guideline on Gestational Diabetes among Gynecologists and Diabetologists Four Years after Publication: Results of a Survey of 773 Gynecologists and 76 Diabetologists on their Knowledge of the Guideline on Gestational Diabetes (AWMF 057-008, 2011). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016;76(7):771-778
- Grylka-Bäschnlin Susanne, Groß Mechthild M Die OptiBIRTH-Studie: Geburten nach Sectio. *Hebamme* 2016;29(4):226-232
- Guo Y, Warren Andersen S, Shu XO, Michailidou K, Bolla MK, Wang Q, Garcia-Closas M, Milne RL, Schmidt MK, Chang-Claude J, Dunning A, Bojesen SE, Ahsan H, Aittomäki K, Andrulis IL, Anton-Culver H, Arndt V, Beckmann MW, Beeghly-Fadiel A, Benitez J, Bogdanova NV, Bonanni B, Borresen-Dale AL, Brand J, Brauch H, Brenner H, Bruning T, Burwinkel B, Casey G, Chenevix-Trench G, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Czene K, Devilee P, Dörk T, Dumont M, Fasching PA, Figueroa J, Flesch-Janys D, Fletcher O, Flyger H, Fostira F, Gammon M, Giles GG, Guenel P, Haiman CA, Hamann U, Hooning MJ, Hopper JL, Jakubowska A, Jasmine F, Jenkins M, John EM, Johnson N, Jones ME, Kabisch M, Kibriya M, Knight JA, Koppert LB, Kosma VM, Kristensen V, Le Marchand L, Lee E, Li J, Lindblom A, Luben R, Lubinski J, Malone KE, Mannermaa A, Margolin S, Marme F, McLean C, Meijers-Heijboer H, Meindl A, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Neven P, Olson JE, Perez JL, Perkins B, Peterlongo P, Phillips KA, Pylkas K, Rudolph A, Santella R, Sawyer EJ, Schmutzler RK, Seynaeve C, Shah M, Shrubsole MJ, Southey MC, Swerdlow AJ, Toland AE, Tomlinson I, Torres D, Truong T, Ursin G, Van Der Luijt RB, Verhoef S, Whittemore AS, Winqvist R, Zhao H, Zhao S, Hall P, Simard J, Kraft P, Pharoah P, Hunter D, Easton DF, Zheng W Genetically Predicted Body Mass Index and Breast Cancer Risk: Mendelian Randomization Analyses of Data from 145,000 Women of European Descent. *PLoS Med* 2016;13(8):e1002105
- Hamdi Y, Soucy P, Adoue V, Michailidou K, Canisius S, Lemacon A, Droit A, Andrulis IL, Anton-Culver H, Arndt V, Baynes C, Blomqvist C, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bolla MK, Bonanni B, Borresen-Dale AL, Brand JS, Brauch H, Brenner H, Broeks A, Burwinkel B, Chang-Claude J, NbcS Collaborators, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Czene K, Darabi H, Dennis J, Devilee P, Dörk T, Dos-Santos-Silva I, Eriksson M, Fasching PA, Figueroa J, Flyger H, Garcia-Closas M, Giles GG, Goldberg MS, Gonzalez-Neira A, Grenaker-Alnaes G, Guenel P, Haberle L, Haiman CA, Hamann U, Hallberg E, Hooning MJ, Hopper JL, Jakubowska A, Jones M, Kabisch M, Kataja V, Lambrechts D, Le Marchand L, Lindblom A, Lubinski J, Mannermaa A, Maranian M, Margolin S, Marme F, Milne RL, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Neven P, Olswold C, Peto J, Plaseska-Karanfilska D, Pylkas K, Radice P, Rudolph A, Sawyer EJ, Schmidt MK, Shu XO, Southey MC, Swerdlow A, Tollenaar RA, Tomlinson I, Torres D, Truong T, Vachon C, Van Den Ouweland AM, Wang Q, Winqvist R, kConFab/Aocs Investigators, Zheng W, Benitez J, Chenevix-Trench G, Dunning AM, Pharoah PD, Kristensen V, Hall P, Easton DF, Pastinen T, Nord S, Simard J Association of breast cancer risk with genetic variants showing differential allelic expression: Identification of

a novel breast cancer susceptibility locus at 4q21. *Oncotarget* 2016;7(49):80140-80163

Hampres SS, Sucheston-Campbell LE, Cannioto R, Chang-Claude J, Modugno F, Dörk T, Hillemanns P, Preus L, Knutson KL, Wallace PK, Hong CC, Friel G, Davis W, Nesline M, Pearce CL, Kelemen LE, Goodman MT, Bandera EV, Terry KL, Schoof N, Eng KH, Clay A, Singh PK, Joseph JM, Aben KK, Anton-Culver H, Antonenkova N, Baker H, Bean Y, Beckmann MW, Bisogna M, Bjorge L, Bogdanova N, Brinton LA, Brooks-Wilson A, Bruinsma F, Butzow R, Campbell IG, Carty K, Cook LS, Cramer DW, Cybulski C, Dansonka-Mieszkowska A, Dennis J, Despierre E, Dicks E, Doherty JA, du Bois A, Durst M, Easton D, Eccles D, Edwards RP, Ekici AB, Fasching PA, Fridley BL, Gao YT, Gentry-Maharaj A, Giles GG, Glasspool R, Gronwald J, Harrington P, Harter P, Hasmad HN, Hein A, Heitz F, Hildebrandt MA, Hogdall C, Hogdall E, Hosono S, Iversen ES, Jakubowska A, Jensen A, Ji BT, Karlan BY, Kellar M, Kelley JL, Kiemeny LA, Klapdor R, Kolomeyevskaya N, Krakstad C, Kjaer SK, Kruszka B, Kupryjanczyk J, Lambrechts D, Lambrechts S, Le ND, Lee AW, Lele S, Leminen A, Lester J, Levine DA, Liang D, Lissowska J, Liu S, Lu K, Lubinski J, Lundvall L, Massuger LF, Matsuo K, McGuire V, McLaughlin JR, McNeish I, Menon U, Moes-Sosnowska J, Narod SA, Nedergaard L, Nevanlinna H, Nickels S, Olson SH, Orlow I, Weber RP, Paul J, Pejovic T, Pelttari LM, Perkins B, Permuth-Wey J, Pike MC, Plisiecka-Halasa J, Poole EM, Risch HA, Rossing MA, Rothstein JH, Rudolph A, Runnebaum IB, Rzepecka IK, Salvesen HB, Schernhammer E, Schmitt K, Schwaab I, Shu XO, Shvetsov YB, Siddiqui N, Sieh W, Song H, Southey MC, Tangen IL, Teo SH, Thompson PJ, Timorek A, Tsai YY, Tworoger SS, Tyrer J, van Altena AM, Vergote I, Vierkant RA, Walsh C, Wang-Gohrke S, Wentzensen N, Whittemore AS, Wicklund KG, Wilkens LR, Wu AH, Wu X, Woo YL, Yang H, Zheng W, Ziogas A, Gayther SA, Ramus SJ, Sellers TA, Schildkraut JM, Phelan CM, Berchuck A, Chenevix-Trench G, Cunningham JM, Pharoah PP, Ness RB, Odunsi K, Goode EL, Moysich KB Assessment of variation in immunosuppressive pathway genes reveals TGFBR2 to be associated with risk of clear cell ovarian cancer. *Oncotarget* 2016;7(43):69097-69110

Hanley GE, Munro S, Greyson D, Gross MM, Hundley V, Spiby H, Janssen PA Diagnosing onset of labor: a systematic review of definitions in the research literature. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16(1):71

Hass R, Jacobs R, Kaufmann AM, Hillemanns P, Soergel P Sensitization of immune cells following hexylaminolevulinat photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2016;DOI: 10.1016/j.pdpdt.2016.11.006

Heinemann AS, Pirr S, Fehlhaber B, Mellinger L, Burgmann J, Busse M, Ginzl M, Friesenhagen J, von Köckritz-Blickwede M, Ulas T, von Kaisenberg CS, Roth J, Vogl T, Viemann D In neonates S100A8/S100A9 alarmins prevent the expansion of a specific inflammatory monocyte population promoting septic shock. *FASEB J* 2017;31(3):1153-1164

Hillemanns P, Wimberger P, Reif J, Stepp H, Klapdor R Photodynamic diagnosis with 5-aminolevulinic acid for intraoperative detection of peritoneal metastases of ovarian cancer: A feasibility and dose finding study. *Lasers Surg Med* 2017;49(2):169-176

Holm M, Austeng D, Fichorova RN, Allred EN, Kuban KC, O'Shea TM, Dammann O, Leviton A, ELGAN Study Investigators. Postnatal systemic inflammation and neuro-ophthalmologic dysfunctions in extremely low gestational age children. *Acta Paediatr* 2017;106(3):454-457

Holm M, Skranes J, Dammann O, Fichorova RN, Allred EN, Leviton A Systemic endogenous erythropoietin and associated disorders in extremely preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101(5):F458-F463

Horne HN, Chung CC, Zhang H, Yu K, Prokunina-Olsson L, Michailidou K, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Hopper JL, Southey MC, Schmidt MK, Broeks A, Muir K, Lophatananon A, Fasching PA, Beckmann MW, Fletcher O, Johnson N, Sawyer EJ, Tomlinson I, Burwinkel B, Marme F, Guenel P, Truong T, Bojesen SE, Flyger H, Benitez J, Gonzalez-Neira A, Anton-Culver H, Neuhausen SL, Brenner H, Arndt V, Meindl A, Schmutzler RK, Brauch H, Hamann U, Nevanlinna H, Khan S, Matsuo K, Iwata H, Dörk T, Bogdanova NV, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kosma VM, Chenevix-Trench G, kConFab/AOCS Investigators, Wu AH, Ven den Berg D, Smeets A, Zhao H, Chang-Claude J, Rudolph A, Radice P, Barile M, Couch FJ, Vachon C, Giles GG, Milne RL, Haiman CA, Marchand LL, Goldberg MS, Teo SH, Taib NA, Kristensen V, Borresen-Dale AL, Zheng W, Shrubsole M, Winqvist R, Jukkola-Vuorinen A, Andrulis IL, Knight JA, Devilee P, Seynaeve C, Garcia-Closas M, Czene K, Darabi H, Hollestelle A, Martens JW, Li J, Lu W, Shu XO, Cox A, Cross SS, Blot W, Cai Q, Shah M, Luccarini C, Baynes C, Harrington P, Kang D, Choi JY, Hartman M, Chia KS, Kabisch M, Torres D, Jakubowska A, Lubinski J, Sangrajrang S, Brennan P, Slager S, Yannoukacos D, Shen CY, Hou MF, Swerdlow A, Orr N, Simard J, Hall P, Pharoah PD, Easton DF, Chanock SJ, Dunning AM, Figueroa JD Fine-Mapping of the 1p11.2 Breast Cancer Susceptibility Locus. *PLoS One* 2016;11(8):e0160316

Jentschke M, Chen K, Arbyn M, Hertel B, Noskovicz M, Soergel P, Hillemanns P Direct comparison of two vaginal self-sampling devices for the detection of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2016;82:46-50

Jentschke M, Hillemanns P Systematic Comparison of Different Meta-analyses, Systematic Reviews and HTA Reports on Cervical Cancer Screening based on Cytology or HPV Test. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016;76(10):1081-1085

Kar SP, Adler E, Tyrer J, Hazelett D, Anton-Culver H, Bandera EV, Beckmann MW, Berchuck A, Bogdanova N, Brinton L, Butzow R, Campbell I, Carty K, Chang-Claude J, Cook LS, Cramer DW, Cunningham JM, Dansonka-Mieszkowska A, Doherty JA, Dork T, Durst M, Eccles D, Fasching PA, Flanagan J, Gentry-Maharaj A, Glasspool R, Goode EL, Goodman MT, Gronwald J, Heitz F, Hildebrandt MA, Hogdall E, Hogdall CK, Huntsman DG, Jensen A, Karlan BY, Kelemen LE, Kiemeny LA, Kjaer SK, Kupryjanczyk J, Lambrechts D, Levine DA, Li Q, Lissowska J, Lu KH, Lubinski J, Massuger LF, McGuire V, McNeish I, Menon U, Modugno F, Monteiro AN, Moysich KB, Ness RB, Nevanlinna H, Paul J, Pearce CL, Pejovic T, Permuth JB, Phelan C, Pike MC, Poole EM, Ramus SJ, Risch HA, Rossing MA, Salvesen HB, Schildkraut JM, Sellers TA, Sherman M, Siddiqui N, Sieh W, Song H, Southey M, Terry KL, Tworoger SS,

Walsh C, Wentzensen N, Whittemore AS, Wu AH, Yang H, Zheng W, Ziogas A, Freedman ML, Gayther SA, Pharoah PD, Lawrenson K Enrichment of putative PAX8 target genes at serous epithelial ovarian cancer susceptibility loci. *Br J Cancer* 2017;116(4):524-535

Kar SP, Beesley J, Amin AI, Olama A, Michailidou K, Tyrer J, Kote-Jarai Z, Lawrenson K, Lindstrom S, Ramus SJ, Thompson DJ, ABCTB Investigators, Kibel AS, Dansonka-Mieszkowska A, Michael A, Dieffenbach AK, Gentry-Maharaj A, Whittemore AS, Wolk A, Monteiro A, Peixoto A, Kierzek A, Cox A, Rudolph A, Gonzalez-Neira A, Wu AH, Lindblom A, Swerdlow A, AOCs Study Group & Australian Cancer Study (Ovarian Cancer), APCB BioResource, Ziogas A, Ekici AB, Burwinkel B, Karlan BY, Nordestgaard BG, Blomqvist C, Phelan C, McLean C, Pearce CL, Vachon C, Cybulski C, Slavov C, Stegmaier C, Maier C, Ambrosone CB, Hogdall CK, Teerlink CC, Kang D, Tessier DC, Schaid DJ, Stram DO, Cramer DW, Neal DE, Eccles D, Flesch-Janys D, Edwards DR, Wokozorczyk D, Levine DA, Yannoukakos D, Sawyer EJ, Bandera EV, Poole EM, Goode EL, Khusnutdinova E, Hogdall E, Song F, Bruinsma F, Heitz F, Modugno F, Hamdy FC, Wiklund F, Giles GG, Olsson H, Wildiers H, Ulmer HU, Pandha H, Risch HA, Darabi H, Salvesen HB, Nevanlinna H, Gronberg H, Brenner H, Brauch H, Anton-Culver H, Song H, Lim HY, McNeish I, Campbell I, Vergote I, Gronwald J, Lubinski J, Stanford JL, Benitez J, Doherty JA, Permuth JB, Chang-Claude J, Donovan JL, Dennis J, Schildkraut JM, Schleutker J, Hopper JL, Kupryjanczyk J, Park JY, Figueroa J, Clements JA, Knight JA, Peto J, Cunningham JM, Pow-Sang J, Batra J, Czene K, Lu KH, Herkommer K, Khaw KT, kConFab Investigators, Matsuo K, Muir K, Offitt K, Chen K, Moysich KB, Aittomaki K, Odunsi K, Kiemeny LA, Massuger LF, Fitzgerald LM, Cook LS, Cannon-Albright L, Hooning MJ, Pike MC, Bolla MK, Luedeke M, Teixeira MR, Goodman MT, Schmidt MK, Riggan M, Aly M, Rossing MA, Beckmann MW, Moisse M, Sanderson M, Southey MC, Jones M, Lush M, Hildebrandt MA, Hou MF, Schoemaker MJ, Garcia-Closas M, Bogdanova N, Rahman N, NBCS Investigators, Le ND, Orr N, Wentzensen N, Pashayan N, Peterlongo P, Guenel P, Brennan P, Paulo P, Webb PM, Broberg P, Fasching PA, Devilee P, Wang Q, Cai Q, Li Q, Kaneva R, Butzow R, Kopperud RK, Schmutzler RK, Stephenson RA, MacInnis RJ, Hoover RN, Winqvist R, Ness R, Milne RL, Travis RC, Benlloch S, Olson SH, McDonnell SK, Tworoger SS, Maia S, Berndt S, Lee SC, Teo SH, Thibodeau SN, Bojesen SE, Gapstur SM, Kjaer SK, Pejovic T, Tammela TL, GENICA Network, PRACTICAL consortium, Dörk T, Bruning T, Wahlfors T, Key TJ, Edwards TL, Menon U, Hamann U, Mitev V, Kosma VM, Setiawan VW, Kristensen V, Arndt V, Vogel W, Zheng W, Sieh W, Blot WJ, Kluzniak W, Shu XO, Gao YT, Schumacher F, Freedman ML, Berchuck A, Dunning AM, Simard J, Haiman CA, Spurdle A, Sellers TA, Hunter DJ, Henderson BE, Kraft P, Chanock SJ, Couch FJ, Hall P, Gayther SA, Easton DF, Chenevix-Trench G, Eeles R, Pharoah PD, Lambrechts D Genome-Wide Meta-Analyses of Breast, Ovarian, and Prostate Cancer Association Studies Identify Multiple New Susceptibility Loci Shared by at Least Two Cancer Types. *Cancer Discov* 2016;6(9):1052-1067

Klapdor R, Hertel H, Soergel P, Hillemanns P Groin Recurrences in Node Negative Vulvar Cancer Patients After Sole Sentinel Lymph Node Dissection. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(1):166-170

Klapdor R, Hertel H, Soergel P, Jentschke M, Hillemanns P Application of sentinel lymph node dissection in gynecological cancers: results of a survey among German hospitals. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295(3):713-720

Klapdor R, Hillemanns P, Wölber L, Jückstock J, Hilpert F, de Gregorio N, Iborra S, Sehoul J, Habermann A, Fürst ST, Strauss HG, Baumann K, Thiel F, Mustea A, Meier W, Harter P, Wimberger P, Hanker L, Schmalfeldt B, Canzler U, Fehm T, Luyten A, Hellriegel M, Kosse J, Heiss C, Hantschmann P, Mallmann P, Tanner B, Pfisterer J, Richter B, Jäger M, Mahner S Outcome After Sentinel Lymph Node Dissection in Vulvar Cancer: A Subgroup Analysis of the AGO-CaRE-1 Study. *Ann Surg Oncol* 2016;DOI: 10.1245/s10434-016-5687-0

Kohl F, Schippert C, Rios N, Garcia-Rocha GJ, Hillemanns P, Staboulidou I Spontaneous intramural pregnancy- diagnosis and management- a case report. *Medical Research Archives* 2016;4(2):1-8

Kuehnle E, Herms S, Kohls F, Kundu S, Hillemanns P, Staboulidou I Correlation of fetal scalp blood sampling pH with neonatal outcome umbilical artery pH value. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294(4):763-770

Laakmann E, Witzel I, Scriba V, Grzyska U, Zu Eulenburg C, Burchardi N, Hesse T, Würschmidt F, Fehm T, Möbus V, von Minckwitz G, Loibl S, Park-Simon TW, Mueller V Radiological Patterns of Brain Metastases in Breast Cancer Patients: A Subproject of the German Brain Metastases in Breast Cancer (BMBC) Registry. *Int J Mol Sci* 2016;17(10):10.3390/ijms17101615

Lawrenson K, Kar S, McCue K, Kuchenbaecker K, Michailidou K, Tyrer J, Beesley J, Ramus SJ, Li Q, Delgado MK, Lee JM, Aittomaki K, Andrulis IL, Anton-Culver H, Arndt V, Arun BK, Arver B, Bandera EV, Barile M, Barkardottir RB, Barrowdale D, Beckmann MW, Benitez J, Berchuck A, Bisogna M, Bjorge L, Blomqvist C, Blot W, Bogdanova N, Bojesen A, Bojesen SE, Bolla MK, Bonanni B, Borresen-Dale AL, Brauch H, Brennan P, Brenner H, Bruinsma F, Brunet J, Buhari SA, Burwinkel B, Butzow R, Buys SS, Cai Q, Caldes T, Campbell I, Canniotto R, Chang-Claude J, Chiquette J, Choi JY, Claes KB, GEMO Study Collaborators, Cook LS, Cox A, Cramer DW, Cross SS, Cybulski C, Czene K, Daly MB, Damiola F, Dansonka-Mieszkowska A, Darabi H, Dennis J, Devilee P, Diez O, Doherty JA, Domchek SM, Dorfling CM, Dörk T, Dumont M, Ehrencrona H, Ejlersten B, Ellis S, EMBRACE, Engel C, Lee E, Evans DG, Fasching PA, Feliubadalo L, Figueroa J, Flesch-Janys D, Fletcher O, Flyger H, Foretova L, Fostira F, Foulkes WD, Fridley BL, Friedman E, Frost D, Gambino G, Ganz PA, Garber J, Garcia-Closas M, Gentry-Maharaj A, Ghousaini M, Giles GG, Glasspool R, Godwin AK, Goldberg MS, Goldgar DE, Gonzalez-Neira A, Goode EL, Goodman MT, Greene MH, Gronwald J, Guenel P, Haiman CA, Hall P, Hallberg E, Hamann U, Hansen TV, Harrington PA, Hartman M, Hassan N, Healey S, Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands (HEBON), Heitz F, Herzog J, Hogdall E, Hogdall CK, Hogervorst FB, Hollestelle A, Hopper JL, Hulick PJ, Huzarski T, Ilyanov EN, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group, Isaacs C, Ito H, Jakubowska A, Janavicius R, Jensen A, John EM, Johnson N, Kabisch M, Kang D, Kapuscinski M, Karlan BY, Khan S, Kiemeny

- LA, Kjaer SK, Knight JA, Konstantopoulou I, Kosma VM, Kristensen V, Kupryjanczyk J, Kwong A, de la Hoya M, Laitman Y, Lambrechts D, Le N, De Leeneer K, Lester J, Levine DA, Li J, Lindblom A, Long J, Lophatananon A, Loud JT, Lu K, Lubinski J, Mannermaa A, Manoukian S, Le Marchand L, Margolin S, Marme F, Massuger LF, Matsuo K, Mazoyer S, McGuffog L, McLean C, McNeish I, Meindl A, Menon U, Mensenkamp AR, Milne RL, Montagna M, Moysich KB, Muir K, Mulligan AM, Nathanson KL, Ness RB, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Nord S, Nussbaum RL, Odunsi K, Offit K, Olah E, Olopade OI, Olson JE, Olswood C, O'Malley D, Orlov I, Orr N, Osorio A, Park SK, Pearce CL, Pejovic T, Peterlongo P, Pfeiler G, Phelan CM, Poole EM, Pylkas K, Radice P, Rantala J, Rashid MU, Rennert G, Rhenius V, Rhiem K, Risch HA, Rodriguez G, Rossing MA, Rudolph A, Salvesen HB, Sangrajrang S, Sawyer EJ, Schildkraut JM, Schmidt MK, Schmutzler RK, Sellers TA, Seynaeve C, Shah M, Shen CY, Shu XO, Sieh W, Singer CF, Sinilnikova OM, Slager S, Song H, Soucy P, Southey MC, Stenmark-Askmal M, Stoppa-Lyonnet D, Sutter C, Swerdlow A, Tchatchou S, Teixeira MR, Teo SH, Terry KL, Terry MB, Thomassen M, Tibiletti MG, Tihomirova L, Tognazzo S, Toland AE, Tomlinson I, Torres D, Truong T, Tseng CC, Tung N, Tworoger SS, Vachon C, van den Ouweland AM, van Doorn HC, van Rensburg EJ, Van't Veer LJ, Vanderstichele A, Vergote I, Vijai J, Wang Q, Wang-Gohrke S, Weitzel JN, Wentzensen N, Whittemore AS, Wildiers H, Winqvist R, Wu AH, Yannoukakos D, Yoon SY, Yu JC, Zheng W, Zheng Y, Khanna KK, Simard J, Monteiro AN, French JD, Couch FJ, Freedman ML, Easton DF, Dunning AM, Pharoah PD, Edwards SL, Chenevix-Trench G, Antoniou AC, Gayther SA Functional mechanisms underlying pleiotropic risk alleles at the 19p13.1 breast-ovarian cancer susceptibility locus. *Nat Commun* 2016;7:12675
- Liu J, Loncar I, Collee JM, Bolla MK, Dennis J, Michailidou K, Wang Q, Andrulis IL, Barile M, Beckmann MW, Behrens S, Benitez J, Blomqvist C, Boeckx B, Bogdanova NV, Bojesen SE, Brauch H, Brennan P, Brenner H, Broeks A, Burwinkel B, Chang-Claude J, Chen ST, Chenevix-Trench G, Cheng CY, Choi JY, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Cuk K, Czene K, Dörk T, Dos-Santos-Silva I, Fasching PA, Figueroa J, Flyger H, Garcia-Closas M, Giles GG, Glendon G, Goldberg MS, Gonzalez-Neira A, Guenel P, Haiman CA, Hamann U, Hart SN, Hartman M, Hatse S, Hopper JL, Ito H, Jakubowska A, Kabisch M, Kang D, Kosma VM, Kristensen VN, Le Marchand L, Lee E, Li J, Lophatananon A, Jan Lubinski, Mannermaa A, Matsuo K, Milne RL, NBCS Collaborators, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Orr N, Perez JJ, Peto J, Putti TC, Pylkas K, Radice P, Sangrajrang S, Sawyer EJ, Schmidt MK, Schneeweiss A, Shen CY, Shrubsole MJ, Shu XO, Simard J, Southey MC, Swerdlow A, Teo SH, Tessier DC, Thanassitichai S, Tomlinson I, Torres D, Truong T, Tseng CC, Vachon C, Winqvist R, Wu AH, Yannoukakos D, Zheng W, Hall P, Dunning AM, Easton DF, Hooning MJ, van den Ouweland AM, Martens JW, Hollestelle A rs2735383, located at a microRNA binding site in the 3'UTR of NBS1, is not associated with breast cancer risk. *Sci Rep* 2016;6:36874
- Lundgren I, Healy P, Carroll M, Begley C, Matterna A, Gross MM, Grylka-Baeschlin S, Nicoletti J, Morano S, Nilsson C, Lalor J Clinicians' views of factors of importance for improving the rate of VBAC (vaginal birth after caesarean section): a study from countries with low VBAC rates. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16(1):350
- Maleva Kostovska I, Wang J, Bogdanova N, Schürmann P, Bhujji S, Geffers R, Dürst M, Liebrich C, Klapdor R, Christiansen H, Park-Simon TW, Hillemanns P, Plaseska-Karanfilska D, Dörk T Rare ATAD5 missense variants in breast and ovarian cancer patients. *Cancer Lett* 2016;376(1):173-177
- Meissner C, Schippert C, von Versen-Höyneck F Awareness, knowledge, and perceptions of infertility, fertility assessment, and assisted reproductive technologies in the era of oocyte freezing among female and male university students. *J Assist Reprod Genet* 2016;33(6):719-729
- Mikolajczyk RT, Zhang J, Grewal J, Chan LC, Petersen A, Gross MM Early versus Late Admission to Labor Affects Labor Progression and Risk of Cesarean Section in Nulliparous Women. *Front Med (Lausanne)* 2016;3:26
- Müller K, Soergel P, Hillemanns P, Jentschke M Accuracy of Colposcopically Guided Diagnostic Methods for the Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016;76(2):182-187
- Muranen TA, Blomqvist C, Dörk T, Jakubowska A, Heikkilä P, Fagerholm R, Greco D, Aittomäki K, Bojesen SE, Shah M, Dunning AM, Rhenius V, Hall P, Czene K, Brand JS, Darabi H, Chang-Claude J, Rudolph A, Nordestgaard BG, Couch FJ, Hart SN, Figueroa J, Garcia-Closas M, Fasching PA, Beckmann MW, Li J, Liu J, Andrulis IL, Winqvist R, Pylkas K, Mannermaa A, Kataja V, Lindblom A, Margolin S, Lubinski J, Dubrowskaja N, Bolla MK, Dennis J, Michailidou K, Wang Q, Easton DF, Pharoah PD, Schmidt MK, Nevanlinna H Patient survival and tumor characteristics associated with CHEK2:p.I157T - findings from the Breast Cancer Association Consortium. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):98
- Muranen TA, Greco D, Blomqvist C, Aittomäki K, Khan S, Høgvorst F, Verhoef S, Pharoah PD, Dunning AM, Shah M, Luben R, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Schoemaker M, Swerdlow A, Garcia-Closas M, Figueroa J, Dörk T, Bogdanova NV, Hall P, Li J, Khusnutdinova E, Bermisheva M, Kristensen V, Borresen-Dale AL, Investigators N, Peto J, Dos Santos Silva I, Couch FJ, Olson JE, Hillemanns P, Park-Simon TW, Brauch H, Hamann U, Burwinkel B, Marme F, Meindl A, Schmutzler RK, Cox A, Cross SS, Sawyer EJ, Tomlinson I, Lambrechts D, Moisse M, Lindblom A, Margolin S, Hollestelle A, Martens JW, Fasching PA, Beckmann MW, Andrulis IL, Knight JA, Investigators K, Anton-Culver H, Ziogas A, Giles GG, Milne RL, Brenner H, Arndt V, Mannermaa A, Kosma VM, Chang-Claude J, Rudolph A, Devilee P, Seynaeve C, Hopper JL, Southey MC, John EM, Whittemore AS, Bolla MK, Wang Q, Michailidou K, Dennis J, Easton DF, Schmidt MK, Nevanlinna H Genetic modifiers of CHEK2*1100delC-associated breast cancer risk. *Genet Med* 2016;DOI: 10.1038/gim.2016.147
- Nonhoff J, Ricke-Hoch M, Mueller M, Stapel B, Pfeiffer T, Kasten M, Scherr M, von Kaisenberg C, Bauersachs J, Haghighi A, Hilfiger-Kleiner D Serelaxin treatment promotes adaptive hypertrophy but does not prevent heart failure in experimental peripartum cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2017;DOI: 10.1093/cvr/cvw245
- Ong JS, Cuellar-Partida G, Lu Y, Ovarian Cancer Study A, Fasching PA, Hein A, Burghaus S, Beckmann MW, Lambrechts D, Van Nieu-

wenhuisen E, Vergote I, Vanderstichele A, Anne Doherty J, Anne Rossing M, Chang-Claude J, Eilber U, Rudolph A, Wang-Gohrke S, Goodman MT, Bogdanova N, Dörk T, Durst 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, Hogdall CK, 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, Stampfer M, 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, Blake Gilks C, Gronwald J, Jakubowska A, Lubinski J, Kluz T, 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, Campbell I, 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, Pearce CL, Berchuck A, Pharoah PD, Chenevix-Trench G, Gharahkhani P, Neale RE, Webb PM, MacGregor S Association of vitamin D levels and risk of ovarian cancer: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 2016;45(5):1619-1630

Otte A, Yang Y, von der Ohe J, Melzer C, Hillemanns P, Feuerhake F, Hass R SCCCOT tumors acquire chemoresistance and protection by interacting mesenchymal stroma/stem cells within the tumor microenvironment. *Int J Oncol* 2016;49(6):2453-2463

Painter JN, O'Mara TA, Marquart L, Webb PM, Attia J, Medland SE, Cheng T, Dennis J, Holliday EG, McEvoy M, Scott RJ, Ahmed S, Healey CS, Shah M, Gorman M, Martin L, Hodgson SV, Beckmann MW, Ekici AB, Fasching PA, Hein A, Rubner M, Czene K, Darabi H, Hall P, Li J, Dörk T, Durst M, Hillemanns P, Runnebaum IB, Amant F, Annibaldi D, Depreeuw J, Lambrechts D, Neven P, Cunningham JM, Dowdy SC, Goode EL, Fridley BL, Winham SJ, Njolstad TS, Salvesen HB, Trovik J, Werner HM, Ashton KA, Otton G, Prioietto A, Mints M, Tham E, Bolla MK, Michailidou K, Wang Q, Tyrer JP, Hopper JL, 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, Tomlinson I, Dunning AM, Easton DF, Thompson DJ, Spurdle AB Genetic risk score Mendelian randomization shows that obesity measured as body mass index, but not waist:hip ratio, is causal for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25(11):1503-1510

Pelttari LM, Khan S, Vuorela M, Kiiski JI, Vilks S, Nevanlinna V, Ranta S, Schleutker J, Winqvist R, Kallioniemi A, Dörk T, Bogdanova NV, Figueroa J, Pharoah PD, Schmidt MK, Dunning AM, Garcia-Closas M, Bolla MK, Dennis J, Michailidou K, Wang Q, Hopper JL, Southey MC, Rosenberg EH, Fasching PA, Beckmann MW, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Sawyer EJ, Tomlinson I, Burwinkel B, Surowy H, Guenel P, Truong T, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Benitez J, Gonzalez-Neira A, Neuhausen SL, Anton-Culver H, Brenner H, Arndt V, Meindl A, Schmutzler RK, Brauch H, Brüning T, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Hartikainen JM, Chenevix-Trench G, kConFab/AOCS Investigators, Van Dyck L, Janssen H, Chang-Claude J, Rudolph A, Radice P, Peterlongo P, Hallberg E, Olson JE,

Giles GG, Milne RL, Haiman CA, Schumacher F, Simard J, Dumont M, Kristensen V, Borresen-Dale AL, Zheng W, Beeghly-Fadiel A, Grip M, Andrusis IL, Glendon G, Devilee P, Seynaeve C, Hooning MJ, Collee M, Cox A, Cross SS, Shah M, Luben RN, Hamann U, Torres D, Jakubowska A, Lubinski J, Couch FJ, Yannoukakos D, Orr N, Swerdlow A, Darabi H, Li J, Czene K, Hall P, Easton DF, Mattson J, Blomqvist C, Aittomaki K, Nevanlinna H RAD51B in Familial Breast Cancer. *PLoS One* 2016;11(5):e0153788

Permuth JB, Reid B, Earp M, Chen YA, Monteiro AN, Chen Z, Aocs Study Group, Chenevix-Trench G, Fasching PA, Beckmann MW, Lambrechts D, Vanderstichele A, Van Nieuwenhuysen E, Vergote I, Rossing MA, Doherty JA, Chang-Claude J, Moysich K, Odunsi K, Goodman MT, Shvetsov YB, Wilkens LR, Thompson PJ, Dörk T, Bogdanova N, Butzow R, Nevanlinna H, Pelttari L, Leminen A, Modugno F, Edwards RP, Ness RB, Kelley J, Heitz F, Karlan B, Lester J, Kjaer SK, Jensen A, Giles G, Hildebrandt M, Liang D, Lu KH, Wu X, Levine DA, Bisogna M, Berchuck A, Cramer DW, Terry KL, Tworoger SS, Poole EM, Bandera EV, Fridley B, Cunningham J, Winham SJ, Olson SH, Orlow I, Bjorge L, Kiemeny LA, Massuger L, Pejovic T, Moffitt M, Le N, Cook LS, Brooks-Wilson A, Kelemen LE, Gronwald J, Lubinski J, Wentzensen N, Brinton LA, Lissowska J, Yang H, Hogdall E, Hogdall C, Lundvall L, Pharoah PD, Song H, Campbell I, Eccles D, McNeish I, Whittemore A, McGuire V, Sieh W, Rothstein J, Phelan CM, Risch H, Narod S, McLaughlin J, Anton-Culver H, Ziogas A, Menon U, Gayther S, Ramus SJ, Gentry-Maharaj A, Pearce CL, Wu AH, Kupryjanczyk J, Dansonka-Mieszkowska A, Schildkraut JM, Cheng JQ, Goode EL, Sellers TA Inherited variants affecting RNA editing may contribute to ovarian cancer susceptibility: results from a large-scale collaboration. *Oncotarget* 2016;7(45):72381-72394

Petridis C, Brook MN, Shah V, Kohut K, Gorman P, Caneppelle M, Levi D, Papouli E, Orr N, Cox A, Cross SS, Dos-Santos-Silva I, Peto J, Swerdlow A, Schoemaker MJ, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Michailidou K, Benitez J, Gonzalez-Neira A, Tessier DC, Vincent D, Li J, Figueroa J, Kristensen V, Borresen-Dale AL, Soucy P, Simard J, Milne RL, Giles GG, Margolin S, Lindblom A, Brüning T, Brauch H, Southey MC, Hopper JL, Dörk T, Bogdanova NV, Kabisch M, Hamann U, Schmutzler RK, Meindl A, Brenner H, Arndt V, Winqvist R, Pytkas K, Fasching PA, Beckmann MW, Lubinski J, Jakubowska A, Mulligan AM, Andrusis IL, Tollenaar RA, Devilee P, Le Marchand L, Haiman CA, Mannermaa A, Kosma VM, Radice P, Peterlongo P, Marme F, Burwinkel B, van Deurzen CH, Hollestelle A, Miller N, Kerin MJ, Lambrechts D, Floris G, Wesseling J, Flyger H, Bojesen SE, Yao S, Ambrosone CB, Chenevix-Trench G, Truong T, Guenel P, Rudolph A, Chang-Claude J, Nevanlinna H, Blomqvist C, Czene K, Brand JS, Olson JE, Couch FJ, Dunning AM, Hall P, Easton DF, Pharoah PD, Pinder SE, Schmidt MK, Tomlinson I, Roylance R, Garcia-Closas M, Sawyer EJ Genetic predisposition to ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):22

Rempen A, Chaoui R, Häusler M, Kagan KO, Kozłowski P, von Kaisenberg C, Wisser J Qualitätsanforderungen an die Ultraschalluntersuchung in der Frühschwangerschaft (DEGUM-Stufe I) zwischen 4+0 und 13+6 Schwangerschaftswochen - Empfehlung der DEGUM-Stufe III der Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe der

Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin. *Ultraschall Med* 2016;37(6):579-583

Rios N, Adaskina N, Frömke C, Papendorf F, Schippert C, Koch A, Hillemanns P, Park-Simon TW The Benefit of Baseline Staging-Risk Assessment of Distant Breast Cancer Metastases by Tumor Stage. *Anticancer Res* 2016;36(9):4909-4914

Sandvoss M, Potthast AB, von Versen-Höyneck F, Das AM HELLP Syndrome: Altered Hypoxic Response of the Fatty Acid Oxidation Regulator SIRT 4. *Reprod Sci* 2016;DOI: 10.1177/1933719116667216

Schmidt JJ, Ramazan L, Bockemeyer C, Günter HH, Martens-Lobenhoffer J, Ganzenmüller T, Bode-Böger SM, Kielstein JT Acute interstitial nephritis due to flecainide therapy in the 38(th) week of pregnancy. *BMC Nephrol* 2016;17:28

Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R, Cornelissen S, Broeks A, Adank MA, Meijers H, Waisfisz Q, Hollestelle A, Schutte M, van den Ouweland A, Hooning M, Andrulis IL, Anton-Culver H, Antonenkova NN, Antoniou AC, Arndt V, Bermisheva M, Bogdanova NV, Bolla MK, Brauch H, Brenner H, Bruning T, Burwinkel B, Chang-Claude J, Chenevix-Trench G, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Czene K, Dunning AM, Fasching PA, Figueroa J, Fletcher O, Flyger H, Galle E, Garcia-Closas M, Giles GG, Haeberle L, Hall P, Hillemanns P, Hopper JL, Jakubowska A, John EM, Jones M, Khusnutdinova E, Knight JA, Kosma VM, Kristensen V, Lee A, Lindblom A, Lubinski J, Mannermaa A, Margolin S, Meindl A, Milne RL, Muran TA, Newcomb PA, Offit K, Park-Simon TW, Peto J, Pharoah PD, Robson M, Rudolph A, Sawyer EJ, Schmutzler RK, Seynaeve C, Soens J, Southey MC, Spurdle AB, Surowy H, Swerdlow A, Tollenaar RA, Tomlinson I, Trentham-Dietz A, Vachon C, Wang Q, Whittemore AS, Ziogas A, van der Kolk L, Nevanlinna H, Dörk T, Bojesen S, Easton DF Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for CHEK2*1100delC Carriers. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2750-2760

Schmitz S, Groten T, Schleussner E, Battefeld W, Hillemanns P, Schippert C, von Versen-Höyneck F Gestational diabetes mellitus: an evaluation of gynecologists' knowledge of guidelines and counseling behavior. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294(6):1209-1217

Schwarz C, Gross MM, Heusser P, Berger B Womens perceptions of induction of labour outcomes: Results of an online-survey in Germany. *Midwifery* 2016;35:3-10

Selich A, Daudert J, Hass R, Philipp F, von Kaisenberg C, Paul G, Cornils K, Fehse B, Rittinghausen S, Schambach A, Rothe M Massive Clonal Selection and Transiently Contributing Clones During Expansion of Mesenchymal Stem Cell Cultures Revealed by Lentiviral RGB-Barcode Technology. *Stem Cells Transl Med* 2016;5(5):591-601

Shi J, Zhang Y, Zheng W, Michailidou K, Ghoussaini M, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Lush M, Milne RL, Shu XO, Beesley J, Kar S, Andrulis IL, Anton-Culver H, Arndt V, Beckmann MW, Zhao Z, Guo X, Benitez J, Beeghly-Fadiel A, Blot W, Bogdanova NV, Bojesen SE, Brauch H, Brenner H, Brinton L, Broeks A, Bruning T, Burwinkel B, Cai H, Canisius S, 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, Miao H, Hollestelle A, Hopper JL, Hsiung CN, Investigators K, Ito H, Jakubowska A, Johnson N, Torres D, Kabisch M, Kang D, Khan S, Knight JA, Kosma VM, Lambrechts D, Li J, Lindblom A, Lophatananon A, Lubinski J, Mannermaa A, Manoukian S, Le Marchand L, Margolin S, Marme F, Matsuo K, McLean C, Meindl A, Muir K, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Nord S, Borresen-Dale AL, Olson JE, Orr N, van den Ouweland AM, Peterlongo P, Choudary Putti T, Rudolph A, Sangrajrang S, Sawyer EJ, Schmidt MK, Schmutzler RK, Shen CY, Hou MF, Shrubsole MJ, Southey MC, Swerdlow A, Hwang Teo S, Thienpont B, Toland AE, Tollenaar RA, Tomlinson I, Truong T, Tseng CC, Wen W, Winqvist R, Wu AH, Har Yip C, Zamora PM, Zheng Y, Floris G, Cheng CY, Hooning MJ, Martens JW, Seynaeve C, Kristensen VN, Hall P, Pharoah PD, Simard J, Chenevix-Trench G, Dunning AM, Antoniou AC, Easton DF, Cai Q, Long J Fine-scale mapping of 8q24 locus identifies multiple independent risk variants for breast cancer. *Int J Cancer* 2016;139(6):1303-1317

Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R, Pylkas K, Couch F, Tischkowitz M, Foulkes WD, Dennis J, Michailidou K, van Rensburg EJ, Heikkinen T, Nevanlinna H, Hopper JL, Dörk T, Claes KB, Reis-Filho J, Teo ZL, Radice P, Catucci I, Peterlongo P, Tsimiklis H, Odefrey FA, Dowty JG, Schmidt MK, Broeks A, Hogervorst FB, Verhoef S, Carpenter J, Clarke C, Scott RJ, Fasching PA, Haeberle L, Kicici AB, Beckmann MW, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Fletcher O, Johnson N, Bolla MK, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Marme F, Burwinkel B, Yang R, Guenel P, Truong T, Menegaux F, Sanchez M, Bojesen S, Nielsen SF, Flyger H, Benitez J, Zamora MP, Perez JL, Menendez P, Anton-Culver H, Neuhausen S, Ziogas A, Clarke CA, Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, Brauch H, Bruning T, Ko YD, Muranen TA, Aittomaki K, Blomqvist C, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Spurdle AB, Investigators K, Australian Ovarian Cancer Study Group, Wauters E, Smeets D, Beuselinck B, Floris G, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Olson JE, Vachon C, Pankratz VS, McLean C, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Kristensen V, Alnaes GG, Zheng W, Hunter DJ, Lindstrom S, Hankinson SE, Kraft P, Andrulis I, Knight JA, Glendon G, Mulligan AM, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Kauppila S, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, Hollestelle A, Garcia-Closas M, Figueroa J, Chanock SJ, Lissowska J, Czene K, Darabi H, Eriksson M, Eccles DM, Rafiq S, Tapper WJ, Gerty SM, Hooning MJ, Martens JW, Collee JM, Tilanus-Linthorst M, Hall P, Li J, Brand JS, Humphreys K, Cox A, Reed MW, Luccarini C, Baynes C, Dunning AM, Hamann U, Torres D, Ulmer HU, Rudiger T, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska K, Durda K, Slager S, Toland AE, Ambrosone CB, Yannoukakos D, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Jones M, Gonzalez-Neira A, Pita G, Alonso MR, Alvarez N, Herrero D, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, Simard J, Dumont M, Soucy P, Eeles R, Muir K, Wiklund F, Gronberg H, Schleutker J, Nordestgaard BG, Weischer M, Travis RC, Neal D, Donovan JL, Hamdy FC, Khaw KT, Stanford JL, Blot WJ, Libodeau S, Schaid DJ, Kelley JL, Maier C, Kibel AS, Cybulski C, Cannon-Albright L, Butterbach K, Park J, Kaneva R, Batra J, Teixeira MR, Kote-Jarai Z, Olama AA, Benlloch S, Renner SP, Hartmann A, Hein A, Ruebner M, Lambrechts D, Van Nieuwenhuysen E, Vergote I, Lambrechts

S, Doherty JA, Rossing MA, Nickels S, Eilber U, Wang-Gohrke S, Odunsi K, Sucheston-Campbell LE, Friel G, Lurie G, Killeen JL, Wilkens LR, Goodman MT, Runnebaum I, Hillemanns PA, Pelttari LM, Butzow R, Modugno F, Edwards RP, Ness RB, Moysich KB, du Bois A, Heitz F, Harter P, Kommos S, Karlan BY, Walsh C, Lester J, Jensen A, Kjaer SK, Hogdall E, Peissel B, Bonanni B, Bernard L, Goode EL, Fridley BL, Vierkant RA, Cunningham JM, Larson MC, Fogarty ZC, Kalli KR, Liang D, Lu KH, Hildebrandt MA, Wu X, Levine DA, Dao F, Bisogna M, Berchuck A, Iversen ES, Marks JR, Akushevich L, Cramer DW, Schildkraut J, Terry KL, Poole EM, Stampfer M, Tworoger SS, Bandera EV, Orlov I, Olson SH, Bjorge L, Salvesen HB, van Altena AM, Aben KK, Kiemenev LA, Massuger LF, Pejovic T, Bean Y, Brooks-Wilson A, Kelemen LE, Cook LS, Le ND, Gorski B, Gronwald J, Menkiszak J, Hogdall CK, Lundvall L, Nedergaard L, Engelholm SA, Dicks E, Tyrer J, Campbell I, McNeish I, Paul J, Siddiqui N, Glasspool R, Whittemore AS, Rothstein JH, McGuire V, Sieh W, Cai H, Shu XO, Teten RT, Sutphen R, McLaughlin JR, Narod SA, Phelan CM, Monteiro AN, Fenstermacher D, Lin HY, Permut JB, Sellers TA, Chen YA, Tsai YY, Chen Z, Gentry-Maharaj A, Gayther SA, Ramus SJ, Menon U, Wu AH, Pearce CL, Van Den Berg D, Pike MC, Dansonka-Mieszkowska A, Plisiecka-Halasa J, Moes-Sosnowska J, Kupryjanczyk J, Pharoah PD, Song H, Winship I, Chenevix-Trench G, Giles GG, Tavtigian SV, Easton DF, Milne RL PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS. *J Med Genet* 2016;53(12):800-811

Stoll K, Hauck Y, Downe S, Edmonds J, Gross MM, Malott A, McNiven P, Swift E, Thomson G, Hall WA Cross-cultural development and psychometric evaluation of a measure to assess fear of childbirth prior to pregnancy. *Sex Reprod Healthc* 2016;8:49-54

Sucheston-Campbell LE, Cannioto R, Clay AI, Etter JL, Eng KH, Liu S, Battaglia S, Hu Q, Szender JB, Minlikeeva A, Joseph J, Mayor P, Abrams SI, Segal B, Wallace PK, Soh KT, Zsiros EZ, Anton-Culver H, Bandera EV, Beckmann MW, Berchuck A, Bjorge L, Bruegl A, Campbell IG, Campbell SP, Chenevix-Trench G, Cramer D, Dansonka-Mieszkowska A, Dao F, Diergaard B, Doerk T, Doherty JA, du Bois A, Eccles D, Engelholm SA, Fasching PA, Gayther SA, Gentry-Maharaj A, Glasspool RM, Goodman MT, Gronwald J, Harter P, Hein A, Heitz F, Hillemanns P, Hogdall C, Hogdall EV, Huzarski T, Jensen A, Johnatty SE, Jung A, Karlan B, Klappdor R, Kluz T, Konopka B, Kruger Kjaer S, Kupryjanczyk J, Lambrechts D, Lester J, Lubinski J, Levine DA, Lundvall L, McGuire V, McNeish IA, Menon U, Modugno F, Ness RB, Orsulic S, Paul J, Pearce CL, Pejovic T, Pharoah P, Ramus SJ, Rothstein J, Rossing MA, Rubner M, Schildkraut JM, Schmalfeldt B, Schwaab I, Siddiqui N, Sieh W, Sobiczewski P, Song H, Terry KL, Van Nieuwenhuysen E, Vanderstichele A, Vergote I, Walsh CS, Webb PM, Wentzensen N, Whittemore AS, Wu AH, Ziogas A, Odunsi K, Chang-Claude J, Goode EL, Moysich KB No evidence that genetic variation in the myeloid-derived suppressor cell pathway influences ovarian cancer survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(3):420-424

von Kaisenberg C, Chaoui R, Häusler M, Kagan KO, Kozłowski P, Merz E, Rempen A, Steiner H, Tercanli S, Wissler J, Heling KS Qualitätsanforderungen an die weiterführende differenzierte Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik (DEGUM-

Stufen II und III) im Zeitraum 11-13+6 Schwangerschaftswochen. *Ultraschall Med* 2016;37(3):297-302

White AL, Min TH, Gross MM, Kajeechiwa L, Thwin MM, Hanboonkunupakarn B, Than HH, Zin TW, Rijken MJ, Hoogenboom G, McGready R Accelerated Training of Skilled Birth Attendants in a Marginalized Population on the Thai-Myanmar Border: A Multiple Methods Program Evaluation. *PLoS One* 2016;11(10):e0164363

Woelber L, Griebel LF, Eulenburg C, Sehoul J, Jueckstock J, Hilpert F, de Gregorio N, Hasenburg A, Ignatov A, Hillemanns P, Fuerst S, Strauss HG, Baumann KH, Thiel FC, Mustea A, Meier W, Harter P, Wimberger P, Hanker LC, Schmalfeldt B, Canzler U, Fehm T, Luyten A, Hellriegel M, Kosse J, Heiss C, Hantschmann P, Mallmann P, Tanner B, Pfisterer J, Richter B, Neuser P, Mahner S Role of tumour-free margin distance for loco-regional control in vulvar cancer-a subset analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie CaRE-1 multicenter study. *Eur J Cancer* 2016;69:180-188

Wojcieszek AM, Boyle FM, Belizan JM, Cassidy J, Cassidy P, Erwich J, Farrales L, Gross MM, Heazell A, Leisher SH, Mills T, Murphy M, Pettersson K, Ravalici D, Ruidiaz J, Siassakos D, Silver RM, Storey C, Vannacci A, Middleton P, Ellwood D, Flenady V Care in subsequent pregnancies following stillbirth: an international survey of parents. *BJOG* 2016;DOI: 10.1111/1471-0528.14424

Wyszynski A, Hong CC, Lam K, Michailidou K, Lytle C, Yao S, Zhang Y, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Hopper JL, Southey MC, Schmidt MK, Broeks A, Muir K, Lophatananon A, Fasching PA, Beckmann MW, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Sawyer EJ, Tomlinson I, Burwinkel B, Marme F, Guenel P, Truong T, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Neuhausen SL, Brenner H, Dieffenbach AK, Meindl A, Schmutzler RK, Brauch H, GENICA Network, Nevanlinna H, Khan S, Matsuo K, Ito H, Dörk T, Bogdanova NV, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kosma VM, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group, Wu AH, Van Den Berg D, Lambrechts D, Wildiers H, Chang-Claude J, Rudolph A, Radice P, Peterlongo P, Couch FJ, Olson JE, Giles GG, Milne RL, Haiman CA, Henderson BE, Dumont M, Teo SH, Wong TY, Kristensen V, Zheng W, Long J, Winqvist R, Pylkas K, Andrulis IL, Knight JA, Devilee P, Seynaeve C, Garcia-Closas M, Figueroa J, Klevebring D, Czene K, Hooning MJ, van den Ouweland AM, Darabi H, Shu XO, Gao YT, Cox A, Blot W, Signorello LB, Shah M, Kang D, Choi JY, Hartman M, Miao H, Hamann U, Jakubowska A, Lubinski J, Sangrajrang S, McKay J, Toland AE, Yannoukakis D, Shen CY, Wu PE, Swerdlow A, Orr N, Simard J, Pharoah PD, Dunning AM, Chenevix-Trench G, Hall P, Bandera E, Amos C, Ambrosone C, Easton DF, Cole MD An intergenic risk locus containing an enhancer deletion in 2q35 modulates breast cancer risk by deregulating IGFBP5 expression. *Hum Mol Genet* 2016;25(17):3863-3876

Yang Y, Melzer C, Bucan V, von der Ohe J, Otte A, Hass R Conditioned umbilical cord tissue provides a natural three-dimensional storage compartment as in vitro stem cell niche for human mesenchymal stroma/stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2016;7(1):28

Zeng C, Guo X, Long J, Kuchenbaecker KB, Droit A, Michailidou K, Ghossein M, Kar S, Freeman A, Hopper JL, Milne RL, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Agata S, Ahmed S, Aittomaki K, Andrulis

IL, Anton-Culver H, Antonenkova NN, Arason A, Arndt V, Arun BK, Arver B, Bacot F, Barrowdale D, Baynes C, Beeghly-Fadiel A, Benitez J, Bermisheva M, Blomqvist C, Blot WJ, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bonanni B, Borresen-Dale AL, Brand JS, Brauch H, Brennan P, Brenner H, Broeks A, Bruning T, Burwinkel B, Buys SS, Cai Q, Caldes T, Campbell I, Carpenter J, Chang-Claude J, Choi JY, Claes KB, Clarke C, Cox A, Cross SS, Czene K, Daly MB, de la Hoya M, De Leeneer K, Devilee P, Diez O, Domchek SM, Doody M, Dorfling CM, Dörk T, Dos-Santos-Silva I, Dumont M, Dwek M, Dworniczak B, Egan K, Eilber U, Einbeigi Z, Ejlersen B, Ellis S, Frost D, Lalloo F, EMBRACE, Fasching PA, Figueroa J, Flyger H, Friedlander M, Friedman E, Gambino G, Gao YT, Garber J, Garcia-Closas M, Gehrig A, Damiola F, Lesueur F, Mazoyer S, Stoppa-Lyonnet D, behalf of GEMO Study Collaborators, Giles GG, Godwin AK, Goldgar DE, Gonzalez-Neira A, Greene MH, Guenel P, Haeberle L, Haiman CA, Hallberg E, Hamann U, Hansen TV, Hart S, Hartikainen JM, Hartman M, Hassan N, Healey S, Hogervorst FB, Verhoef S, HEBON, Hendricks CB, Hillemanns P, Hollestelle A, Hulick PJ, Hunter DJ, Imyanitov EN, Isaacs C, Ito H, Jakubowska A, Janavicius R, Jaworska-Bieniek K, Jensen UB, John EM, Joly Beuparlant C, Jones M, Kabisch M, Kang D, Karlan BY, Kauppila S, Kerin MJ, Khan S, Khusnutdinova E, Knight JA, Konstantopoulou I, Kraft P, Kwong A, Laitman Y, Lambrechts D, Lazaro C, Le Marchand L, Lee CN, Lee MH, Lester J, Li J, Liljegren A, Lindblom A, Lophatananon A, Lubinski J, Mai PL, Mannermaa A, Manoukian S, Margolin S, Marme F, Matsuo K, McGuffog L, Meindl A, Menegaux F, Montagna M, Muir K, Mulligan AM, Nathanson KL, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Newcomb PA, Nord S, Nussbaum RL, Offit K, Olah E, Olopade OI, Olswold C, Osorio A, Papi L, Park-Simon TW, Paulsson-Karlsson Y, Peeters S, Peissel B, Peterlongo P, Peto J, Pfeiler G, Phelan CM, Presneau N, Radice P, Rahman N, Ramus SJ, Rashid MU, Rennert G, Rhiem K, Rudolph A, Salani R, Sangrajrang S, Sawyer EJ, Schmidt MK, Schmutzler RK, Schoemaker MJ, Schurmann P, Seynaeve C, Shen CY, Shrubsole MJ, Shu XO, Sigurdson A, Singer CF, Slager S, Soucy P, Southey M, Steinemann D, Swerdlow A, Szabo CI, Tchatchou S, Teixeira MR, Teo SH, Terry MB, Tessier DC, Teule A, Thomassen M, Tihomirova L, Tischkowitz M, Toland AE, Tung N, Turnbull C, van den Ouweland AM, van Rensburg EJ, Ven den Berg D, Vijai J, Wang-Gohrke S, Weitzel JN, Whittemore AS, Winqvist R, Wong TY, Wu AH, Yannoukakos D, Yu JC, Pharoah PD, Hall P, Chenevix-Trench G, KConFab, AOCs Investigators, Dunning AM, Simard J, Couch FJ, Antoniou AC, Easton DF, Zheng W Identification of independent association signals and putative functional variants for breast cancer risk through fine-scale mapping of the 12p11 locus. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):64

Zhao Z, Wen W, Michailidou K, Bolla MK, Wang Q, Zhang B, Long J, Shu XO, Schmidt MK, Milne RL, Garcia-Closas M, Chang-Claude J, Lindstrom S, Bojesen SE, Ahsan H, Aittomaki K, Andrulis IL, Anton-Culver H, Arndt V, Beckmann MW, Beeghly-Fadiel A, Benitez J, Blomqvist C, Bogdanova NV, Borresen-Dale AL, Brand J, Brauch H, Brenner H, Burwinkel B, Cai Q, Casey G, Chenevix-Trench G, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Czene K, Dörk T, Dumont M, Fasching PA, Figueroa J, Flesch-Janys D, Fletcher O, Flyger H, Fostira F, Gammon M, Giles GG, Guenel P, Haiman CA, Hamann U, Harrington P, Hartman M, Hooning MJ, Hopper JL, Jakubowska A, Jasmine F, John EM, Johnson N, Kabisch M, Khan S, Kibriya M,

Knight JA, Kosma VM, Kriege M, Kristensen V, Le Marchand L, Lee E, Li J, Lindblom A, Lophatananon A, Luben R, Lubinski J, Malone KE, Mannermaa A, Manoukian S, Margolin S, Marme F, McLean C, Meijers-Heijboer H, Meindl A, Miao H, Muir K, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Neven P, Olson JE, Perkins B, Peterlongo P, Phillips KA, Pylkas K, Rudolph A, Santella R, Sawyer EJ, Schmutzler RK, Schoemaker M, Shah M, Shrubsole M, Southey MC, Swerdlow AJ, Toland AE, Tomlinson I, Torres D, Truong T, Ursin G, Van Der Luijt RB, Verhoef S, Wang-Gohrke S, Whittemore AS, Winqvist R, Pilar Zamora M, Zhao H, Dunning AM, Simard J, Hall P, Kraft P, Pharoah P, Hunter D, Easton DF, Zheng W Association of genetic susceptibility variants for type 2 diabetes with breast cancer risk in women of European ancestry. *Cancer Causes Control* 2016;27(5):679-693

Zinsser LA, Stoll K, Gross MM Midwives' attitudes towards supporting normal labour and birth - A cross-sectional study in South Germany. *Midwifery* 2016;39:98-102

Zondag DC, Gross MM, Grylka-Baeschin S, Poat A, Petersen A The dynamics of epidural and opioid analgesia during labour. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294(5):967-977

Übersichtsarbeiten

Dammann O Causality, mosaics, and the health sciences. *Theor Med Bioeth* 2016;37(2):161-168

Feist H, von Kaisenberg C, Hussein K Pathologisch-anatomische und klinische Aspekte der Plazenta bei Frühgeburt. *Pathologie* 2016;DOI: 10.1007/s00292-016-0156-x

Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, Ellwood D, Erwich JJ, Coory M, Khong TY, Silver RM, Smith GC, Boyle FM, Lawn JE, Blencowe H, Leisher SH, Gross MM, Horey D, Farrales L, Bloomfield F, McCowan L, Brown SJ, Joseph KS, Zeitlin J, Reinebrant HE, Ravaldi C, Vannacci A, Cassidy J, Cassidy P, Farquhar C, Wallace E, Siassakos D, Heazell AE, Storey C, Sadler L, Petersen S, Frøen JF, Goldenberg RL, Lancet Ending Preventable Stillbirths study group, Lancet Stillbirths In High-Income Countries Investigator Group. Stillbirths: recall to action in high-income countries. *Lancet* 2016;387(10019):691-702

Hillemanns P, Soergel P, Hertel H, Jentschke M Epidemiology and Early Detection of Cervical Cancer. *Oncol Res Treat* 2016;39(9):501-506

Hoffmann A, Floerkemeier T, Melzer C, Hass R Comparison of in vitro-cultivation of human mesenchymal stroma/stem cells derived from bone marrow and umbilical cord. *J Tissue Eng Regen Med* 2016;DOI: 10.1002/term.2153

Holthausen-Markou Sophia, Schippert Cordula. Unerfüllter Kinderwunsch aus gynäkologisch-psychosomatischer Perspektive. *Frauenheilkunde* up2date 2016;10(3):223-238

Melzer C, Yang Y, Hass R Interaction of MSC with tumor cells. *Cell Commun Signal* 2016;14(1):20

von Ehr J, von Versen-Höyneck F Implications of maternal conditions and pregnancy course on offspring's medical problems in adult life. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294(4):673-679

Abstracts

2016 wurden 8 Abstracts publiziert.

Promotionen

Beckmeier, Luisa Marie (Dr. med.): Evaluation aktiver Kamerasysteme in der operativen Gynäkologie Aufbau, Bedienung, Komfort, Operationen und Ergebnisse.

Floß, Kathrin (Dr. med.): Fertilität und Schwangerschaftsoutcome nach Myomenukleation per Mini-Laparotomie unter mikrochirurgischen Bedingungen bei symptomatischem Uterus myomatosus.

Grunenberg, Carolin (Dr. med.): Sequenzvarianten und Regulation ausgewählter microRNAs bei Patientinnen mit Brust- oder Eierstockkrebs.

Herms, Stefanie (Dr. med.): Korrelation des arteriellen pH-Wertes aus der Mikroblooduntersuchung subpartal zum tatsächlichen outcome pH-Wert postpartal.

Hoffmeister, Victoria Malin (Dr. med.): Klinisches Bild, Therapie und Verlauf der Vaginalen Intraepithelialen Neoplasie.

Malliou-Becher, Maria-Nefeli (Dr. med.): The influence of maternal age on superovulation, cytoskeletal morphology and cohesion complex organization during meiosis II using high resolution confocal microscopy.

Mücke, Johanna Franziska (Dr. med.): Isthmozervikale Markierung und SPECTCT zur optimalen Detektion von Sentinellymphknoten beim Endometriumkarzinom Technik, Erfahrungen und Ergebnisse.

Sui, Hongying (Dr. med.): Variants of RFD3 in invasive cervical cancer patients.

Xie, Xiaoxi (Dr. med.): Comparative study of Triple-negative breast cancer cell lines to selected therapeutic treatments.

Yu, Xuejiao (Dr. med.): Breast cancer gene variants and the susceptibility to cervical cancer.

Stipendien

Yang, Yuanyuan: Forschungsstipendium des DAAD.

Mao, Xianxian: Forschungsstipendium des Chinese Scholarship Council.

Helbig, Sonja: Travel Grant von Glaxo SmithKline Beecham; Travel Grant des EMBL; Travel Grant der COST Action IS1405 Training School.

Melzer, Catharina: Travel Grant der Signal Transduction Society.

Yang, Yuanyuan: Travel Grant der Signal Transduction Society.

Sun, Xinxin: Forschungsstipendium der Zhengzhou Universität.

von Versen-Höyneck, Frauke: Heisenberg-Stipendium der DFG.

Wissenschaftspreise

Schippert, Cordula: Lehrpreis der MHH für das vierte Studienjahr.

Otte, Anna: Promotionspreis der MHH.

Schröder-Heurich, Bianca: Posterpreis der International Society of Reproductive Immunology.

Melzer, Catharina: Posterpreis der Signal Transduction Society.

Auszeichnungen

Hass, Ralf: Ehrenmitgliedschaft der Signal Transduction Society.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.): Grant reviewer for National Institutes of Health (USA); Journal reviews for New England Journal of Medicine, Online Journal of Public Health Informatics, Neonatology, and Emerging Themes in Epidemiology.

Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.): Grant Reviewer für das Bundesministerium für Bildung und Forschung; Peer Reviewer für BMC Medicine, Cancer Genetics, Free Radical Biology & Medicine, Oncotarget, PLoS Genetics, The Breast; Mitglied des Editorial Boards von 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 (Prof. Dr. phil.): Leitung Hebammenstudiengang (MSc). Workgroup Chair der COST-Action COST Action IS1405. Mitglied in der International Early Labour Research Group, im wissenschaftlichen Beirat zur Optimierung der Qualität in der außerklinischen Geburtshilfe (QUAG e.V.), im Deutschen Hebammenverband (DHV), in der Deutschen Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi), im wissenschaftlichen Beirat der International Confederation of Midwives (ICM). Mitherausgeberin des Hebammen-Literatur-Dienstes (HeLiDi). Associate editor BMC Pregnancy and Childbirth. Editorial board International Journal of Childbirth. Mitglied im Fortbildungsbeirat Fachzeitschrift „Die Hebamme“. Reviewerin für die Fachzeitschriften Archives in Gynecology and Obstetrics, BMC Pregnancy and Childbirth, HebammenForum, International Journal of Childbirth.

Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.): Grant Reviewer für Dutch Cancer Society (KWF Kankerbestrijding), Croatian Science Foundation (HRZZ), Irish Cancer Society; Editorial Board Member der internationalen Fachzeitschriften Signal Transduction, Cell Communication and Signaling, The open Geriatric Medicine Journal and Journal of Aging Science; Gutachter für Cell Communication & Signaling, Scientific Reports, Stem Cells, Oncotarget, Stem Cells Translational Medicine, Nature Reviews Drug Discovery.

von Versen-Höyneck, Frauke (Prof. Dr. med.): Grant Reviewer für Deutsche Forschungsgemeinschaft, B. Braun Stiftung, Stiftung Pathobiochemie; Peer Reviewer für Cell and Tissue Banking, Placenta, Geburtshilfe & Frauenheilkunde, BMC Pregnancy and Childbirth, Mitglied des Editorial Boards von International Journal of Gynecology and Clinical Practice.

Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Heinrich Lanfermann

Tel.: 0511/532-6654 • E-Mail: neuroradiologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/neuroradiologie.html

■ Keywords: Neuroradiologie

Forschungsprofil

Im Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie werden neueste MR-Methoden getestet, um zukünftig zerebrale Pathologien exakter zu charakterisieren. Als Messinstrumente stehen insbesondere zwei Ganzkörper-3T-MR-Tomographen mit Aufrüstungen für Multikernspektroskopie und 64 Kanal-Kopf-Halsspule sowie ein präklinischer 7T-MR-Tomograph zur Verfügung.

Frau Prof. Dr. Dr. X.Q. Ding, Leiterin der Experimentellen Neuroradiologie, betreut in ihrer AG als Schwerpunkte die Etablierung neuer quantitativer MR-Bildgebungsverfahren (qMRI) und die MR-Spektroskopie. So wird im Projekt IFB-Tx-II zusammen mit der 1H-MR-Spektroskopie auch der zerebrale Energie-Stoffwechsel mittels 31P-MR Spektroskopie erfasst und insbesondere für die Verlaufsbeurteilung von neurodegenerativen Veränderungen nach einer Transplantation ausgewertet. Nach der Etablierung eines weltweit neuen Ganzhirn-1H-Spektroskopie-Verfahrens (wbMRSI) mit Echozeiten unter 20ms an der MHH im Rahmen einer internationalen Kooperation (Prof. Maudsley, University Miami, USA) hat Frau Prof. Ding die Evaluation weitergeführt; hierbei wird der Stoffwechsel des gesamten Hirnparenchyms - insbesondere auch exzitatorische Neurotransmitter (Glx) und Entzündungsmarker wie Myo-Inositol - innerhalb kurzer Zeit gemessen. Diese neue MR-Technik wurde u. a. im Projekt FASTBRAIN angewendet. Die Ergebnisse dieser wegweisenden Studie sind vom Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism zur Veröffentlichung angenommen worden. In einer mittlerweile zweiten Förderperiode durch die DFG erfolgt die Erfassung mikrostruktureller und metabolischer Veränderungen des alternden menschlichen Gehirns durch die kombinierte Anwendung von qMRI und wbMRSI. Erste Ergebnisse wurden im renommierten Journal NeuroImage publiziert.

Prof. Dr. F. Beißner (AG „Somatosensorische und Vegetative Therapieforchung“, mit freundlicher Unterstützung der Horst-Görtz-Stiftung) erforscht therapeutische Verfahren, die ihre Wirkung über eine Stimulation des somatischen oder vegetativen Nervensystems entfalten. Hierbei kommt u.a. die von ihm entwickelte „maskierte Independent Component Analyse (mICA)“ zum Einsatz, ein vielseitiges Werkzeug für die funktionelle Bildgebung. Damit lassen sich beispielsweise aus fMRT-Daten reproduzierbare Netzwerke von Hirnregionen mit ähnlichem Aktivitätsverlauf isolieren. Unter Verwendung einer MRT-tauglichen Unterdruckkammer werden die Auswirkungen der provozierten Blutdruckänderungen auf die autoregulatorischen Hirnstammzentren untersucht. Ein weiteres Projekt beschäftigt sich mit der Wahrnehmung und Verarbeitung des Schmerzes und der entsprechenden funktionellen Repräsentation im Hirnstamm.

Frau PD Dr. A. Giesemann hat lokal hochauflösende 3T-MR-Techniken zur Darstellung der Hörnerven und des Innenohres eingesetzt, 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, dieses Projekt wird fortgesetzt. Ein weiterer Schwerpunkt ihrer wissenschaftlichen Aktivitäten ist die hochauflösende Darstellung des Innenohres insbesondere zur Identifizierung und dann Therapiekontrolle des sogenannten „Hydrops“ bei Patienten mit einem Morbus Menière.

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 MR-Methode wurden in Zusammenarbeit mit der Klinik für

Neurologie und der Klinik für Augenheilkunde MS-Patienten unterschiedlicher Erkrankungstypen und gesunde Kontrollen untersucht, um einen Zusammenhang zwischen mikrostrukturellen Gewebeveränderungen durch die Erkrankung und den Beeinträchtigungen der Patienten herzustellen. Hierbei sind insbesondere die Veränderungen des optischen und des motorischen Systems Ziel der Untersuchung. Ein weiterer Schwerpunkt von ihm ist die Detektion von Eisenablagerungen mit quantitativen suszeptibilitätsgewichteten MR-Sequenzen (QSM, internationale Zusammenarbeit mit Dr. Lu, Cornell University, USA), dabei u. a. die Entwicklung der Eisenablagerungen im Rahmen der Hirnreifung/Hirnentwicklung sowie der Charakterisierung von neurodegenerativen Erkrankungen (z.B. MS). Diese Methode wird auch dazu genutzt, die Auswirkungen der Eisenablagerungen auf quantitative Diffusions-Untersuchungen (Diffusions-Kurtosis) zu analysieren.

Im Rahmen eines durch die hochschulinterne Leistungsförderung (HiLF) unterstützten Projektes untersucht Frau Dr. E. Bültmann in Kooperation mit Frau Prof. Radtke von der PHW die Erfassung der Nervenregeneration in vivo unter Einsatz des präklinischen 7T MR-Scanners. Weitere Forschungsprojekte von Frau Dr. Bültmann betreffen die mikrostrukturellen und metabolischen Veränderungen während der Hirnreifung.

An einem aufwendig konstruierten Plexiglasmodell prüft Herr Dr. D. Meila den Erfolg unterschiedlicher transvenöser und transarterieller Embolisierungstechniken bei einer schwerwiegenden und unbehandelt häufig lebensbedrohlichen arteriovenösen Malformation des Kindesalters, der Vena Galeni Malformation.

Die neuro-interventionelle Schlaganfalltherapie hat sich in den letzten Jahren zu einem etablierten Baustein in der Akuttherapie des frischen Gefäßverschlusses entwickelt. Herr Dr. F. Donnerstag untersucht in diesem Zusammenhang die histopathologische Zusammensetzung von gewonnenen Thromben aus hirnbasisnahen Arterien in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie.

Frau Dr. D. Wittfoth-Schardt verwendet das für die klinisch orientierte neurowissenschaftliche Forschung wichtige und mittlerweile etablierte MR-Verfahren, die funktionelle MR-Bildgebung (fMRT), für die Untersuchung von z. B. Funktionseinschränkungen bei zerebralen Erkrankungen oder die Erfassung des Einflusses 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. Eine besonders innovative fMRT-Studie wird nachfolgend vorgestellt.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Feasibility of Process- and Embodiment-focused Psychology (PEP) for Parkinson's Disease: an investigation with fMRI

Feasibility of Process- and Embodiment-focused Psychology (PEP) for Parkinson's Disease: an investigation with fMRI Dr. rer. nat. Dina Wittfoth (Institute of Neuroradiology) in cooperation with Dr. rer. nat. Matthias Wittfoth (PEP therapist), Dr. med. Martin Klietz (Clinic of Neurology) and Dr. med. Michael Bohne (Founder of PEP).

A brief description of the project (funded by the Parkinson-Fonds Deutschland) is presented in the following. The diagnosis of Parkinson's disease (PD) is a major stressful life-event. Facing a serious neurodegenerative disorder is a huge challenge; and the development of depression and/or anxiety disorders is a commonly reported, clinically highly significant phenomenon.

The ability to regulate one's emotional state is critical for a stable and healthy psychological state, especially in potentially threatening situations. Based on previous work we are investigating two basic assumptions in a study that involves self-touch to regulate emotion, in particular PD-related fears. Firstly, major neuroscientific emotion theories emphasize the importance of the human body, specifically in sending feedback signal to brain regions associated with emotional perception and evaluation (Colombetti, 2013). Secondly, there is a long tradition of psychotherapeutic techniques that stimulate specific body parts aiming to reduce stress and fears particularly for posttraumatic disorders (for review please see van der Kolk, 2014).

In Germany, body tapping techniques underwent major advancements over the past decade. A shared principle is that specific parts of the body are tapped while reactivating fear-related themes. Our approach employs the methods of Process- and Embodiment-focused Psychology (PEP) developed by Dr. Michael Bohne who combined body-tapping techniques with simple but powerful cognitive strategies to improve self-efficacy and self-esteem (Bohne, 2013). It is widely used as psychotherapeutic intervention in Germany with an emphasis on stressful situations potentially inducing performance anxiety (e.g. in sports or on stage). We hypothesized that PEP can help patients with a PD diagnosis to regain control and reduce feelings of discomfort and helplessness related to the disease.

Our current sample contains data from 21 neurologically tested PD patients (51-74 years, disease duration: less than ten years) with mild to moderate clinical manifestations assessed with the Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) including non-motoric symptoms. PD patients are tested during „on“ state of their dopaminergic medications. To date, sixteen patients underwent at least one fMRI session, ten have already completed their second fMRI session after two sessions of PEP coaching. Five patients are participating only in the PEP sessions due to MRI contraindications.

Prior to testing PD patients, we completed a pilot study with 21 healthy subjects (ten females, mean age \pm SD of 58.4 ± 3.2 years) to investigate whether the tapping technique indeed has effects that are measurable with fMRI. We collected behavioral and functional magnetic resonance imaging (fMRI) data of two sessions, before and after receiving instructions about body tapping. We recruited five laypersons who were naïve with respect to the method and the purpose of the study. Two PEP experts familiarized the instructors with the script for the tapping regimen which the instructors then passed on to the participants. The participants of the study were also naïve with respect to the purpose of the tapping sequence.

Participants viewed and rated (negativity 0-7) a set of neutral, fear-inducing and disgust-inducing pictures of the IAPS (International Affective Picture System). In between the first and the second session, participants learned the body tapping sequence using the most negative picture from the previous picture set as an example.

During the second fMRI session, participants visualized tapping their favorite spot while they viewed an equivalent picture set and rated picture negativity.

Regulatory effects of body tapping were present across emotions, although to differing degrees (regulation \times emotion $F(2,40)=5.59$, $p=.007$; see Fig. 1). While body tapping resulted in lower negativity ratings compared with the passive viewing condition for all types of pictures, the effect was most pronounced for disgust pictures, intermediate for fear pictures and lowest for neutral pictures (disgust > fear $t(20)=1.81$, $p=.043$; fear > neutral $t(20)=1.34$, $p=.098$; disgust > neutral $t(20)=3.89$, $p<.001$).

We recorded functional MRI data on a 3-Tesla Siemens Skyra with a 32-channel headcoil. Following preprocessing we calculated fixed-effects single subject models and entered the first-level T-contrasts for fear, disgust and neutral in each treatment condition (viewing vs. tapping) into a second level general linear model to compare neural activation across sessions and conditions.

We found that parts of the default mode network including the anterior cingulate cortex (ACC), the precuneus, the calcarine gyrus and the anterior insula were less active in the tapping session compared with the viewing session (Fig. 2, see Raichle et al., 2001). We also show that activation in the fusiform gyrus differentially responds to both treatment and emotional valence (Fig. 3). In addition to the fusiform gyrus/parahippocampal gyrus complex, other emotion-processing regions such as the right inferior frontal gyrus (pars triangularis), the lingual gyrus and the middle occipital gyrus were increasingly responsive when participants visualized tapping during negative emotional stimulation (Fig. 4 and 5, see also Ochsner et al., 2012).

Taken together, our results suggest that the explicit evaluation of emotional stimuli can be influenced by a simple self-stimulation of the body. Moreover, simultaneous visualization of body tapping reduces neural responses to emotional pictures in regions belonging to the default mode network while activation in regions subserving emotional

processing is modified depending on stimulus valence (negative, neutral).

Mind that we observed significant reductions in negativity ratings and differential changes in neural activation despite the fact that both tapping instructors and study participants were naïve with respect to the intended effects of the intervention. In a next step, we will attempt to replicate these results in our PD sample. Moreover, we will analyze the effects of PEP (during which we treat actual subjective causes for distress) on depressive symptoms and anxiety, as well as on the perceived quality of life.

References

Colombetti, G. (2013). *The Feeling Body: Affective Science Meets the Enactive Mind*. MIT press

van der Kolk, B. (2014). *The Body Keeps The Score*. Viking Penguin, New York.

Bohne, Michael (Ed.) (2013). *Klopfen mit PEP: Prozess- und Embodimentfokussierte Psychologie in Therapie und Coaching*. Carl-Auer Verlag

Ochsner KN, Silvers JA, Buhle JT (2012). Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion. *Ann N Y Acad Sci*, 1251:E1-24. Raichle ME, et al. (2001). A default mode of brain function. *PNAS*, 98(2), p. 676-682

■ Projektleitung: Dr. rer. nat. Dina Wittfoth; Kooperationspartner: Dr. rer. nat. Matthias Wittfoth (PEP therapist), Dr. med. Martin Klietz (Clinic of Neurology) and Dr. med. Michael Bohne (Founder of PEP); Förderung: Parkinson Fond

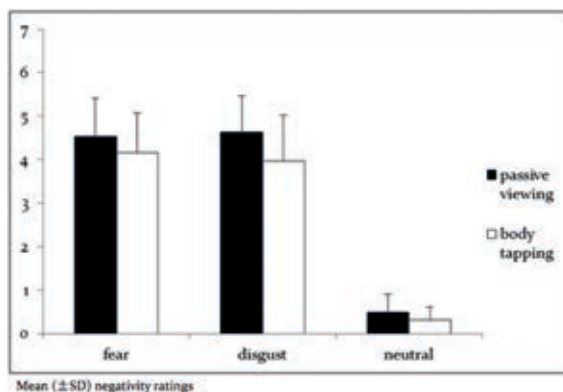


Abb. 1:

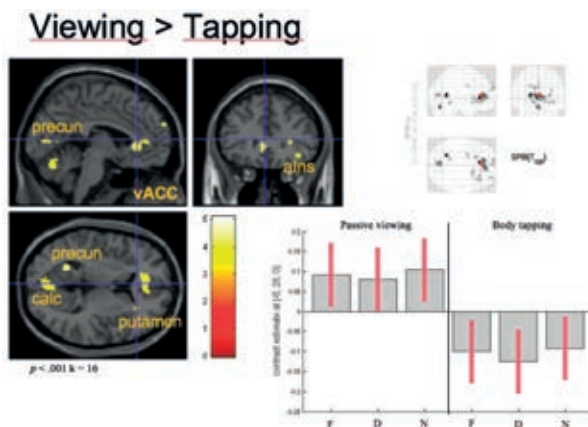


Abb. 2:

Interaction Treatment x Emotion

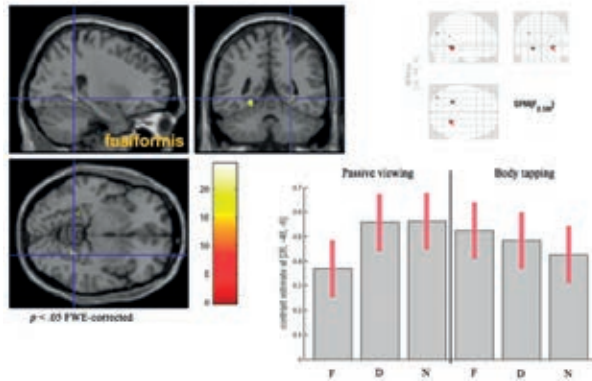


Abb. 3:

Tapping [neg > neut] > Viewing [neg > neut]

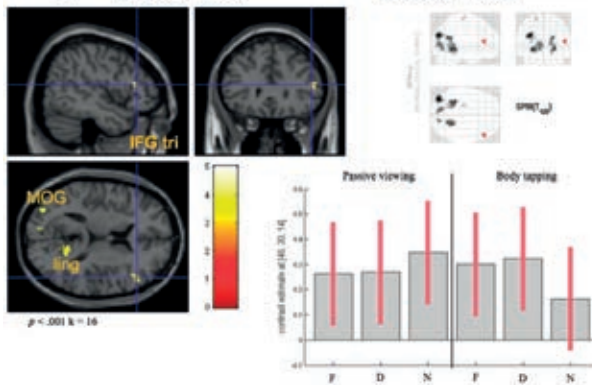


Abb. 4:

Tapping [neg > neut] > Viewing [neg > neut]

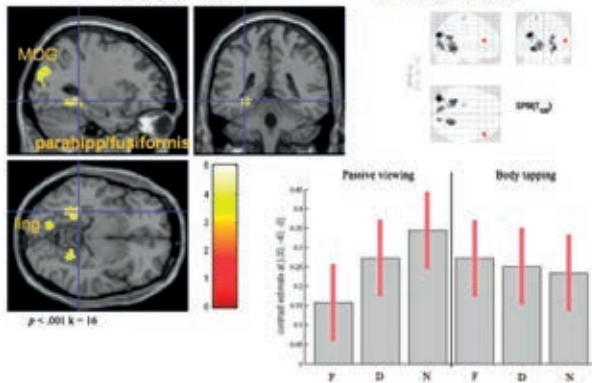


Abb. 5:

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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

Studie zur Klärung von metabolischen und mikrostrukturellen Korrelaten im humanen alternden Gehirn mittels einer innovativen Ganzhirn-1H-Magnetresonanzspektroskopie-Technik in Kombination mit quantitativer Magnetresonanztomographie

■ Projektleitung: Prof. Dr. Dr. Xiaoqi Ding, Kooperation: Prof. Dr. Andrew Maudsley, University of Miami, Miller Medical School, USA.

FASTBRAIN: Neurometabolic response to fasting stress

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Prof. Kahl, Kai, Förderung: DFG

Assessment of cerebral metabolic and microstructural alterations in aging human brain and in patients by using an innovative whole brain 1H magnetic resonance spectroscopic technique in combination with quantitative magnetic resonance imaging

■ Projektleitung: Prof. Dr. Dr. Xiaoqi Ding, Kooperation: Prof. Dr. Andrew Maudsley, Barker, Peter (Prof. Dr.), Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA

A monocenter randomized double-blind placebo-controlled study to investigate neuropsychiatric manifestations of HCV-infection during and after treatment with OBV/PTV/r and DSV. Teilprojekt: Neurometabolic response

■ Projektleitung: Prof. Dr. Dr. Xiaoqi Ding, Kooperation: Wedemeyer, Heinrich (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH), Weissenborn, Karin (Prof. Dr.), Klinik für Neurologie, MHH)

Analyse mikrostruktureller Veränderungen des Gehirns unter langfristiger Therapie mit Calcineurin-inhibitoren nach Lebertransplantation mittels quantitativer Magnetresonanztomographie

■ Projektleitung: Prof. Dr. Dr. Xiaoqi Ding, Kooperation: Weissenborn, Karin (Prof. Dr.), Klinik für Neurologie, MHH)

Magnetresonanztomographie inklusive Magnetresonanztomographie-Spektroskopie und Diffusionstensorbildung bei Multipler Sklerose

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr.), Bültmann, Eva (Dr.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof.), Klinik für Neurologie; Förderung: Novartis

PEPPA - Feasibility of Process- and Embodiment-focused Psychology (PEP) for Parkinson's disease: an investigation with fMRI

■ Projektleitung: Wittfoth, Dina (Dr.); Kooperationspartner: Wittfoth, Matthias (Dr.), Beißner, Florian (Prof.); Förderung: ParkinsonFonds Deutschland; Laufzeit: 04/2015-

FlugPEP - Neuronale und behaviorale Korrelate der Prozess- und Embodiment-fokussierten Psychologie (PEP) zur Bewältigung von Aviophobie

■ Projektleitung: Wittfoth, Dina (Dr.); Kooperationspartner: Wittfoth, Matthias (Dr.), Bohne, Michael (Dr.); Förderung: Crowdfunding über die Förderstiftung MHH plus; Laufzeit: 06/2016-06/2018;

Originalpublikationen

Blessing EM, Beissner F, Schumann A, Brünner F, Bär KJ. A data-driven approach to mapping cortical and subcortical intrinsic functional connectivity along the longitudinal hippocampal axis. *Hum Brain Mapp* 2016;37(2):462-476

Brassel F, Grieb D, Meila D, Schlunz-Hendann M, Greling B, Melber K. Endovascular treatment of complex intracranial aneurysms using Acandis Acclino stents. *J Neurointerv Surg* 2016;DOI: 10.1136/neurintsurg-2016-012571

Bültmann E, Nägele T, Lanfermann H, Klose U. Changes of brain metabolite concentrations during maturation in different brain regions measured by chemical shift imaging. *Neuroradiology* 2017;59(1):31-41

Ding XQ, Maudsley AA, Sabati M, Sheriff S, Schmitz B, Schütze M, Bronzlik P, Kahl KG, Lanfermann H. Physiological neuronal decline in healthy aging human brain - An in vivo study with MRI and short echo-time whole-brain (1)H MR spectroscopic imaging. *Neuroimage* 2016;137:45-51

Helmstaedter V, Bueltmann E, Lenarz T, Teschner M. Radiologic detectability of the cochlear implant electrode fixation clip using cone beam computed tomography. *Cochlear Implants Int* 2016;17(6):271-275

Jung WM, Shim W, Lee T, Park HJ, Ryu Y, Beissner F, Chae Y. More than DeQi: Spatial Patterns of Acupuncture-Induced Bodily Sensations. *Front Neurosci* 2016;10:462

Kammer J, Ziesing S, Aguirre Davila L, Bültmann E, Illsinger S, Das AM, Haffner D, Hartmann H. Neurological Manifestations of Mycoplasma pneumoniae Infection in Hospitalized Children and Their Long-Term Follow-Up. *Neuropediatrics* 2016;47(5):308-317

Lyutenski S, Götz F, Giourgas A, Majdani O, Bültmann E, Lanfermann H, Lenarz T, Giesemann AM. Does severity of cerebral MRI lesions in congenital CMV infection correlates with the outcome of cochlear implantation? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274(3):1397-1403

Meila D, Grieb D, Greling B, Melber K, Jacobs C, Hechtner M, Schmitz T, Schlunz-Hendann M, Lanfermann H, Brassel F. Endovascular treatment of head and neck arteriovenous malformations: long-term angiographic and quality of life results. *J Neurointerv Surg* 2016;DOI: 10.1136/neurintsurg-2016-012570

Meila D, Grieb D, Melber K, Jacobs C, Maslehaty H, Petridis A, El Habony R, Lanfermann H, Scholz M, Brassel F. Hydrocephalus in vein of Galen malformation: etiologies and therapeutic management implications. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158(7):1279-1284

Meila D, Melber K, Grieb D, Jacobs C, Lanfermann H, Brassel F. Fistulous-type vein of Galen malformation phantom model for endovascular training and research. *J Neurointerv Surg* 2016;DOI: 10.1136/neurintsurg-2016-012568

Meissner K, Schweizer-Arau A, Limmer A, Preibisch C, Popovici RM, Lange I, de Oriol B, Beissner F. Psychotherapy With Somatosensory

Stimulation for Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2016;128(5):1134-1142

Melber K, Meila D, Draheim P, Grieb D, Greling B, Schlunz-Hendann M, Brassel F. Vascular angular remodeling by kissing-Y stenting in wide necked intracranial bifurcation aneurysms. *J Neurointerv Surg* 2016;DOI: 10.1136/neurintsurg-2016-012858

Meyer-Bahlburg A, Dressler F, Hartmann H, Bültmann E, Schwerk N, Thon A. Transverse Myelitis and Retrobulbärneuritis bei einer jugendlichen Patientin mit systemischem Lupus erythematodes. *Arthritis und Rheuma* 2016;36(3):180-182

Moher Alsady T, Blessing EM, Beissner F. MICA-A toolbox for masked independent component analysis of fMRI data. *Hum Brain Mapp* 2016;37(10):3544-3556

Pars K, Pul R, Schwenkenbecher P, Sühs KW, Wurster U, Witte T, Bronzlik P, Stangel M, Skripuletz T. Cerebrospinal Fluid Findings in Neurological Diseases Associated with Sjogren's Syndrome. *Eur Neurol* 2016;77(1-2):91-102

Petrakakis I, Pirayesh A, Krauss JK, Raab P, Hartmann C, Nakamura M. The sellar and suprasellar region: A „hideaway“ of rare lesions. Clinical aspects, imaging findings, surgical outcome and comparative analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2016;149:154-165

Pirayesh A, Petrakakis I, Raab P, Polemikos M, Krauss JK, Nakamura M. Petroclival meningiomas: Magnetic resonance imaging factors predict tumor resectability and clinical outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 2016;147:90-97

Prenzer NK, Bültmann E, Giourgas A, Steffens M, Salcher RB, Stolle S, Lesinski-Schiedat A, Lenarz T, Durisin M. Cochlear implantation in patients with definite Meniere's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274(2):751-756

Raab P, Pilatus U, Hattingen E, Franz K, Hermann E, Zanella FE, Lanfermann H. Spectroscopic Characterization of Gliosarcomas-Do They Differ From Glioblastomas and Metastases? *J Comput Assist Tomogr* 2016;40(5):815-819

Schuppner R, Maehlmann J, Dirks M, Worthmann H, Tryc AB, Sandorski K, Bahlmann E, Kielstein JT, Giesemann AM, Lanfermann H, Weissenborn K. Neurological Sequelae in Adults After E coli O104: H4 Infection-Induced Hemolytic-Uremic Syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(6):e2337

Schwenkenbecher P, Sarikidi A, Wurster U, Bronzlik P, Suhs KW, Raab P, Stangel M, Pul R, Skripuletz T. McDonald Criteria 2010 and 2005 Compared: Persistence of High Oligoclonal Band Prevalence Despite Almost Doubled Diagnostic Sensitivity. *Int J Mol Sci* 2016;17(9):E1592

Sclocco R, Beissner F, Desbordes G, Polimeni JR, Wald LL, Kettner NW, Kim J, Garcia RG, Renvall V, Bianchi AM, Cerutti S, Napadow V, Barbieri R. Neuroimaging brainstem circuitry supporting cardiovagal response to pain: a combined heart rate variability/ultrahigh-field (7 T) functional magnetic resonance imaging

study. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2016;374(2067):10.1098/rsta.2015.0189

Sclocco R, Kim J, Garcia RG, Sheehan JD, Beissner F, Bianchi AM, Cerutti S, Kuo B, Barbieri R, Napadow V. Brain Circuitry Supporting Multi-Organ Autonomic Outflow in Response to Nausea. *Cereb Cortex* 2016;26(2):485-497

Wagner S, Gufler H, Eichner G, Lanfermann H. Characterisation of Lesions after Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases: Impact of Delayed Contrast Magnetic Resonance Imaging. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017;29(3):143-150

Wagner S, Lanfermann H, Eichner G, Gufler H. Radiation injury versus malignancy after stereotactic radiosurgery for brain metastases: impact of time-dependent changes in lesion morphology on MRI. *Neuro Oncol* 2016;DOI: 10.1093/neuonc/now193

Übersichtsarbeiten

Lanfermann H. Angiographische Verfahren zur Feststellung des zerebralen Zirkulationsstillstandes. *Nervenarzt* 2016;87(2):144-148

Lanfermann H, Schober O. Imaging of Irreversible Loss of Brain Function. *Rofo* 2016;188(1):23-26

Abstracts

2016 wurden 18 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Giesemann, Anja Maria (PD Dr. med.): Neuroradiologische Diagnostik von Fehlbildungen des Innenohres und der Schädelbasis vor Cochlear-Implantation.

Promotionen

Eylers, Vanessa Viktoria (Dr. med.): Metabolische und mikrostrukturelle Veränderungen im alternden humanen Gehirn eine in-vivo Studie mittels Ganzhirn-1H-Magnetresonananzspektroskopie und quantitativer Magnetresonanztomographie.

Rommel, Felix (Dr. med.): Mechanische Rekanalisation beim akuten ischämischen Schlaganfall mittels Stent-Retriever eine retrospektive Studie.

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Frank K. Wacker

Tel.: 0511/532-3421 • E-Mail: radiologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/radiologie.html

- Keywords: Bildgebung in der Radiologie, Schnittbildgebung, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, funktionelle Bildgebung, experimentelle Bildgebung, Bildgebung von Klein- und Großtieren, interventionelle Radiologie, bildgestützte Therapie, Nachwuchsförderung

Forschungsprofil

Die Bildgebung im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie ist vielfältig, sie reicht von der detaillierten Darstellung der Morphologie des gesamten Körpers über Erfassung der Funktion einzelner Organe bis zur Darstellung von biochemischen Vorgängen in einzelnen Zellen. Die funktionelle Bildgebung erlaubt die Quantifizierung physiologischer und pathologischer Parameter zur Erfassung von biologischen Prozessen. Eine Vielzahl der Projekte des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie adressiert diese Schwerpunkte. Viele Forschungsprojekte des Instituts sind integraler Bestandteil der Forschungsverbünde und Netzwerke der Medizinischen Hochschule Hannover. Zusätzlich gibt es eine Vielzahl von nationalen und internationalen Kooperationsprojekten.

Im Bereich der klinischen Forschung untersuchen wir, wie die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie für unsere Patienten beim Einsatz in Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle weiter verbessert werden können. Unterstützt wird die klinische Forschung durch experimentelle Untersuchungen, bei der klinisch noch nicht etablierten Bildgebungstechniken zum Einsatz kommen. In Kooperation mit Partnern aus den Grundlagenwissenschaften und den Kliniken der MHH steht für die experimentelle Bildgebung von Klein- und Großtieren das gesamte Modalitätenspektrum des Instituts und die Expertise in Bildgebung und bildgestützter Therapie zur Verfügung.

Im Bereich der Interventionsradiologie beschäftigen wir uns mit der Erprobung und Evaluation bildgestützter Eingriffe. Forschungsschwerpunkte sind die interventionelle Behandlung der pulmonaler Hypertonie und die interventionelle Onkologie, die nahezu alle transarteriellen und lokal ablativen Verfahren der Tumorthherapie umfasst. Methodisch arbeiten wir daran, die Magnetresonanztomographie auch zur Steuerung von therapeutischen Eingriffen zu verwenden und evaluieren moderne Techniken der C-arm Cone-Beam CT.

Die Nachverarbeitung von Bilddaten (Postprocessing) gewinnt in Anbetracht der großen Datenmengen und unterschiedlicher Datenqualität (Morphologie, Funktion, Parameter) moderner bildgebender Verfahren und Therapien für alle oben genannten Bereiche eine zunehmende Bedeutung. Langjährige Forschungsaktivitäten in diesem Bereich sorgen für eine gewinnbringende Verzahnung von methodisch-bildgebenden Weiterentwicklungen und Möglichkeiten der differenzierten Analyse der Daten.

Im Clinical Research Center (CRC), einem durch die Partner Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin und MHH genutzten Studienzentrum, betreibt das Zentrum Radiologie die Imaging Unit für klinische Phase 1 und 2 Studien und epidemiologische Studien. Das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie führt dort eigene Studien durch, unterstützt sowohl im CRC als auch in der MHH aber auch eine große Anzahl an klinischen Studien und Forschungsprojekten anderer Kliniken und Einrichtungen. Das institutsinterne Studienmanagement ist in das nach DIN ISO 9001 zertifizierte Qualitätsmanagement eingebunden. Sowohl einzelne Aspekte des klinischen Managements als auch Lehrleistung und didaktische Methoden des Instituts werden über die qualitative Evaluation hinaus im Rahmen wissenschaftlicher Analysen aufgearbeitet.

Die Nachwuchsförderung ist im Institut für Radiologie integraler Bestandteil der Forschungsorganisation. Junge Weiterbildungsassistenten werden am Anfang ihrer Facharztausbildung durch eine kurze Forschungsrotation in klini-

sche 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 sehr geringen Teil aus der Grundausrüstung Forschung und Lehre, zum größeren Teil über Drittmittel.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Nutzen der C-Arm Computertomographie zur Interventionsführung der Ballonangioplastie der Pulmonalarterien bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist eine lebensbedrohliche, potentielle Spätfolge einer Lungenarterienembolie. Die geschätzte Prävalenz der CTEPH innerhalb der ersten zwei Jahre nach akuter Lungenarterienembolie liegt im Bereich von 0,1-4,8%. Unbehandelte CTEPH Patienten mit einem mittleren Pulmonalarteriendruck (mPAP) über 30mmHg bei Diagnosestellung, haben eine mittlere Lebenserwartung von weniger als 2 Jahren. Die korrekte und zeitnahe Diagnose einer CTEPH ist vor dem Hintergrund einer vielversprechenden und potentiell mit Heilung verbundenen Therapie mittels pulmonaler Endarteriektomie (PEA) von herausragender Bedeutung. Die chirurgische Therapie ist weiterhin die Therapie der Wahl bei CTEPH, allerdings gelten trotz der Entwicklungen in der chirurgischen Technik weiterhin ca. 40% der Patienten mit CTEPH als inoperabel. Aktuelle Entwicklungen in der endovaskulären Therapie der CTEPH mittels Ballonkathetern (BPA) ermöglichen es, auch inoperable Patienten einer potentiell vielversprechenden Therapie zuzuführen. Eine weitere etablierte Therapiemöglichkeit der CTEPH ist die medikamentöse Therapie des Lungenhochdrucks. Vergleichbar mit der PEA gilt das Reperfusionsoedem neben der pulmonalen Hämorrhagie als potentiell schwerwiegendste Komplikation der BPA. Wegen der potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen bis hin zum Tod des Patienten und der relativ kleinen Zielstrukturen, ist eine exakte und detaillierte Bildgebung der pulmonalarteriellen Lungenstrombahn zur Planung und zur Steuerung der BPA von besonderer Bedeutung. Die C-Arm Computertomographie (CACT) ist eine tomographisches Verfahren mit hoher Ortsauflösung und dem potential die Diagnose und Therapie der CTEPH entscheidend zu verbessern. Ziel unserer Studie war es die Möglichkeit und Funktionalität der Steuerung der BPA mittels selektiver CACT zu evaluieren und zwei Methoden zur Therapiesteuerung mittels CACT zu vergleichen

Methoden und Ergebnisse

Insgesamt wurden 42 BPA Prozeduren bei 27 Patienten mit CTEPH in die Studie eingeschlossen. Bei 22 BPA Prozeduren wurde eine selektive CACT zur Interventionsführung neu akquiriert, weitere 20 BPA Prozeduren wurde mittels computergestützter Überlagerung eines vormals akquirierten selektiven CACT durchgeführt (2D3D-Überlagerungstechnik). Um mögliche Standardprojektionen (Winkelung des C-Arm-Systems) für bestimmte Segmentarterien der arteriellen Lungenstrombahn zu bestimmen, wurden die mit Hilfe der überlagerten CACT ausgewählten Arbeitsprojektionen notiert und mit der zur BPA genutzten tatsächlichen Projektion verglichen (Fisher's Exact Test). Die erfolgreiche Drahtpassage der CTEPH Läsionen und die erfolgreiche BPA wurden zwischen beiden Steuerungsmethoden verglichen (Fisher's Exact Test). Zur dezidierten Auswertung beider Methoden zur Interventionssteuerung wurden verschiedenen Interventionszeiten erhoben und die Strahlenexposition beider Methoden analysiert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test). Die für die jeweiligen Prozeduren benötigte Gesamtzeit von ca. 2h unterschied sich nicht zwischen beiden Techniken ($p=0,31$). Es konnten auch keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Erfolgsraten der BPA zwischen beiden Methoden nachgewiesen werden. Standardprojektionen zur Intervention bestimmter Lungensegmente ließen sich

nicht ermitteln (Abbildung 1). Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Strahlenexposition zu Gunsten der 2D3D-Überlagerungstechnik konnte nachgewiesen werden ($9289 \pm 4221 \mu\text{Gym}^2$ zu $5448 \pm 2629 \mu\text{Gym}^2$, $p=0,002$). Für keine der beiden Methoden zur Interventionsführung wurden im vorliegenden Patientenkollektiv Gefäßverletzungen dokumentiert und alle Patienten konnten nach 2-3 Tagen aus dem Krankenhaus entlassen werden. Ein Beispiel zur Interventionsführung mittels 2D3D-Überlagerungstechnik ist in Abbildung 2 dargestellt.

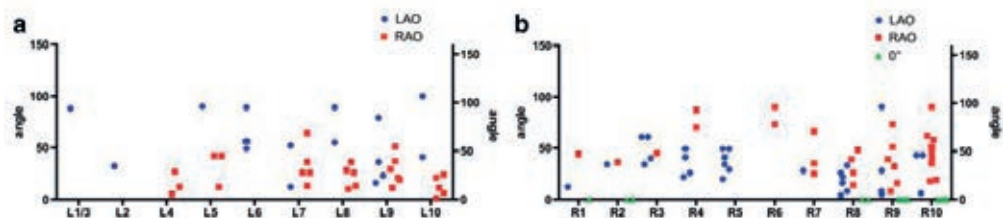


Abb. 1: Grafische Darstellung der unterschiedlichen Winkelungen des C-Arm-Systems für jede segmentale Pulmonalarterie nach erfolgreicher Drahtpassage. Die grünen Dreiecke zeigen an, dass keine Winkelung des C-Arm-Systems notwendig war.

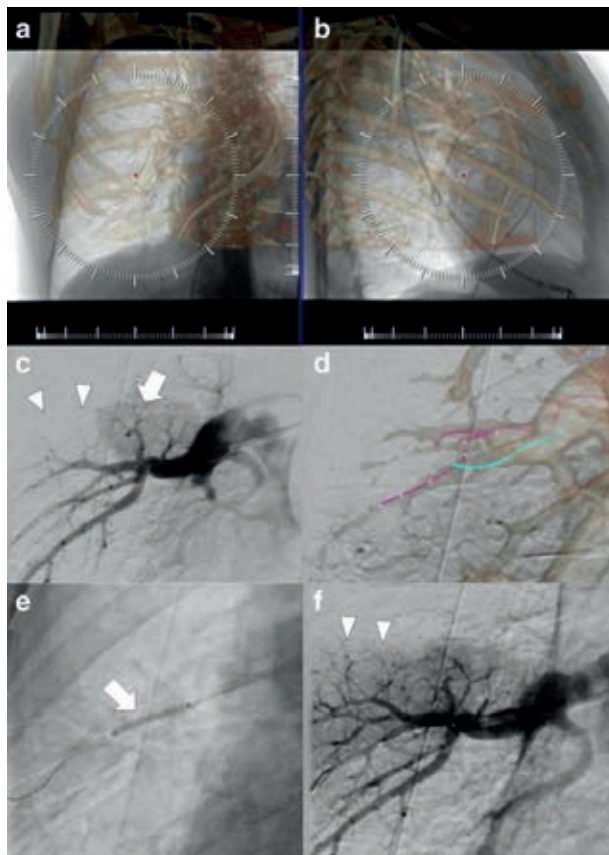


Abb. 2: Bildbeispiel einer BPA Prozedur im Segment A4 der rechten Lunge unter Nutzung der 2D3D-Überlagerungstechnik bei einer Patientin mit inoperabler CTEPH. a und b zeigen die frontale und laterale Projektion des Thorax zur Bildfusion mittels 2D3D-Überlagerungstechnik. c illustriert die selektive DSA des Mittellappens in einer doppelt gewinkelten C-Arm Position (42° LAO, 18° CC) mit Nachweis einer verminderten Parenchymkontrastierung (Pfeilköpfe) bei vorgeschalteter regelrechter Kontrastierung (Pfeil). d Bildüberlagerung mit Darstellung der Mittellappenarterien in der CACT und eingezeichneten Führungslinien. e Dilatation der Segmentarterie mit einem 2mm Ballonkatheter (Pfeil). f Nachweis einer deutlich verbesserten Parenchymkontrastierung im Segment A4 nach Intervention (Pfeilköpfe).

Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die CACT zur Interventionsführung einer BPA geeignet ist, diese sicher gestalten kann, und dass im Falle einer bereits akquirierten CACT die 2D3D-basierte Überlagerung die Strahlenexposition der Patienten bei multiplen Prozeduren signifikant senken kann. Als Ausblick auf weitere Innovationen der Interventionsführung der BPA, speziell im Hinblick auf eine Ergebnis-orientierte Therapie, hat die 2D-Perfusionsangiographie das Potential, die Veränderungen des Blutflusses während der Untersuchung zu objektivieren und somit die Therapie weiter zu optimieren.

■ Projektleitung: Meyer, Bernhard (Prof. Dr. med.); Hinrichs, Jan (Dr. med.); Renne, Julius (Dr. med.); Wacker, Frank (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Pneumologie: Hoeper, Marius (Prof. Dr. med.); Welte, Tobias (Prof. Dr. med.) Olsson, Karen (PD Dr. med.); Förderung: DZL

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

EMPATROPHY - SGLT2 inhibition with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: Influences on left ventricular mass, function, and cardiac lipid content

■ Projektleitung: Dagmar Hartung (PD Dr. med); Kooperationspartner: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), PI Imaging; Förderung: Boehringer Ingelheim

Kardiales und intra-abdominelles Fettgewebe bei Patienten mit Schizophrenie.

■ Projektleitung: Dagmar Hartung (PD Dr. med.); Kooperationspartner: K. Kahl (Prof. Dr. med); Förderung: Klin-StrucMed Dissertationsprogramm, Fresenius-Stiftung

Evaluierung der periinterventionellen Bildgebung, der prozeduralen Technik, der Indikation und des Outcomes der pulmonalarteriellen Ballonangioplastie bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie.

■ Projektleitung: Hinrichs, Jan (Dr. med), Wacker, Frank (Prof. Dr. med.), Meyer, Bernhard (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hoeper, Marius (Prof. Dr. med.), Olsson, Karen (PD Dr. med.); Förderung: Junge Akademie der MHH

Multiparametrische MRT der Prostata zur Diagnostik, gezielten Biopsie und gezielten fokalen Therapie des Prostatakarzinoms

■ Projektleitung: Tewes, Susanne (Dr. med.), Hüper, Katja (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Matti Peperhove, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Klinik für Urologie und Urologische Onkologie (Peters, Inga PD Dr. med., von Klot, Christoph Dr. med., Institut für Pathologie (Lafos, Marcel Dr. med.); Förderung: Junge Akademie der MHH

Teilprojekt 10 "Molekulare Bildgebung und Modulation von Fibrose und Entzündung bei kardialer Drucküberlastung/ Entlastung" innerhalb der KFO 311 "(Prä-)terminales Herz- und Lungenversagen: Mechanische Entlastung und Reparatur".

■ Projektleitung: Prof. Bengel, PD Dr. Katja Hüper; Kooperationspartner: alle Mitglieder der KFO 311; Förderung: DFG

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: Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie; 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; 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 Brasen), Institut für Biometrie (Dr. Anika Groshennig); 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 Lungenventilation

■ Projektleitung: Vogel-Claussen Jens (Prof. Dr. med.) Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.); Förderung: DZL, DFG, Exzellenzcluster REBIRTH, Fritz-Behrens-Stiftung

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

DFG, Exzellenzcluster 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: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

CLAIM-Studie: Einfluss bronchialerweiternder Therapie auf die Herzfunktion

■ Projektleitung: Vogel-Claussen Jens (Prof. Dr. med.), Schönfeld, Christian (Dr. med.), Renne, Julius (Dr. med.), Voskrebenez, 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

Multicenterstudie: CHANGE-MRI: CTEPH Diagnosis Europe

■ Projektleitung: Vogel-Claussen Jens (Prof. Dr. med.), Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease (BREATH); Kooperationspartner: Pneumologie MHH, Nuklearmedizin, MHH, Biometrie MHH, Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Sheffield University, UK

BILPS-Studie

■ Projektleitung: Vogel-Claussen Jens (Prof. Dr. med.), Renne, Julius (Dr. med.), Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.), Czerner, Christoph (Dr. med.); Kooperationspartner: Fraunhofer ITEM: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.), Biller, Heike (Dr. med.); Förderung: Boehringer Ingelheim

DZL- Plattform Imaging BREATH

■ Projektleitung: Vogel-Claussen Jens (Prof. Dr. med.), Wacker Frank (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease (BREATH); Förderung: DZL

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

Evaluierung funktioneller MRT-Sequenzen für die Lungenbildgebung

■ Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.), Rotärmel, Alexander; 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; 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.), Voskrebenez, Andreas (Dipl. phys.); Kooperationspartner: Tummler, Burkhard (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie; Förderung: Jahresstipendium der Ernst-August Schrader-Stiftung

Einfluss von Magnesium-basierten Implantaten auf die Bildqualität in CT und MRT

■ Projektleitung: Christian von Falck (PD Dr.), Lena Sonnow (Dr. med), Thomas Werncke (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Plastische, Ästhetische- Hand- und Wiederherstellungschirurgie, MHH

Evaluation der DynaCT Arthrographie des Handgelenks im Vergleich zur MRT

■ Projektleitung: Christian von Falck (PD Dr.), Lena Sonnow (Dr. med), Thomas Werncke (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Plastische, Ästhetische- Hand- und Wiederherstellungschirurgie, MHH. Siemens Healthcare

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

Alikhani B, Büermann L Non-invasive experimental determination of a CT source model. *Phys Med* 2016;32(1):59-66

Biederer J, Ohno Y, Hatabu H, Schiebler ML, van Beek EJ, Vogel-Claussen J, Kauczor HU Screening for lung cancer: Does MRI have a role? *Eur J Radiol* 2016;86:353-360

Bock B, Hasdemir D, Wandrer F, Rodt T, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bantel H Serum cell death biomarker mirrors liver cancer regression after transarterial chemoembolisation. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(7):747-754

Brand S, Breitenbach I, Bolzen P, Petri M, Krettek C, Teebken O Open Repair Versus Thoracic Endovascular Aortic Repair in Multiple-Injured Patients: Observations From a Level-1 Trauma Center. *Arch Trauma Res* 2015;4(4):e27183

Ertl-Wagner B, Barkhausen J, Mahnken AH, Mentzel HJ, Uder M, Weidemann J, Stump P, German Association of Chairmen in Academic Radiology, Adam G, Antoch G, Barkhausen J, Beer M, Bley T, Bücker A, Düber C, Forsting M, Hamm B, Hauenstein K, Heindel W, Hosten N, Jansen O, Kahn T, Kauczor HU, Krombach G, Kuhl C, Langer M, Laniado M, Lotz J, Mahnken A, Maintz D, Nikolaou K, Reiser M, Rieke J, Rummeny E, Schild H, Schönberg S, Spielmann RP, Stroszczyński C, Teichgräber U, Uder M, Vogl TJ, Wacker F, German Roentgen Society, Vorwerk D, Hosten N, Schönberg S, Anton F, Neumann S, Lohwasser S White Paper: Radiological Curriculum for Undergraduate Medical Education in Germany. *Röfo* 2016;188(11):1017-1023

Franiel T, Quentin M, Mueller-Lisse UG, Schimmoeller L, Asbach P, Rödel S, Willinek W, Hueper K, Beyersdorff D, Röthke M MRT der Prostata: Empfehlungen zur Vorbereitung und Durchführung. *Rofo* 2017;189(1):21-28

Hasdemir DB, Dávila LA, Schweitzer N, Meyer BC, Koch A, Vogel A, Wacker F, Rodt T Evaluation of computed tomography vascularisation patterns for survival prognosis in patients with hepatocellular carcinoma treated by conventional transarterial chemoembolisation. *Diagn Interv Radiol* 2016;23:

Henkenberens C, von Klot CA, Ross TL, Bengel FM, Wester HJ, Merseburger AS, Vogel-Claussen J, Christiansen H, Derlin T (68) Ga-PSMA-PET/CT-basierte Strahlentherapie beim lokal rezidivierten und oligometastasierten Prostatakarzinom: Frühe Effektivität nach Primärtherapie. *Strahlenther Onkol* 2016;192(7):431-439

Hinrichs JB, Murray T, Akin M, Lee M, Brehm MU, Wilhelmi M, Wacker FK, Rodt T Evaluation of a novel 2D perfusion angiography technique independent of pump injections for assessment of interventional treatment of peripheral vascular disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016;DOI: 10.1007/s10554-016-1008-8

Hinrichs JB, Renne J, Hoepfer MM, Olsson KM, Wacker FK, Meyer BC Balloon pulmonary angioplasty: applicability of C-Arm CT for procedure guidance. *Eur Radiol* 2016;26(11):4064-4071

Hinrichs JB, Shin HO, Kaercher D, Hasdemir D, Murray T, Kaireit T, Lutat C, Vogel A, Meyer BC, Wacker FK, Rodt T Parametric response mapping of contrast-enhanced biphasic CT for evaluating

- tumour viability of hepatocellular carcinoma after TACE. *Eur Radiol* 2016;26(10):3447-3455
- Hinrichs JB, von Falck C, Hoepfer MM, Olsson KM, Wacker FK, Meyer BC, Renne J Pulmonary Artery Imaging in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Comparison of Cone-Beam CT and 64-Row Multidetector CT. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27(3):361-368.e2
- Hueper K, Gutberlet M, Bräsen JH, Jang MS, Thorenz A, Chen R, Hertel B, Barrmeyer A, Schmidbauer M, Meier M, von Vietinghoff S, Khalifa A, Hartung D, Haller H, Wacker F, Rong S, Gueler F Multi-parametric Functional MRI: Non-Invasive Imaging of Inflammation and Edema Formation after Kidney Transplantation in Mice. *PLoS One* 2016;11(9):e0162705
- Hueper K, Khalifa AA, Bräsen JH, Vo Chieu VD, Gutberlet M, Wintlerle S, Lehner F, Richter N, Peperhove M, Tewes S, Weber K, Haller H, Wacker F, Gwinner W, Gueler F, Hartung D Diffusion-Weighted imaging and diffusion tensor imaging detect delayed graft function and correlate with allograft fibrosis in patients early after kidney transplantation. *J Magn Reson Imaging* 2016;44(1):112-121
- Kahl KG, Herrmann J, Stubbs B, Krüger TH, Cordes J, Deuschle M, Schweiger U, Hüper K, Helm S, Birkenstock A, Hartung D Pericardial adipose tissue and the metabolic syndrome is increased in patients with chronic major depressive disorder compared to acute depression and controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;72:30-35
- Kirstein MM, Schweitzer N, Ay N, Boeck C, Lappas K, Hinrichs JB, Voigtländer T, Wacker F, Manns MP, Rodt T, Vogel A Experience from a real-life cohort: outcome of 606 patients with hepatocellular carcinoma following transarterial chemoembolization. *Scand J Gastroenterol* 2017;52(1):116-124
- Mewes A, Hensen B, Wacker F, Hansen C Touchless interaction with software in interventional radiology and surgery: a systematic literature review. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2017;12(2):291-305
- Murray T, Rodt T, Lee MJ Two-Dimensional Perfusion Angiography of the Foot: Technical Considerations and Initial Analysis. *J Endovasc Ther* 2016;23(1):58-64
- Oldhafer F, Ringe KI, Timrott K, Kleine M, Ramackers W, Cammann S, Jäger MD, Klempnauer J, Bektas H, Vondran FW Monitoring of liver function in a 73-year old patient undergoing „Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy”: case report applying the novel liver maximum function capacity test. *Patient Saf Surg* 2016;10:16
- O'Mara DM, DiCamillo PA, Gilson WD, Herzka DA, Wacker FK, Lewin JS, Weiss CR MR-guided percutaneous sclerotherapy of low-flow vascular malformations: Clinical experience using a 1.5 tesla MR system. *J Magn Reson Imaging* 2016;DOI: 10.1002/jmri.25502
- Plaass C, Ettinger S, Sonnow L, Daniilidis Kiriakos, Koenneker S, Weizbauer A, Noll Y, Reifenrath J, Claassen L, Stukenborg-Colsman C, Windhagen H Short-term results using a biodegradable magnesium screw for modified Chevron osteotomies. *Foot Ankle Surg* 2016;22(2, Suppl. 1):35
- Plaass C, Ettinger S, Sonnow L, Koenneker S, Noll Y, Weizbauer A, Reifenrath J, Claassen L, Daniilidis K, Stukenborg-Colsman C, Windhagen H Early results using a biodegradable magnesium screw for modified chevron osteotomies. *J Orthop Res* 2016;34(12):2207-2214
- Preuss A, Schaafs LA, Werncke T, Steffen IG, Hamm B, Elgeti T Run-Off Computed Tomography Angiography (CTA) for Discriminating the Underlying Causes of Intermittent Claudication. *PLoS One* 2016;11(4):e0152780
- Renne J, Vogel-Claussen J Quantifizierung von Ventilation, Inflammation, Perfusion und Struktur (VIPS). *Pneumologie* 2016;70(12):813-825
- Sommer CM, Pallwein-Pretner L, Vollherbst DF, Seidel R, Rieder C, Radeleff BA, Kauczor HU, Wacker F, Richter GM, Bücken A, Rodt T, Massmann A, Pereira PL Transarterial embolization (TAE) as add-on to percutaneous radiofrequency ablation (RFA) for the treatment of renal tumors: Review of the literature, overview of state-of-the-art embolization materials and further perspective of advanced image-guided tumor ablation. *Eur J Radiol* 2017;86:143-162
- Suhling H, Dettmer S, Greer M, Fuehner T, Avsar M, Haverich A, Welte T, Gottlieb J Phenotyping Chronic Lung Allograft Dysfunction Using Body Plethysmography and Computed Tomography. *Am J Transplant* 2016;16(11):3163-3170
- Tewes S, Mokov N, Hartung D, Schick V, Peters I, Schedl P, Pertschy S, Wacker F, Voshage G, Hueper K Standardized Reporting of Prostate MRI: Comparison of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) Version 1 and Version 2. *PLoS One* 2016;11(9):e0162879
- Tudorache I, Theodoridis K, Baraki H, Sarikouch S, Bara C, Meyer T, Hoffler 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* 2016;49(4):1228-1238
- Vogel A, Gupta S, Zeile M, von Haken R, Brüning R, Lotz G, Vahrmeijer A, Vogl T, Wacker F Chemosaturation Percutaneous Hepatic Perfusion: A Systematic Review. *Adv Ther* 2017;33(12):2122-2138
- Voskrebenzev A, Gutberlet M, Kaireit TF, Wacker F, Vogel-Claussen J Low-pass imaging of dynamic acquisitions (LIDA) with a group-oriented registration (GOREG) for proton MR imaging of lung ventilation. *Magn Reson Med* 2016;DOI: 10.1002/mrm.26526
- 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
- Yew MH, Fishman EK, Vogel-Claussen J, Spevak PJ Assessment of Pentalogy of Cantrell using 3D Multidetector Computed Tomography. *Radiol Case Rep* 2016;4(1):273

Übersichtsarbeiten

Hüper K, Kühn B, Gutberlet M MRT-Perfusionsmessung mit Arterial Spin Labelling - Anwendung für die Niere und Transplantatniere. Radiologie up2date 2016;16(02):107-124

Kuehnel M, Maegel L, Vogel-Claussen J, Robertus JL, Jonigk D Airway remodelling in the transplanted lung. Cell Tissue Res 2017;367(3):663-675

Buchbeiträge, Monografien

Burgmans MC, Soo TB, Teo T, Khoo LS, Tay KH, Ringe KI Interventionen bei Hämodialyseshunts. In: Chavan A [Hrsg.]: Vaskuläre Interventionen. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2017. S. 274-284

Meyer BC, Rodt T Fremdkörperentfernung aus dem Gefäßsystem. In: Chavan A [Hrsg.]: Vaskuläre Interventionen. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2017. S. 356-362

Wacker F Interventionell radiologische Präzisionstherapie - Multiparametrische bildgestützte Navigation. In: Wolf KJ, Knapp WH, Herrmann TRW [Hrsg.]: Strahlenforschung in der Medizin Relevanz und Perspektiven: Leopoldina-Symposium am 8. und 9. Mai 2015 in Halle (Saale). Halle Saale; Stuttgart: Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, Nationale Akademie der Wissenschaften; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2016. S. 171-183 (Nova acta Leopoldina)

Herausgeberschaften

Haaga JR, Boll D, Wacker F [Hrsg.]: Computed Tomography Magnetic Resonance Imaging Of The Whole Body. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. 2300 S.

Abstracts

2016 wurden 63 Abstracts publiziert.

Promotionen

Handschuk, Juliane (Dr. med.): Langzeitüberleben nach Radiofrequenzablation kolorektaler Lebermetastasen: eine Lokalisationsstudie. Monographie für ein Lokalrezidiv eine Zentrumsanalyse.

Lauermann, Jost Lennart (Dr. med.): Vergleich technischer, klinischer und wirtschaftlicher Aspekte bei der transjugulären portosystemischen Shunt-Anlage zwischen einem nicht-ummantelten Stent und einem PTFE-ummantelten Stentgraft.

Scheffler, Anke (Dr. med.): Osteoidosteom Analyse des klinischen Verlaufs und der Therapie mittels Radiofrequenzablation.

Wissenschaftspreise

Dr. rer. nat. Marcel Gutberlet: Forschung über die Quantifizierung der regionalen Lungenventilation mittels Fluoridierten Gasen Die International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) hat Herrn Dr. M. Gutberlet, Physiker bei der Jahrestagung 2016 mit dem Summa Cum Laude Merit Award ausgezeichnet.

Dr. med. Julius Renne: Added value of functional lung MRI for improved patient care: current techniques and future perspectives Die Radiologic Society of North America (RSNA) hat Herrn Dr. Julius Renne mit einem Certificate of Merit Award ausgezeichnet.

Patente

Voskrebenev, Andreas (Dipl. phys.), Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.), Vogel-Claussen, Jens (Prof. Dr. med.): Method of quantitative magnetic resonance lung imaging" Nr. EP3107066, US-2016-0367200-A1 22.12.2016.

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: Tumorkontrolle, Bildgeführte Hochpräzisions-Strahlentherapie, Pädiatrische Radioonkologie, Strahlenreaktionen von Normalgeweben, intraoperative Bestrahlung, individuelle Strahlensensibilität, Radioonkologie, Kopf-Hals-Tumoren, Prostatakarzinom, Brustkrebs, Bestrahlung bei Transplantation, Reparaturgene, Individuelle Strahlensensibilität, Strahlentoxizität, molekulare Grundlagen, der Einwirkung ionisierender Strahlung aus Tumor- sowie Normalgewebe.

Forschungsprofil

Die Mitarbeiter der Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie bearbeiten verschiedene Forschungsprojekte, im Rahmen derer experimentell-strahlenbiologische, klinische sowie translationale Aspekte betrachtet werden. Ziel aller Forschungsprojekte ist schließlich die ständige Optimierung der radioonkologischen Behandlungskonzepte sowie die Entwicklung individualisierter Therapiestrategien, um auf der einen Seite die Tumorkontrolle zu verbessern und auf der anderen Seite auch das Risiko für mögliche akute und chronische Nebenwirkungen zu verringern, was entscheidend für die Lebensqualität der Patienten/-innen ist. In dieser Hinsicht liegt ein Schwerpunkt der Klinik auch in der Erarbeitung und Umsetzung interdisziplinär abgestimmter, multimodaler Behandlungskonzepte, die zum Wohle des/der Patienten/-in bereits bei Diagnosestellung eine optimale Zusammenarbeit der onkologisch tätigen Fachdisziplinen und den unterschiedlichen Therapieoptionen (Operation, Strahlentherapie und medikamentöse Tumortherapie) gewährleisten. Die Forschungsschwerpunkte im Einzelnen:

Grundlagen-orientierte Forschung

- 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

Identifizierung und funktionelle Charakterisierung molekularer Marker der individuellen Strahlensensibilität

Die Strahlentherapie stellt eine der wichtigsten Behandlungsformen onkologischer Erkrankungen dar. Ziel ist in den meisten Fällen die lokale Tumorkontrolle, aber im kurativen Setting oftmals auch die Verbesserung der Prognose insgesamt. Dennoch kann die Strahlentherapie Früh- und Spätnebenwirkungen an Normalgeweben von Bestrahlungspatienten hervorrufen. Je nach Patient kann die Wirkung sehr unterschiedlich sein, selbst wenn Bestrahlungsart, Gesamtdosis und Fraktionierungsschema identisch sind. Somit äußern sich interindividuelle Variationen in der zellulären Strahlenempfindlichkeit in heterogenen Ausprägungsgraden akuter und chronischer Strahlenreaktionen von Mucositis, Teleangiektasie und Fibrose bis zu höhergradigen Organschäden. Akut- und Spättoxizitäten werden in der strahlentherapeutischen Nachsorge mittels CTC-Scores (Common Toxicity Criteria nach National Cancer Institute, USA, 1988) nach vier Schweregraden eingeteilt (RTOG 1-4) und ggf. symptomatisch behandelt. Die Klärung der Gründe für eine erhöhte Strahlensensibilität ist seit mehr als 10 Jahren zunehmend Gegenstand intensiver Forschung. Dennoch sind die biochemischen und genetischen Faktoren, die hinter höhergradigen Strahlennebenwirkungen stehen, bislang nur ansatzweise erforscht [1]. Um den genetischen Hintergrund von höhergradiger Strahlentoxizität zu bestimmen und die individuelle Strahlensensibilität näher zu charakterisieren, haben wir gemeinsam mit der Universitätsmedizin Göttingen ein Kollektiv von Krebspatientinnen bzw. Krebspatienten zusammengestellt, die unter höhergradigen Strahlennebenwirkungen leiden. Die Gruppe umfasst Patientinnen und Patienten mit höhergradiger spät manifester Strahlentoxizität (RTOG > 2) nach strahlentherapeutischer Behandlung eines Karzinoms.

Neue Techniken des Next-Generation-Sequencing ermöglichen es seit kurzem, auch bisher unbekannt Mutationen in neuen Kandidatengenen für Erkrankungen hoch-parallel und effizient zu identifizieren. Wir haben die Exomsequenzierung eingesetzt, um in Krebspatienten/innen mit hohem Toxizitätsgrad nach Strahlentherapie jene Gene und deren Produkte zu finden, welche die Toxizität der Strahlenwirkung modulieren könnten. Bei diesem Sequenzierungsprojekt wurde das Exom von sechs Brustkrebspatientinnen mit Spätnebenwirkungen nach RTOG > 2 analysiert [2]. Zwei der Patientinnen wiesen die Mutationen in Genen auf, deren Produkte zu der Familie der Fanconi Anämie Proteine gehören [3,4]. Diese spielen eine wichtige Rolle in der DNA-Schadensantwort. In Patientin MC 7 wurde eine FANCL-Gen Mutation und in Patientin MC3 eine FANCO (RAD51C) Gen Mutation identifiziert [2]. Die genetisch heterogene Fanconi Anämie gehört der Gruppe Chromosominstabilitätssyndromen an und wird durch zytogenetische Instabilität und zelluläre Sensibilität zu Agentien, die DNA Crosslinking verursachen, charakterisiert. Die Patienten/innen haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Vielzahl von Krebserkrankungen [3,4]. FANCL ist eine E3 Ubiquitin Ligase Untereinheit des Kernkomplexes von FANCL-Kernproteinen [5], wohingegen die Recombinase FANCO ein Mitglied der RAD51 Familie von DNA-bindenden Proteinen ist, die eine Funktion in homologer Rekombination und in der DNA-Reparatur bei Doppelstrangbrüchen haben [5,6].

Beide identifizierte Mutationen wurden durch direkte Sanger - Sequenzierung der entsprechenden Gene und Gen Loci nachgeprüft. Durch diese Analyse haben wir erfolgreich die Heterozygotie für eine frameshift Mutation, c.1114_1115insATTA, im Exon 14 von FANCL Gen in genomische DNA aus Lymphozyten von Patientin MC 7, und

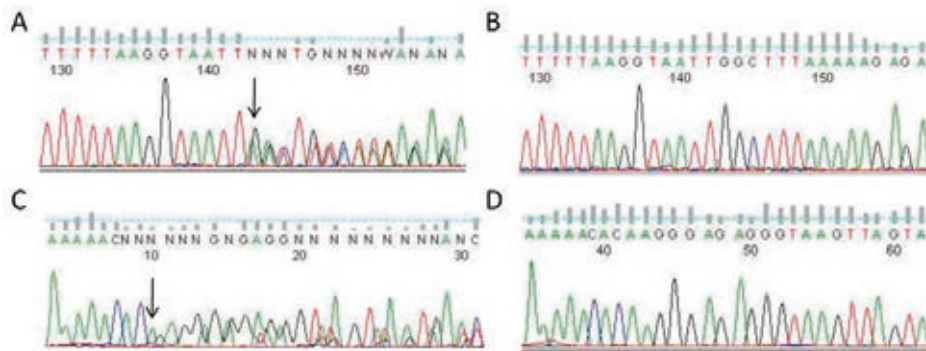


Abb. 1: Ergebnisse von Sanger Sequenzierung von jeweiligem Exon in FANCL und FANCO-Genen. Oberes Panel: Sequenzierung des FANCL-Gen Lokus in MC 7, einer heterozygoten Mutationsträgerin von c.1114_1115insATTA (A), und Wild-Typ Kontrolle (B); Der Frameshift ist mit einem Pfeil gekennzeichnet. Unteres Panel: Sequenzierung des FANCO-Gen Lokus in MC 3, einer heterozygoten Mutationsträgerin von c.562_565del (C) und Wild-Typ Kontrolle (D); Frameshift ist mit dem Pfeil gekennzeichnet.

Heterozygotie für die frameshift Mutation, c.562_565del, im Exon 3 des FANCO-Gens, RAD51C (Abbildung 1) in genomischer DNA aus Lymphozyten der Patientin MC 3 nachgewiesen.

Mit strahleninduzierten chromosomalen Aberrationen als Biomarker der Prozessierung von DNA- Doppelstrangbrüchen (DSB) war es möglich, den FANCO-Mutationsüberträgerin-MC 3 als hoch radiosensitive, im Vergleich zum FANCL-Mutationsüberträgerin-MC 7 und anderer Proben von Patienten/innen mit oder ohne strahlenbedingte Nebenwirkungen sowie gesunder Personen zu erkennen. Abbildung 2 illustriert, dass Lymphozyten der FANCO-Mutationsüberträgerin-MC 3 die höchste chromosomale Radiosensitivität aufweisen (dizentrische und azentrische Chromosomen pro Zelle) [7], im Vergleich zu anderen Brustkrebspatienten mit erhöhter Strahlensensibilität (L-MC-1; 2; 3; 6; 7), Brustkrebspatienten, die keine Nebenwirkungen hatten (L-MC-4; 5), oder gesunden Spender (L-5; 12; 13; 14; 15; 16). Lymphozyten vom

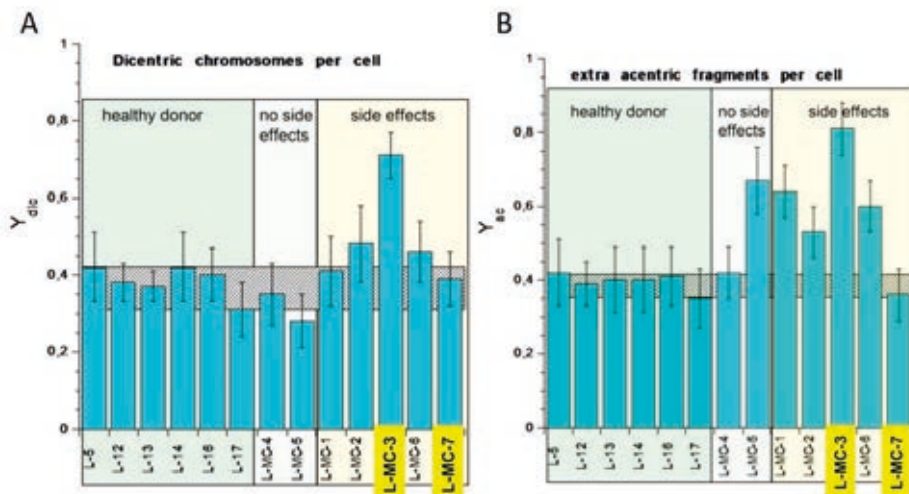


Abb. 2: Erhöhte chromosomale Strahlensensibilität in MC 3 (FANCO mutiert). G0 Lymphozyten aus Blut gesunder Spender (L-5; 12; 13; 14; 15; 16), Brustkrebspatienten mit Strahlennebenwirkungen (L-MC-1; 2; 3; 6; 7), und Brustkrebspatienten ohne Nebenwirkungen (L-MC-4; 5) nach einer adjuvanten Strahlentherapie, wurden mit 3 Gy von 200 kV Röntgenstrahlen bestrahlt. Die strahleninduzierten dizentrischen Chromosomen (Y_{dic}), gezeigt in A, und azentrische Fragmente (Y_{ae}), gezeigt in B, wurden in der ersten Mitose nach der Bestrahlung gezählt. Vertikale Bars demonstrieren die entsprechenden 95 % Poisson Konfidenzintervalle, die beschatteten Bereiche repräsentieren die Min-Max Werte, die in Zellen von gesunden Personen beobachtet wurden.

FANCL MC 7 Patientin zeigten normale Levels von dizentrischen und verhältnismäßig niedrige Level von azentrischen Chromosomen pro Zelle, was auf eine geringere chromosomale Radiosensitivität deutet [8].

Des Weiteren haben wir das Überlebenspotenzial von FANCO mutierten Lymphoblastoider Zelllinien (LCL) im Vergleich zur ATM-Defizienten (AJ) und normalen Kontroll-LCLs (JHP/JA) nach 4 Gy Bestrahlung im Koloniebildungstest untersucht (Abbildung 3 A). Strahlenempfindliche MC 3 LCLs haben intermediäre Radiosensibilität im Vergleich zu Kontrollzellen und ATM- Defizienten LCLs gezeigt. Ein wesentlicher Signalweg, gesteuert durch die ATM Kinase über die Phosphorylierung einer Vielzahl an Proteinen, ist zentral in der Erkennung von DNA-Schäden, vor allem von Doppelstrangbrüchen, die durch Einwirkung von ionisierenden Strahlen entstehen, wurde in den Patientenzellen mittels Nachweises von p53 Phosphorylierung näher untersucht (Abbildung 3 B). Unsere Ergebnis zeigt, dass ATM Kinase Level, sowie Funktion intakt sind, unabhängig von früherem Befund von zwei Polymorphismen, sowie eine heterozygoten Missense Variante (p. L1590F) in DNA von MC 3 Patientin [7].

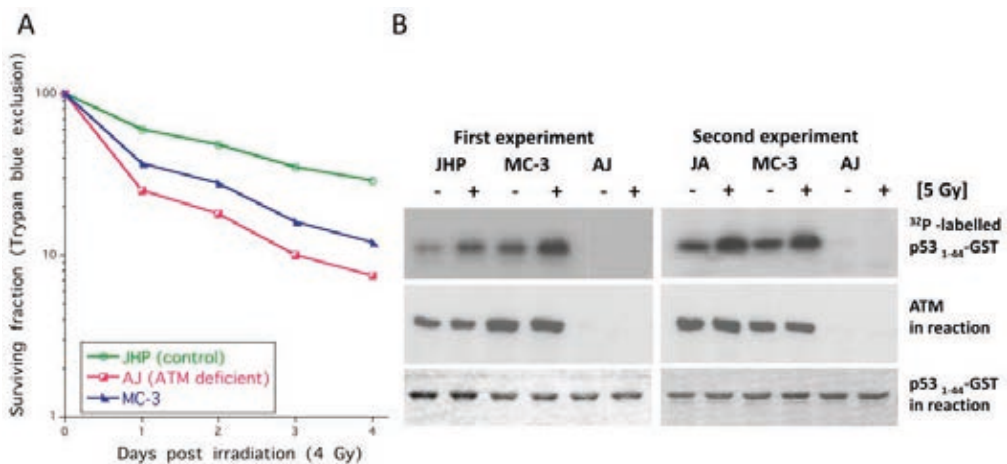


Abb. 3: Erhöhte Radiosensitivität von MC 3 LCLs kann nicht durch aberrante ATM kinase Funktion erklärt werden. Das Zellüberleben nach 4 Gy Bestrahlung wurde mittels Trypanblau Färbung bestimmt. In Panel A sind gezeigt die Endpunktzellüberlebenskurven von LCLs des FANCO-Mutationsträgerin-MC 3, im Vergleich ATM-Defiziente LCLs (AJ) und Kontroll-LCLs (JHP). Panel B zeigt die Ergebnisse von Westernblot Analysen zweier unabhängiger Experimente mit einer zusätzlichen Kontrolle - LCL (JA) nach (+) und ohne (-) 5 Gy Bestrahlung. Die Immunoreaktivität von 32P-markierten p53, ATM in der Reaktion und dem gesamten p53 als Ladekontrolle wird angezeigt. Das Verfahren wurde früher [8] veröffentlicht. Die Daten wurden freundlicherweise von Nuri Gueven (Brisbane, Australien) zur Verfügung gestellt.

Unsere Ergebnisse an Lymphozyten sowie LCLs des FANCO-Mutationsträgerin-MC 3 haben wir auf primäre Hautfibroblasten erweitert. In der Abbildung 4 zeigen MC 3 Zellen im Vergleich zu gesunden Spenderfibroblasten (DF-5, DF-12 und DF-16), Fibroblasten einer Brustkrebspatientin ohne Nebenwirkungen (MC 4) und zwei primären Fibroblasten von Patienten mit höhergradiger Strahlentoxizität (MC 1 und MC 2) höchste Strahlenempfindlichkeit. Erhöhte Radiosensitivität wurde auch bei einer anderen radiosensitiven Patientin (MC 1) und einer der Kontrollgruppenpatienten (DF-12) beobachtet. Auffallend niedrige Überlebensrate von MC 3 Zellen konnten bereits im niedrigen Dosisbereich gesehen werden [7]. Außerdem wurde chromosomale Radiosensitivität der primären Fibroblasten durch die Analyse von dizentrischen Chromosomen pro Zelle und reziproker Translokationen der Chromosomen 4, 7 und 9

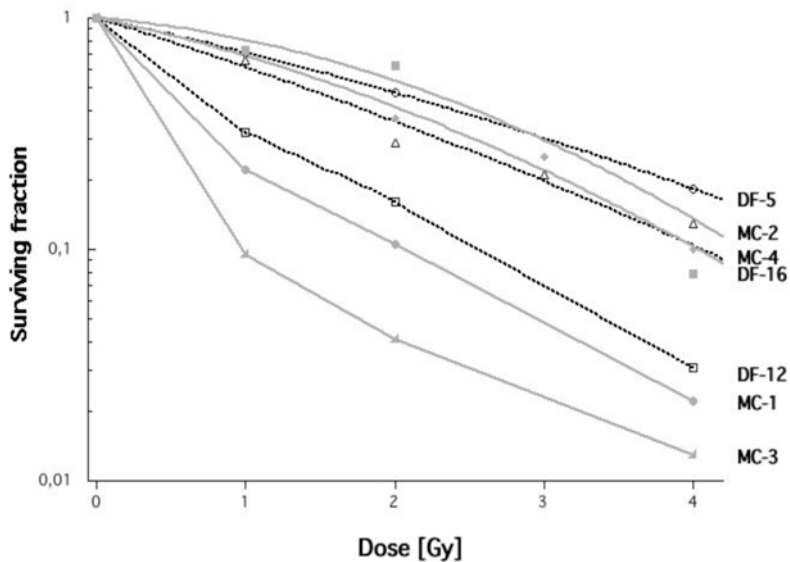


Abb. 4: Erhöhte Strahlensensitivität von MC 3 (FANCO mutierten) primären Fibroblasten. Zellüberleben von primären Fibroblasten von gesunden Spender (DF-5, DF-12 und DF-16), einer Brustkrebspatientin ohne Strahlennebenwirkungen (MC 4) und drei Patienten mit der Strahlentoxizität (MC 1 und MC 2 und der FANCO-Mutationsträgerin-MC 3), bestimmt durch den Kolonienüberlebungstest.

bestimmt [7]. Dabei haben die primären Hautfibroblasten vom FANCO-Mutationsträgerin-MC 3 eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit aufgewiesen.

Als nächstes haben wir die funktionelle Wirkung der FANCO/RAD51C-Mutation untersucht, indem wir die Kapazität des MC 3 Fibroblasten RAD51 Foki zu bilden nach der Bestrahlung analysiert haben im Vergleich zur MC7 Fibroblasten und Kontroll-Fibroblasten (ADP SV40 - SV40-largeT immortalisierte Zellen). Ko-Färbung für zwei Biomarker der DNA DSB γ H2A.X und 53BP1 wurde auch durchgeführt (Abbildung 5). Die Zellen wurden mit 6Gy bestrahlt und die Bildung von RAD51, γ H2A.X und 53BP1 Foki wurden 4 h nach dem Bestrahlung analysiert. In der immortalisierten Kontrolle sowie in MC 7 Zellen, hat die Zahl von RAD51-Fokus positiven Zellen nach der Bestrahlung signifikant zugenommen (P-Wert von 0.007, beziehungsweise 0.0004). Im Gegensatz dazu haben MC 3 Zellen keine bedeutende Zunahme in RAD51-Fokus positiven Zellen nach der Bestrahlung (P-Wert von 0.083) gezeigt. Die Auszählung der RAD51 Fokusse pro RAD51 positiver Zelle ergab in keiner der analysierten Zellen einen Anstieg nach der Bestrahlung im Vergleich zu nicht bestrahlten Zellen (P-Wert für ADP SV40: 0.083, P-Wert für MC 7: 0.660 und P-Wert für MC 3: 0.634). Ein Vergleich zwischen der Kontrolle und beiden FANCO-mutierten Zellen mit und ohne Bestrahlung zeigt, dass beide radiosensitiven Zellkulturen im nicht bestrahlten Zustand signifikant weniger RAD51 Foki gebildet haben als die Kontrollzellen (P-Wert für MC 7 0 Gy: 0.003 und MC 3 0 Gy: $4.1E-06$, Abbildung 5D). Nach der Bestrahlung zeigen MC 3 Zellen zwar eine deutlichen Anstieg der Zellen mit RAD51 Foki, jedoch sind dies immer noch weniger Zellen als in den Kontrollzellen ohne Bestrahlung (P-Wert für MC 7 6 Gy: 0.063 und für MC 3 6 Gy: $p=0.004$). In MC 7 Zellen hingegen ist die nähert sich die Anzahl der Zellen mit RAD51 Foki nach Bestrahlung dem Wert der Kontrollfibroblasten an. Im Gegensatz zu

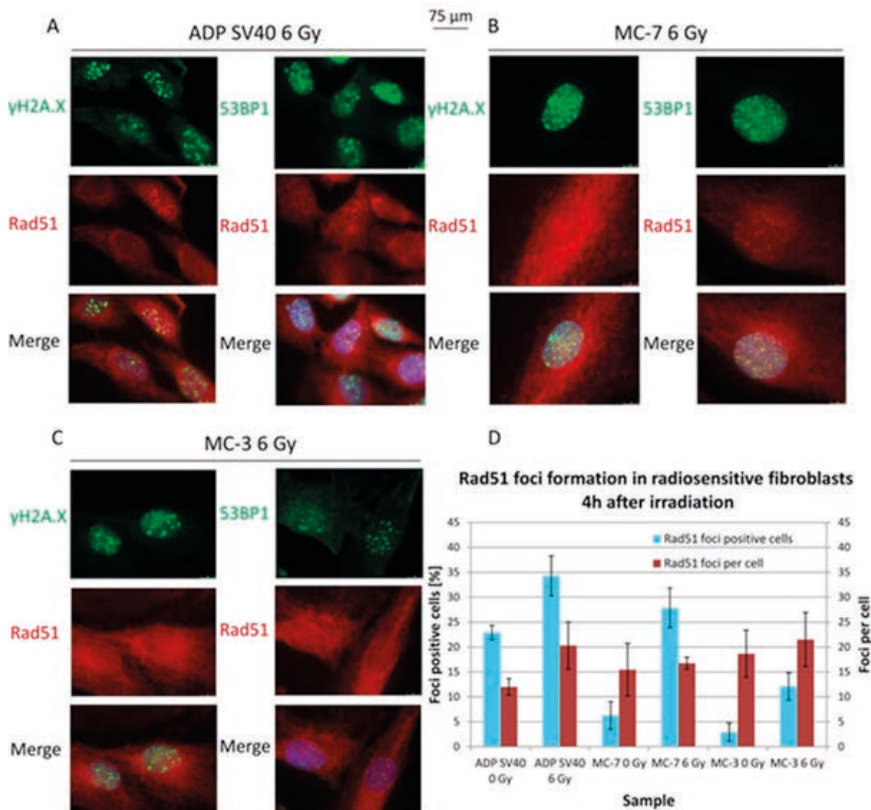


Abb. 5: AD 51 Fokusbildung ist in FANCO mutierten MC 3 primären Fibroblasten beeinträchtigt. Immunfluoreszenz Analysen von RAD51 (rot), γ H2A.X oder 53BP1 (grün) 4 h nach 6 Gy im ADP SV40 Kontrollzellen (A), primären Fibroblasten von FANCL-Mutationsträgerin-MC 7 (B) und FANCO-Mutationsträgerin-MC 3 (C). Ko-Färbung von Kernen wurde mit (blauem) DAPI gemacht; Fluoreszenz wurde mit 100x Vergrößerung ausgewertet. RAD51-Fokus positive Zellen und Anzahl von RAD51 Foki pro Zelle sind gezeigt in Abbildung D als Mittelwert mit Standardabweichung. Experimente wurden mit zwei biologischen Replikaten durchgeführt, und zwei technischen Replikaten wiederholt. Mindestens 100 Zellen wurden für jedes biologische Replikat aufgezählt. Two-tailed t-test Type 3 wurde für statistische Berechnungen durchgeführt.

den RAD51 Foki war die Bildung von γ H2A.X und 53BP1 in allen Kulturen vergleichbar, Abbildung 5A-C.

Wir haben schon vorher über die Möglichkeit berichtet, Patienten/Innen mit klinischer Radiosensitivität durch die Analyse der chromosomalen Strahlensensitivität zu erkennen, indem die Anzahl von dizentrischen und acentrischen Fragmenten sowie zelluläre Radiosensitivität mittels Kolonienüberlebungstest bestimmt werden [7]. In dieser Arbeit haben wir diese Analysen mit Untersuchungen der funktionellen Strahlensensitivität durch ATM Kinase Signalweg und die Bildung von RAD51 Foki nach in vitro Bestrahlung verbunden [2]. Next-Generation-Sequencing erlaubt jetzt die Identifizierung von genetischen Modifizierungen, die für solche Radiosensitivitätspunkte verantwortlich sein könnten. Unsere Studie ist fokussiert auf dem Vergleich von zwei Mutationen im FA-Signalweg, da zwei von sechs radiosensitiven Brustkrebspatienten Mutationen in FA-Genen, FANCL und dem RAD51C aufwiesen. Die besonders niedrige Kapazität von MC 3 primären Hautfibroblasten RAD51, Foci zu bilden, korreliert mit der sehr starken Strahlenempfindlichkeit von FANCO-Mutationsträgerin, die durch Analysen von sowohl chromosomaler als auch zellulärer Strahlensensitivität nachgewiesen und bestätigt wurde[2]. Lymphozyten dieser Patientin haben eine erhöhte Anzahl von acentrischen und dizentrischen Chromosomen gezeigt, was die fehlerhafte DNA DSB Reparatur [7] erkennen lässt.

Die zelluläre Radiosensitivität dieser Patientin wurde in sowohl in LCLs als auch in primären Fibroblasten bestätigt. ATM Kinase Funktion stellte sich normal da, was im Einklang damit stehen könnte, dass RAD51C in der homologen Rekombinationsreparatur (HR) nach ATM agiert. Im Vergleich ist FANCL ein Protein des FA-Kernkomplexes der in der Crosslink-Reparatur „aufwärts“ der HR fungiert, und somit weniger Einfluss auf der Empfindlichkeit zu ionisierenden Strahlen haben könnte. Ob diese beide Gene FANCO und FANCL und deren Produkte die Toxizität der Strahlenwirkung modulieren können und für erhöhte Strahlentoxizität bei betroffene Patienten/innen verantwortlich sind und als mögliche Biomarker der Strahlensensitivität fungieren können, bedarf zusätzlicher Untersuchungen.

Im weiteren Verlauf des Forschungsprojektes wollen wir einen Beitrag zur Identifizierung mögliche molekularer Marker und der Entwicklung von möglichen funktionellen Tests zur Charakterisierung individueller Strahlenempfindlichkeit leisten. Falls die strahlenempfindlichen Individuen vor einer geplanten Bestrahlung identifiziert werden könnten, wäre eine Dosissteigerung bei den übrigen Personen möglich und ihre Heilungsrate wahrscheinlich höher. Langfristiges Ziel ist eine individuelle Dosisanpassung mit möglichst effizienter Tumorzerstörung bei maximaler Schonung des Normalgewebes. Deshalb ist die weitere Kenntnis der molekularen Grundlagen der individuellen Strahlensensibilität dringend erforderlich.

Danksagung:

Wir bedanken uns herzlich bei Prof. Dr Detlev Schindler (Institut für Humangenetik, Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland), für die Zurverfügungstellung der ADP- SV40-Zellen.

Alle Abbildungen sind entnommen aus Neuhäuser K, et. al, Experimentelle Strahlentherapie und Klinische Strahlenbiologie, 2016

Referenzen:

- [1] Rattaj T, Talbot CJ. Finding the Genetic Determinants of Adverse Reactions to Radiotherapy. *Clinical Oncology* 2014; 26:301-308.
 - [2] Neuhäuser K, Bogdanova N, Bhuj S, Geffers R, Christiansen H, Dörk T, Rave-Fränk M. Mutation in FANCO/RAD51C, but not FANCL, is Associated with Clinical and Chromosomal Radiosensitivity. *Experimentelle Strahlentherapie und Klinische Strahlenbiologie*. 2016; 25:31-37.
 - [3] Somyajit K, Subramanya S, Nagaraju G. RAD51C: a novel cancer susceptibility gene is linked to Fanconi anemia and breast cancer. *Carcinogenesis*. 2010;31:2031-8.
 - [4] D'Andrea AD. Susceptibility Pathways in Fanconi's Anemia and Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;362:1909-19.
 - [5] Ali AM, Kirby M, Jansen M, Lach FP, Schulte J, Singh TR, et al. Identification and characterization of mutations in FANCL gene: a second case of Fanconi anemia belonging to FA-L complementation group. *Hum Mutat*. 2009;30:21032.
 - [6] van Gent DC, Hoeijmakers JH, Kanaar R. Chromosomal stability and the DNA double-stranded break connection. *Nat Rev Genet*. 2001;2:196-206.
 - [7] Rave-Fränk M, Virsik-Kopp P, Dörk T, Waltes R, Nitsche M, Schmidberger H. Comparison of radiosensitivity of lymphocytes and fibroblasts from three donors with fibroblasts identified as radiosensitive. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2002;178-85.
 - [8] Kozlov S, Gueven N, Keating K, Ramsay J, Lavin MF. ATP activates ataxia-telangiectasia mutated (ATM) in vitro. Importance of autophosphorylation. *J Biol Chem*. 2003;278:9309-17.
- Projektleitung: Bogdanova, Natalia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Thilo Dörk-Bousset (Dr. rer. nat.) Frauenklinik im Forschungszentrum, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, MHH; Margret Rave-Fränk (Dipl. Biol.) Strahlenbiologisches Forschungslabor, Universitätsmedizin Göttingen; Robert Geffers (Dr. rer. nat.) Genomanalytik, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Fachberatungszentrum im Kompetenznetzwerk Komplementärmedizin in der Onkologie (KOKON)

■ Projektleitung: Leitung der Erfassung an der MHH: Steinmann, Diana (Dr. med. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Horneber M (Dr. med), Klinikum Nürnberg; Rostock M (Dr. med.), UKE Hamburg; Förderung: Deutsche Krebshilfe

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: Bruns, Frank (Dr. med.); Kooperationspartner: multizentrische Studie (Deutschland/ Österreich); Förderung: Fa. MEDA Pharma GmbH & Co. KG

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; Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung

68 Ga PSMA-PET Re-Staging bei biochemischem Versagen nach definitiver Therapie des Prostatakarzinoms - klinische und bildgebende Parameter zur Differenzierung von lokal begrenzter, oligometastasierter und fortgeschritten metastasierter Erkrankung zur Evaluation der Strahlentherapie als Lokalverfahren im Kontext der Metastasierung

■ Projektleitung: Henkenberens, Christoph (Dr. med.); Kooperationspartner: Derlin, Thorsten (PD, Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin/MHH; von Klot, Christoph A. (Dr.med.), Klinik für Urologie /MHH

Untersuchung der vaginalen Schleimhauttoxizität im Rahmen der Brachytherapie bei gynäkologischen Tumoren

■ Projektleitung: Meinecke, Daniela (Dr. med.); Kooperationspartner: Park-Simon, Tjong-Won (Prof. Dr. med.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe/MHH

Patientenzufriedenheit unter kurativer Strahlentherapie - Einfluss des Aufklärungsgespräches

■ Projektleitung: Becker-Schiebe, Martina (Prof., Dr. med.); Kooperationspartner: Christof, Schäfer (PD Dr. med.), Strahlentherapie Straubing

Quantitative Analyse der Rektumbelastung bei der intensitäts-modulierten Bestrahlung (IMRT/ VMAT) des Prostatakarzinoms: Vergleich von absoluter und relativer Dosis-Volumen-Belastung und Korrelation mit der Proktitis-Symptomatik

■ Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.), Henkenberens, Christoph (Dr. med.), Kuhlmann, Anne-Carolin

Originalpublikationen

Abend M, Badie C, Quintens R, Kriehuber R, Manning G, Macaeva E, Nijima M, Oskamp D, Strunz S, Moertl S, Doucha-Senf S, Dahlke S, Menzel J, Port M Examining Radiation-Induced In Vivo and In Vitro Gene Expression Changes of the Peripheral Blood in Different Laboratories for Biodosimetry Purposes: First RENEb Gene Expression Study. Radiat Res 2016;185(2):109-123

Becker-Schiebe M, Abaci A, Ahmad T, Hoffmann W Reducing radiation-associated toxicity using online image guidance (IGRT) in prostate cancer patients undergoing dose-escalated radiation therapy. Rep Pract Oncol Radiother 2016;21(3):188-194

Becker-Schiebe M, Sperling M, Wetzel F, Pinkert U, Hoffmann W

Prognostic Impact of p16 Alterations and Pretreatment Anemia in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Definitive Radiochemotherapy. Clin Med J 2016;2(2):13-19

Becker-Schiebe M, Stockhammer M, Hoffmann W, Wetzel F, Franz H Spiegelt die mittlere Herzdosis im Rahmen der Radiotherapie beim linksseitigen Mammakarzinom die Dosisbelastung der Koronararterien ausreichend wider?: Einfluss der Atemtriggerung. Strahlenther Onkol 2016;192(9):624-631

Bogdanova N, Pfeifer K, Schürmann P, Antonenkova N, Siggelkow W, Christiansen H, Hillemanns P, Park-Simon TW, Dörk T Analysis of a RECQL splicing mutation, c.1667_1667+3delAGTA, in breast

cancer patients and controls from Central Europe. *Fam Cancer* 2016;DOI: 10.1007/s10689-016-9944-y

Couch FJ, Kuchenbaecker KB, Michailidou K, Mendoza-Fandino GA, Nord S, Lilyquist J, Olswold C, Hallberg E, Agata S, Ahsan H, Aittomäki K, Ambrosone C, Andrulis IL, Anton-Culver H, Arndt V, Arun BK, Arver B, Barile M, Barkardottir RB, Barrowdale D, Beckmann L, Beckmann MW, Benitez J, Blank SV, Blomqvist C, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bolla MK, Bonanni B, Brauch H, Brenner H, Burwinkel B, Buys SS, Caldes T, Caligo MA, Canzian F, Carpenter J, Chang-Claude J, Chanock SJ, Chung WK, Claes KB, Cox A, Cross SS, Cunningham JM, Czene K, Daly MB, Damiola F, Darabi H, de la Hoya M, Devilee P, Diez O, Ding YC, Dolcetti R, Domchek SM, Dorfling CM, Dos-Santos-Silva I, Dumont M, Dunning AM, Eccles DM, Ehrencrona H, Ekici AB, Eliassen H, Ellis S, Fasching PA, Figueroa J, Flesch-Janys D, Försti A, Fostira F, Foulkes WD, Friebel T, Friedman E, Frost D, Gabrielson M, Gammon MD, Ganz PA, Gapstur SM, Garber J, Gaudet MM, Gayther SA, Gerdes AM, Ghoussaini M, Giles GG, Glendon G, Godwin AK, Goldberg MS, Goldgar DE, González-Neira A, Greene MH, Gronwald J, Guénel P, Gunter M, Haeberle L, Haiman CA, Hamann U, Hansen TV, Hart S, Healey S, Heikkinen T, Henderson BE, Herzog J, Hogervorst FB, Hollestelle A, Hooning MJ, Hoover RN, Hopper JL, Humphreys K, Hunter DJ, Huzarski T, Imyanitov EN, Isaacs C, Jakubowska A, James P, Janavicius R, Jensen UB, John EM, Jones M, Kabisch M, Kar S, Karlan BY, Khan S, Khaw KT, Kibriya MG, Knight JA, Ko YD, Konstantopoulou I, Kosma VM, Kristensen V, Kwong A, Laitman Y, Lambrechts D, Lazaro C, Lee E, Le Marchand L, Lester J, Lindblom A, Lindor N, Lindstrom S, Liu J, Long J, Lubinski J, Mai PL, Makalic E, Malone KE, Mannermaa A, Manoukian S, Margolin S, Marme F, Martens JW, McGuffog L, Meindl A, Miller A, Milne RL, Miron P, Montagna M, Mazoyer S, Mulligan AM, Muranen TA, Nathanson KL, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Nordestgaard BG, Nussbaum RL, Offit K, Olah E, Olopade OI, Olson JE, Osorio A, Park SK, Peeters PH, Peissel B, Peterlongo P, Peto J, Phelan CM, Pilarski R, Poppe B, Pylkäs K, Radice P, Rahman N, Rantala J, Rappaport C, Rennert G, Richardson A, Robson M, Romieu I, Rudolph A, Rutgers EJ, Sanchez MJ, Santella RM, Sawyer EJ, Schmidt DF, Schmidt MK, Schmutzler RK, Schumacher F, Scott R, Senter L, Sharma P, Simard J, Singer CF, Sinilnikova OM, Soucy P, Southey M, Steinemann D, Stenmark-Askmal M, Stoppa-Lyonnet D, Swerdlow A, Szabo CI, Tamimi R, Tapper W, Teixeira MR, Teo SH, Terry MB, Thomassen M, Thompson D, Tihomirova L, Toland AE, Tollenaar RA, Tomlinson I, Truong T, Tsimiklis H, Teulé A, Tumino R, Tung N, Turnbull C, Ursin G, van Deurzen CH, van Rensburg EJ, Varon-Mateeva R, Wang Z, Wang-Gohrke S, Weiderpass E, Weitzel JN, Whittemore A, Wildiers H, Winqvist R, Yang XR, Yannoukakos D, Yao S, Zamora MP, Zheng W, Hall P, Kraft P, Vachon C, Slager S, Chenevix-Trench G, Pharoah PD, Monteiro AA, García-Closas M, Easton DF, Antoniou AC Identification of four novel susceptibility loci for oestrogen receptor negative breast cancer. *Nat Commun* 2016;7:11375

Cuellar-Partida G, Lu Y, Dixon SC, Australian Ovarian Cancer Study, Fasching PA, Hein A, Burghaus S, Beckmann MW, Lambrechts D, Van Nieuwenhuysen E, Vergote I, Vanderstichele A, Doherty JA, Rossing MA, Chang-Claude J, Rudolph A, Wang-Gohrke S, Goodman MT, Bogdanova N, Dörk T, Durst M, Hillemanns P, Runnebaum

IB, Anttonenkovna N, Butzow R, Leminen A, Nevanlinna H, Pelttari LM, Edwards RP, Kelley JL, Modugno F, Moysich KB, Ness RB, Cannioto R, Hogdall E, Hogdall C, 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, Stampfer M, 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, Blake Gilks C, Gronwald J, Jakubowska A, Lubinski J, Kluz T, 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, Campbell I, 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, Goode EL, Schildkraut JM, Pearce CL, Berchuck A, Pharoah PD, Webb PM, Chenevix-Trench G, Risch HA, MacGregor S Assessing the genetic architecture of epithelial ovarian cancer histological subtypes. *Hum Genet* 2016;135(7):741-756

Darabi H, Beesley J, Droit A, Kar S, Nord S, Moradi Marjaneh M, Soucy P, Michailidou K, Ghoussaini M, Fues Wahl H, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Alonso MR, Andrulis IL, Anton-Culver H, Arndt V, Beckmann MW, Benitez J, Bogdanova NV, Bojesen SE, Brauch H, Brenner H, Broeks A, Bruning T, Burwinkel B, Chang-Claude J, Choi JY, Conroy DM, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Czene K, Devilee P, Dörk T, Easton DF, Fasching PA, Figueroa J, Fletcher O, Flyger H, Galle E, Garcia-Closas M, Giles GG, Goldberg MS, Gonzalez-Neira A, Guénel P, Haiman CA, Hallberg E, Hamann U, Hartman M, Hollestelle A, Hopper JL, Ito H, Jakubowska A, Johnson N, Kang D, Khan S, Kosma VM, Kriege M, Kristensen V, Lambrechts D, Le Marchand L, Lee SC, Lindblom A, Lophatananon A, Lubinski J, Mannermaa A, Manoukian S, Margolin S, Matsuo K, Mayes R, McKay J, Meindl A, Milne RL, Muir K, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Olswold C, Orr N, Peterlongo P, Pita G, Pylkas K, Rudolph A, Sangrajrang S, Sawyer EJ, Schmidt MK, Schmutzler RK, Seynaeve C, Shah M, Shen CY, Shu XO, Southey MC, Stram DO, Surowy H, Swerdlow A, Teo SH, Tessier DC, Tomlinson I, Torres D, Truong T, Vachon CM, Vincent D, Winqvist R, Wu AH, Wu PE, Yip CH, Zheng W, Pharoah PD, Hall P, Edwards SL, Simard J, French JD, Chenevix-Trench G, Dunning AM Fine scale mapping of the 17q22 breast cancer locus using dense SNPs, genotyped within the Collaborative Oncological Gene-Environment Study (COGS). *Sci Rep* 2016;6:32512

Derlin T, Weiberg D, von Klot C, Wester HJ, Henkenberens C, Ross TL, Christiansen H, Merseburger AS, Bengel FM 68Ga-PSMA & PET/CT for assessment of prostate cancer: evaluation of image quality after forced diuresis and delayed imaging. *Eur Radiol* 2016;26(12):4345-4353

Dixon SC, Nagle CM, Thrift AP, Pharoah PD, Pearce CL, Zheng W, Painter JN, Chenevix-Trench AG, Fasching PA, Beckmann MW, Lambrechts D, Vergote I, Lambrechts S, Van Nieuwenhuysen E, Rossing MA, Doherty JA, Wicklund KG, Chang-Claude J, Rudolph A, Moysich KB, Odunsi K, Goodman MT, Wilkens LR, Thompson PJ, Shvetsov YB, Dörk T, Park-Simon TW, Hillemanns P, Bogdanova N, Butzow R, Nevanlinna H, Pelttari LM, Leminen A, Modugno F, Ness

RB, Edwards RP, Kelley JL, Heitz F, Karlan BY, Kjaer SK, Hogdall E, Jensen A, Goode EL, Fridley BL, Cunningham JM, Winham SJ, Giles GG, Bruinsma F, Milne RL, Southey MC, Hildebrandt MA, Wu X, Lu KH, Liang D, Levine DA, Bisogna M, Schildkraut JM, Berchuck A, Cramer DW, Terry KL, Bandera EV, Olson SH, Salvesen HB, Thomsen LC, Kopperud RK, Bjorge L, Kiemeny LA, Massuger LF, Pejovic T, Cook LS, Le ND, Swenerton KD, Brooks-Wilson A, Kelemen LE, Lubinski J, Huzarski T, Gronwald J, Menkiszak J, Wentzensen N, Brinton L, Yang H, Lissowska J, Hogdall CK, Lundvall L, Song H, Tyrer JP, Campbell I, Eccles D, Paul J, Glasspool R, Siddiqui N, Whittemore AS, Sieh W, McGuire V, Rothstein JH, Narod SA, Phelan C, Risch HA, McLaughlin JR, Anton-Culver H, Ziogas A, Menon U, Gayther SA, Ramus SJ, Gentry-Maharaj A, Wu AH, Pike MC, Tseng CC, Kupryjanczyk J, Dansonka-Mieszkowska A, Budzylowska A, Spiewankiewicz B, Webb PM, Ovarian Cancer Association Consortium. Adult body mass index and risk of ovarian cancer by subtype: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 2016;45(3):884-895

Dunning AM, Michailidou K, Kuchenbaecker KB, Thompson D, French JD, Beesley J, Healey CS, Kar S, Pooley KA, Lopez-Knowles E, Dicks E, Barrowdale D, Sinnott-Armstrong NA, Sallari RC, Hillman KM, Kaufmann S, Sivakumaran H, Moradi Marjaneh M, Lee JS, Hills M, Jarosz M, Drury S, Canisius S, Bolla MK, Dennis J, Wang Q, Hopper JL, Southey MC, Broeks A, Schmidt MK, Lophatananon A, Muir K, Beckmann MW, Fasching PA, Dos-Santos-Silva I, Peto J, Sawyer EJ, Tomlinson I, Burwinkel B, Marme F, Guenel P, Truong T, Bojesen SE, Flyger H, Gonzalez-Neira A, Perez JI, Anton-Culver H, Eun Jung L, Arndt V, Brenner H, Meindl A, Schmutzler RK, Brauch H, Hamann U, Aittomaki K, Blomqvist C, Ito H, Matsuo K, Bogdanova N, Dörk T, Lindblom A, Margolin S, Kosma VM, Mannermaa A, Tseng CC, Wu AH, Lambrechts D, Wildiers H, Chang-Claude J, Rudolph A, Peterlongo P, Radice P, Olson JE, Giles GG, Milne RL, Haiman CA, Henderson BE, Goldberg MS, Teo SH, Yip CH, Nord S, Borresen-Dale AL, Kristensen V, Long J, Zheng W, Pylkas K, Winqvist R, Andrulis IL, Knight JA, Devilee P, Seynaeve C, Figueroa J, Sherman ME, Czene K, Darabi H, Hollestelle A, van den Ouweland AM, Humphreys K, Gao YT, Shu XO, Cox A, Cross SS, Blot W, Cai Q, Ghousaini M, Perkins BJ, Shah M, Choi JY, Kang D, Lee SC, Hartman M, Kabisch M, Torres D, Jakubowska A, Lubinski J, Brennan P, Sangrajrang S, Ambrosone CB, Toland AE, Shen CY, Wu PE, Orr N, Swerdlow A, McGuffog L, Healey S, Lee A, Kapuscinski M, John EM, Terry MB, Daly MB, Goldgar DE, Buys SS, Janavicius R, Tihomirova L, Tung N, Dorfling CM, van Rensburg EJ, Neuhausen SL, Ejlersen B, Hansen TV, Osorio A, Benitez J, Rando R, Weitzel JN, Bonanni B, Peissel B, Manoukian S, Papi L, Ottini L, Konstantopoulou I, Apostolou P, Garber J, Rashid MU, Frost D, EMBRACE, Izatt L, Ellis S, Godwin AK, Arnold N, Niederacher D, Rhiem K, Bogdanova-Markov N, Sagne C, Stoppa-Lyonnet D, Damiola F, GEMO Study Collaborators, Sinilnikova OM, Mazoyer S, Isaacs C, Claes KB, De Leener K, de la Hoya M, Caldes T, Nevanlinna H, Khan S, Mensenkamp AR, HEBON, Hoening MJ, Rookus MA, Kwong A, Olah E, Diez O, Brunet J, Pujana MA, Gronwald J, Huzarski T, Barkardottir RB, Laframboise R, Soucy P, Montagna M, Agata S, Teixeira MR, kConFab Investigators, Park SK, Lindor N, Couch FJ, Tischkowitz M, Foretova L, Vijai J, Offit K, Singer CF, Rappaport C, Phelan CM, Greene MH, Mai PL, Rennert G, Imyanitov EN, Hulick

PJ, Phillips KA, Piedmonte M, Mulligan AM, Glendon G, Bojesen A, Thomassen M, Caligo MA, Yoon SY, Friedman E, Laitman Y, Borg A, von Wachenfeldt A, Ehrencrona H, Rantala J, Olopade OI, Ganz PA, Nussbaum RL, Gayther SA, Nathanson KL, Domchek SM, Arun BK, Mitchell G, Karlan BY, Lester J, Maskarinec G, Woolcott C, Scott C, Stone J, Apicella C, Tamimi R, Luben R, Khaw KT, Helland A, Haakensen V, Dowsett M, Pharoah PD, Simard J, Hall P, Garcia-Closas M, Vachon C, Chenevix-Trench G, Antoniou AC, Easton DF, Edwards SL. Breast cancer risk variants at 6q25 display different phenotype associations and regulate ESR1, RMND1 and CCDC170. *Nat Genet* 2016;48(4):374-386

Easton DF, Lesueur F, Decker B, Michailidou K, Li J, Allen J, Luccarini C, Pooley KA, Shah M, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Ahmad J, Thompson ER, Damiola F, Patesi M, Voegelé C, Mebirouk N, Robinot N, Durand G, Forey N, Luben RN, Ahmed S, Aittomaki K, Anton-Culver H, Arndt V, Australian Ovarian Cancer Study Group, Baynes C, Beckman MW, Benitez J, Van Den Berg D, Blot WJ, Bogdanova NV, Bojesen SE, Brenner H, Chang-Claude J, Chia KS, Choi JY, Conroy DM, Cox A, Cross SS, Czene K, Darabi H, Devilee P, Eriksson M, Fasching PA, Figueroa J, Flyger H, Fostira F, Garcia-Closas M, Giles GG, Glendon G, Gonzalez-Neira A, Guenel P, Haiman CA, Hall P, Hart SN, Hartman M, Hoening MJ, Hsiung CN, Ito H, Jakubowska A, James PA, John EM, Johnson N, Jones M, Kabisch M, Kang D, kConFab Investigators, Kosma VM, Kristensen V, Lambrechts D, Li N, Lifepool Investigators, Lindblom A, Long J, Lophatananon A, Lubinski J, Mannermaa A, Manoukian S, Margolin S, Matsuo K, Meindl A, Mitchell G, Muir K, NBCS Investigators, Nevelsteen I, van den Ouweland A, Peterlongo P, Phuah SY, Pylkas K, Rowley SM, Sangrajrang S, Schmutzler RK, Shen CY, Shu XO, Southey MC, Surowy H, Swerdlow A, Teo SH, Tollenaar RA, Tomlinson I, Torres D, Truong T, Vachon C, Verhoef S, Wong-Brown M, Zheng W, Zheng Y, Nevanlinna H, Scott RJ, Andrulis IL, Wu AH, Hopper JL, Couch FJ, Winqvist R, Burwinkel B, Sawyer EJ, Schmidt MK, Rudolph A, Dörk T, Brauch H, Hamann U, Neuhausen SL, Milne RL, Fletcher O, Pharoah PD, Campbell IG, Dunning AM, Le Calvez-Kelm F, Goldgar DE, Tavtigian SV, Chenevix-Trench G. No evidence that protein truncating variants in BRIP1 are associated with breast cancer risk: implications for gene panel testing. *J Med Genet* 2016;53(5):298-309

Ghousaini M, French JD, Michailidou K, Nord S, Beesley J, Canisius S, Hillman KM, Kaufmann S, Sivakumaran H, Moradi Marjaneh M, Lee JS, Dennis J, Bolla MK, Wang Q, Dicks E, Milne RL, Hopper JL, Southey MC, Schmidt MK, Broeks A, Muir K, Lophatananon A, Fasching PA, Beckmann MW, Fletcher O, Johnson N, Sawyer EJ, Tomlinson I, Burwinkel B, Marme F, Guenel P, Truong T, Bojesen SE, Flyger H, Benitez J, Gonzalez-Neira A, Alonso MR, Pita G, Neuhausen SL, Anton-Culver H, Brenner H, Arndt V, Meindl A, Schmutzler RK, Brauch H, Hamann U, Tessier DC, Vincent D, Nevanlinna H, Khan S, Matsuo K, Ito H, Dörk T, Bogdanova NV, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kosma VM, kConFab/AOCS Investigators, Wu AH, Van Den Berg D, Lambrechts D, Floris G, Chang-Claude J, Rudolph A, Radice P, Barile M, Couch FJ, Hallberg E, Giles GG, Haiman CA, Le Marchand L, Goldberg MS, Teo SH, Yip CH, Borresen-Dale AL, NBCS Collaborators, Zheng W, Cai Q, Winqvist R, Pylkas K, Andrulis IL, Devilee P, Tollenaar RA,

- Garcia-Closas M, Figueroa J, Hall P, Czene K, Brand JS, Darabi H, Eriksson M, Hoening MJ, Koppert LB, Li J, Shu XO, Zheng Y, Cox A, Cross SS, Shah M, Rhenius V, Choi JY, Kang D, Hartman M, Chia KS, Kabisch M, Torres D, Luccarini C, Conroy DM, Jakubowska A, Lubinski J, Sangrajrang S, Brennan P, Olswood C, Slager S, Shen CY, Hou MF, Swerdlow A, Schoemaker MJ, Simard J, Pharoah PD, Kristensen V, Chenevix-Trench G, Easton DF, Dunning AM, Edwards SL Evidence that the 5p12 Variant rs10941679 Confers Susceptibility to Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer through FGF10 and MRPS30 Regulation. *Am J Hum Genet* 2016;99(4):903-911
- Guo Y, Warren Andersen S, Shu XO, Michailidou K, Bolla MK, Wang Q, Garcia-Closas M, Milne RL, Schmidt MK, Chang-Claude J, Dunning A, Bojesen SE, Ahsan H, Aittomaki K, Andrulis IL, Anton-Culver H, Arndt V, Beckmann MW, Beeghly-Fadiel A, Benitez J, Bogdanova NV, Bonanni B, Borresen-Dale AL, Brand J, Brauch H, Brenner H, Bruning T, Burwinkel B, Casey G, Chenevix-Trench G, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Czene K, Devilee P, Dörk T, Dumont M, Fasching PA, Figueroa J, Flesch-Janys D, Fletcher O, Flyger H, Fostira F, Gammon M, Giles GG, Guenel P, Haiman CA, Hamann U, Hoening MJ, Hopper JL, Jakubowska A, Jasmine F, Jenkins M, John EM, Johnson N, Jones ME, Kabisch M, Kibriya M, Knight JA, Koppert LB, Kosma VM, Kristensen V, Le Marchand L, Lee E, Li J, Lindblom A, Luben R, Lubinski J, Malone KE, Mannermaa A, Margolin S, Marme F, McLean C, Meijers-Heijboer H, Meindl A, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Neven P, Olson JE, Perez JL, Perkins B, Peterlongo P, Phillips KA, Pylkas K, Rudolph A, Santella R, Sawyer EJ, Schmutzler RK, Seynaeve C, Shah M, Shrubsole MJ, Southey MC, Swerdlow AJ, Toland AE, Tomlinson I, Torres D, Truong T, Ursin G, Van Der Luijt RB, Verhoef S, Whittemore AS, Winqvist R, Zhao H, Zhao S, Hall P, Simard J, Kraft P, Pharoah P, Hunter D, Easton DF, Zheng W Genetically Predicted Body Mass Index and Breast Cancer Risk: Mendelian Randomization Analyses of Data from 145,000 Women of European Descent. *PLoS Med* 2016;13(8):e1002105
- Gutzmer R, Christiansen H Reduziertes Rezidivrisiko im Bestrahlungsareal durch adjuvante Strahlentherapie bei lymphogen metastasierten malignen Melanomen mit hohem regionärem Rezidivrisiko. *Strahlenther Onkol* 2016;192(3):190-192
- Hamdi Y, Soucy P, Adoue V, Michailidou K, Canisius S, Lemacon A, Droit A, Andrulis IL, Anton-Culver H, Arndt V, Baynes C, Blomqvist C, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bolla MK, Bonanni B, Borresen-Dale AL, Brand JS, Brauch H, Brenner H, Broeks A, Burwinkel B, Chang-Claude J, Nbc Collaborators, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Czene K, Darabi H, Dennis J, Devilee P, Dörk T, Dos-Santos-Silva I, Eriksson M, Fasching PA, Figueroa J, Flyger H, Garcia-Closas M, Giles GG, Goldberg MS, Gonzalez-Neira A, Grenaker-Alnaes G, Guenel P, Haberle L, Haiman CA, Hamann U, Hallberg E, Hoening MJ, Hopper JL, Jakubowska A, Jones M, Kabisch M, Kataja V, Lambrechts D, Le Marchand L, Lindblom A, Lubinski J, Mannermaa A, Maranian M, Margolin S, Marme F, Milne RL, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Neven P, Olswood C, Peto J, Plaseska-Karanfilska D, Pylkas K, Radice P, Rudolph A, Sawyer EJ, Schmidt MK, Shu XO, Southey MC, Swerdlow A, Tollenaar RA, Tomlinson I, Torres D, Truong T, Vachon C, Van Den Ouweland AM, Wang Q, Winqvist R, kConFab/Aocs Investigators, Zheng W, Benitez J, Chenevix-Trench G, Dunning AM, Pharoah PD, Kristensen V, Hall P, Easton DF, Pastinen T, Nord S, Simard J Association of breast cancer risk with genetic variants showing differential allelic expression: Identification of a novel breast cancer susceptibility locus at 4q21. *Oncotarget* 2016;7(49):80140-80163
- Henkenberens C, Janssen S, Lavae-Mokhtari M, Leni K, Meyer A, Christiansen H, Bremer M, Dickgreber N Inhalative steroids as an individual treatment in symptomatic lung cancer patients with radiation pneumonitis grade II after radiotherapy - a single-centre experience. *Radiat Oncol* 2016;11:12
- Henkenberens C, Toklu H, Tamme C, Bruns F Clinical Value of Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCCAg) in Anal Cancer - A Single-Center Retrospective Analysis. *Anticancer Res* 2016;36(6):3173-3177
- Henkenberens C, von Klot CA, Ross TL, Bengel FM, Wester HJ, Merseburger AS, Vogel-Claussen J, Christiansen H, Derlin T (68) Ga-PSMA-PET/CT-basierte Strahlentherapie beim lokal rezidivierten und oligometastasierten Prostatakarzinom: Frühe Effektivität nach Primärtherapie. *Strahlenther Onkol* 2016;192(7):431-439
- Henkenberens C, Zinne N, Biancosino C, Höffler K, Schmitto JD, Bremer M, Haverich A, Krüger M A new era of thoracic oncology? Ex-vivo stereotactic ablative radiosurgery within Ex-vivo Lung Treatment System as a hybrid therapy for unresectable locally advanced pulmonary malignancies. *Med Hypotheses* 2016;92:31-34
- Hermann RM, Bulling E, Kaltenborn A, Carl UM, Nitsche M Effektivität der perkutanen Hochvoltbestrahlung bei schmerzhaften degenerativen skelettomuskulären Erkrankungen: klinische Therapieergebnisse in einem unselektionierten Patientenkollektiv. *Nuklearmedizin* 2016;39(1):57-63
- Hermann RM, Christiansen H Deeskalation der Radiochemotherapie bei prognostisch günstigen HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx. *Strahlenther Onkol* 2016;192(4):273-275
- Hermann RM, Christiansen H Kurative perkutane Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. *Der Onkologe* 2016;22(7):511-524
- Hermann RM, Christiansen H Restaging-PET-CT nach Radiochemotherapie kann Patienten mit fortgeschrittenen HNO-Karzinomen die elektive Neck-Dissektion ersparen, sofern sie eine komplette Remission zeigen. *Strahlenther Onkol* 2016;192(8):589-591
- Hermann RM, Christiansen H Salvage-Radiotherapie mit oder ohne Kurzzeit-Antihormonbehandlung beim PSA-Rezidiv. *Strahlenther Onkol* 2016;192(10):741-744
- Horne HN, Chung CC, Zhang H, Yu K, Prokunina-Olsson L, Michailidou K, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Hopper JL, Southey MC, Schmidt MK, Broeks A, Muir K, Lophatananon A, Fasching PA, Beckmann MW, Fletcher O, Johnson N, Sawyer EJ, Tomlinson I, Burwinkel B, Marme F, Guenel P, Truong T, Bojesen SE, Flyger H, Benitez J, Gonzalez-Neira A, Anton-Culver H, Neuhausen SL, Brenner H, Arndt V, Meindl A, Schmutzler RK, Brauch H, Hamann U, Nevanlinna H, Khan S, Matsuo K, Iwata H, Dörk T, Bogdanova NV, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kosma VM, Chenevix-

Trench G, kConFab/AOCS Investigators, Wu AH, Ven den Berg D, Smeets A, Zhao H, Chang-Claude J, Rudolph A, Radice P, Barile M, Couch FJ, Vachon C, Giles GG, Milne RL, Haiman CA, Marchand LL, Goldberg MS, Teo SH, Taib NA, Kristensen V, Borresen-Dale AL, Zheng W, Shrubsole M, Winqvist R, Jukkola-Vuorinen A, Andriulis IL, Knight JA, Devilee P, Seynaeve C, Garcia-Closas M, Czene K, Darabi H, Hollestelle A, Martens JW, Li J, Lu W, Shu XO, Cox A, Cross SS, Blot W, Cai Q, Shah M, Luccarini C, Baynes C, Harrington P, Kang D, Choi JY, Hartman M, Chia KS, Kabisch M, Torres D, Jakubowska A, Lubinski J, Sangrajrang S, Brennan P, Slager S, Yannoukakis D, Shen CY, Hou MF, Swerdlow A, Orr N, Simard J, Hall P, Pharoah PD, Easton DF, Chanock SJ, Dunning AM, Figueroa JD Fine-Mapping of the 1p11.2 Breast Cancer Susceptibility Locus. *PLoS One* 2016;11(8):e0160316

Kaltenborn A, Bulling E, Nitsche M, Carl UM, Hermann RM Relevanz der Feldgröße in der Reizbestrahlung bei Rhizarthrose: Relevanz der Feldgröße. *Strahlenther Onkol* 2016;192(8):582-588

Kaltenborn A, Carl UM, Hinsche T, Nitsche M, Hermann RM Niedrig dosierte Reizbestrahlung beim Trochanter-major-Schmerzsyndrom: Zielvolumendefinition und Therapieergebnisse. *Strahlenther Onkol* 2016;DOI: 10.1007/s00066-016-1071-z

Kar SP, Adler E, Tyrer J, Hazelett D, Anton-Culver H, Bandera EV, Beckmann MW, Berchuck A, Bogdanova N, Brinton L, Butzow R, Campbell I, Carty K, Chang-Claude J, Cook LS, Cramer DW, Cunningham JM, Dansonka-Mieszkowska A, Doherty JA, Dork T, Durst M, Eccles D, Fasching PA, Flanagan J, Gentry-Maharaj A, Glasspool R, Goode EL, Goodman MT, Gronwald J, Heitz F, Hildebrandt MA, Hogdall E, Hogdall CK, Huntsman DG, Jensen A, Karlan BY, Kelemen LE, Kiemenev LA, Kjaer SK, Kupryjanczyk J, Lambrechts D, Levine DA, Li Q, Lissowska J, Lu KH, Lubinski J, Madsuager LF, McGuire V, McNeish I, Menon U, Modugno F, Monteiro AN, Moysich KB, Ness RB, Nevanlinna H, Paul J, Pearce CL, Pejovic T, Permut JB, Phelan C, Pike MC, Poole EM, Ramus SJ, Risch HA, Rossing MA, Salvesen HB, Schildkraut JM, Sellers TA, Sherman M, Siddiqui N, Sieh W, Song H, Southey M, Terry KL, Tworoger SS, Walsh C, Wentzensen N, Whittemore AS, Wu AH, Yang H, Zheng W, Ziogas A, Freedman ML, Gayther SA, Pharoah PD, Lawrenson K Enrichment of putative PAX8 target genes at serous epithelial ovarian cancer susceptibility loci. *Br J Cancer* 2017;116(4):524-535

Kar SP, Beesley J, Amin Al Olama A, Michailidou K, Tyrer J, Kote-Jarai Z, Lawrenson K, Lindstrom S, Ramus SJ, Thompson DJ, ABCTB Investigators, Kibel AS, Dansonka-Mieszkowska A, Michael A, Dieffenbach AK, Gentry-Maharaj A, Whittemore AS, Wolk A, Monteiro A, Peixoto A, Kierzek A, Cox A, Rudolph A, Gonzalez-Neira A, Wu AH, Lindblom A, Swerdlow A, AOCS Study Group & Australian Cancer Study (Ovarian Cancer), APCB BioResource, Ziogas A, Ekici AB, Burwinkel B, Karlan BY, Nordestgaard BG, Blomqvist C, Phelan C, McLean C, Pearce CL, Vachon C, Cybulski C, Slavov C, Stegmaier C, Maier C, Ambrosio CB, Hogdall CK, Teerlink CC, Kang D, Tessier DC, Schaid DJ, Stram DO, Cramer DW, Neal DE, Eccles D, Flesch-Janys D, Edwards DR, Wokożarczyk D, Levine DA, Yannoukakis D, Sawyer EJ, Bandera EV, Poole EM, Goode EL, Khusnutdinova E, Hogdall E, Song F, Bruinsma F, Heitz F, Modugno F, Hamdy FC, Wiklund F, Giles GG, Olsson H, Wildiers H, Ulmer

HU, Pandha H, Risch HA, Darabi H, Salvesen HB, Nevanlinna H, Gronberg H, Brenner H, Brauch H, Anton-Culver H, Song H, Lim HY, McNeish I, Campbell I, Vergote I, Gronwald J, Lubinski J, Stanford JL, Benitez J, Doherty JA, Permut JB, Chang-Claude J, Donovan JL, Dennis J, Schildkraut JM, Schleutker J, Hopper JL, Kupryjanczyk J, Park JY, Figueroa J, Clements JA, Knight JA, Peto J, Cunningham JM, Pow-Sang J, Batra J, Czene K, Lu KH, Herkommer K, Khaw KT, kConFab Investigators, Matsuo K, Muir K, Offitt K, Chen K, Moysich KB, Aittomaki K, Odunsi K, Kiemenev LA, Madsuager LF, Fitzgerald LM, Cook LS, Cannon-Albright L, Hoening MJ, Pike MC, Bolla MK, Luedeke M, Teixeira MR, Goodman MT, Schmidt MK, Riggan M, Aly M, Rossing MA, Beckmann MW, Moisse M, Sanderson M, Southey MC, Jones M, Lush M, Hildebrandt MA, Hou MF, Schoemaker MJ, Garcia-Closas M, Bogdanova N, Rahman N, NBCS Investigators, Le ND, Orr N, Wentzensen N, Pashayan N, Peterlongo P, Guenel P, Brennan P, Paulo P, Webb PM, Broberg P, Fasching PA, Devilee P, Wang Q, Cai Q, Li Q, Kaneva R, Butzow R, Kopperud RK, Schmutzler RK, Stephenson RA, MacInnis RJ, Hoover RN, Winqvist R, Ness R, Milne RL, Travis RC, Benlloch S, Olson SH, McDonnell SK, Tworoger SS, Maia S, Berndt S, Lee SC, Teo SH, Thibodeau SN, Bojesen SE, Gapstur SM, Kjaer SK, Pejovic T, Tammela TL, GENICA Network, PRACTICAL consortium, Dörk T, Bruning T, Wahlfors T, Key TJ, Edwards TL, Menon U, Hamann U, Mitev V, Kosma VM, Setiawan VW, Kristensen V, Arndt V, Vogel W, Zheng W, Sieh W, Blot WJ, Kluzniak W, Shu XO, Gao YT, Schumacher F, Freedman ML, Berchuck A, Dunning AM, Simard J, Haiman CA, Spurdle A, Sellers TA, Hunter DJ, Henderson BE, Kraft P, Chanock SJ, Couch FJ, Hall P, Gayther SA, Easton DF, Chenevix-Trench G, Eeles R, Pharoah PD, Lambrechts D Genome-Wide Meta-Analyses of Breast, Ovarian, and Prostate Cancer Association Studies Identify Multiple New Susceptibility Loci Shared by at Least Two Cancer Types. *Cancer Discov* 2016;6(9):1052-1067

Klement RJ, Allgäuer M, Andratschke N, Blanck O, Boda-Hegge-mann J, Dieckmann K, Duma M, Ernst I, Flentje M, Ganswindt U, Hass P, Henkenberens C, Imhoff D, Kahl HK, Krempien R, Lohaus F, Nestle U, Nevinny-Stickel M, Petersen C, Schmitt V, Semrau S, Sterzing F, Streblov J, Wendt TG, Wittig A, Guckenberger M Bayesian Cure Rate Modeling of Local Tumor Control: Evaluation in Stereotactic Body Radiation Therapy for Pulmonary Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(4):841-849

Kontny U, Franzen S, Behrends U, Bührlen M, Christiansen H, Delecluse H, Eble M, Feuchtinger T, Gademann G, Granzen B, Kratz CP, Lassay L, Leuschner I, Mottaghy FM, Schmitt C, Staatz G, Timmermann B, Vorwerk P, Wilop S, Wolff HA, Mertens R Diagnose und Behandlung des Nasopharynxkarzinoms bei Kindern und Jugendlichen - Empfehlungen der GPOH-NPC Studiengruppe. *Klin Padiatr* 2016;228(3):105-112

Langer T, Kaatsch P, Steinmann D, Calaminus G Complications in later life from childhood tumors. *Der Onkologe* 2016;22(12):970-977

Liu J, Loncar I, Collee JM, Bolla MK, Dennis J, Michailidou K, Wang Q, Andriulis IL, Barile M, Beckmann MW, Behrens S, Benitez J, Blomqvist C, Boeckx B, Bogdanova NV, Bojesen SE, Brauch H, Brennan P, Brenner H, Broeks A, Burwinkel B, Chang-Claude J, Chen ST, Chenevix-Trench G, Cheng CY, Choi JY, Couch FJ, Cox

A, Cross SS, Cuk K, Czene K, Dörk T, Dos-Santos-Silva I, Fasching PA, Figueroa J, Flyger H, Garcia-Closas M, Giles GG, Glendon G, Goldberg MS, Gonzalez-Neira A, Guenel P, Haiman CA, Hamann U, Hart SN, Hartman M, Hatse S, Hopper JL, Ito H, Jakubowska A, Kabisch M, Kang D, Kosma VM, Kristensen VN, Le Marchand L, Lee E, Li J, Lophatananon A, Jan Lubinski, Mannermaa A, Matsuo K, Milne RL, NBCS Collaborators, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Orr N, Perez JJ, Peto J, Putti TC, Pylkas K, Radice P, Sangrajrang S, Sawyer EJ, Schmidt MK, Schneeweiss A, Shen CY, Shrubsole MJ, Shu XO, Simard J, Southey MC, Swerdlow A, Teo SH, Tessier DC, Thanasihtichai S, Tomlinson I, Torres D, Truong T, Tseng CC, Vachon C, Winqvist R, Wu AH, Yannoukakos D, Zheng W, Hall P, Dunning AM, Easton DF, Hooning MJ, van den Ouweland AM, Martens JW, Hollestelle A rs2735383, located at a microRNA binding site in the 3'UTR of NBS1, is not associated with breast cancer risk. *Sci Rep* 2016;6:36874

Maleva Kostovska I, Wang J, Bogdanova N, Schürmann P, Bhujju S, Geffers R, Dürst M, Liebrich C, Klapdor R, Christiansen H, Park-Simon TW, Hillemanns P, Plaseska-Karanfilska D, Dörk T Rare ATAD5 missense variants in breast and ovarian cancer patients. *Cancer Lett* 2016;376(1):173-177

Muranen TA, Greco D, Blomqvist C, Aittomaki K, Khan S, Høgevort F, Verhoef S, Pharoah PD, Dunning AM, Shah M, Luben R, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Schoemaker M, Swerdlow A, Garcia-Closas M, Figueroa J, Dörk T, Bogdanova NV, Hall P, Li J, Khusnutdinova E, Bermisheva M, Kristensen V, Borresen-Dale AL, Investigators N, Peto J, Dos Santos Silva I, Couch FJ, Olson JE, Hillemanns P, Park-Simon TW, Brauch H, Hamann U, Burwinkel B, Marme F, Meindl A, Schmutzler RK, Cox A, Cross SS, Sawyer EJ, Tomlinson I, Lambrechts D, Moisse M, Lindblom A, Margolin S, Hollestelle A, Martens JW, Fasching PA, Beckmann MW, Andrulis IL, Knight JA, Investigators K, Anton-Culver H, Ziogas A, Giles GG, Milne RL, Brenner H, Arndt V, Mannermaa A, Kosma VM, Chang-Claude J, Rudolph A, Devilee P, Seynaeve C, Hopper JL, Southey MC, John EM, Whittemore AS, Bolla MK, Wang Q, Michailidou K, Dennis J, Easton DF, Schmidt MK, Nevanlinna H Genetic modifiers of CHEK2*1100delC-associated breast cancer risk. *Genet Med* 2016;DOI: 10.1038/gim.2016.147

Ong JS, Cuellar-Partida G, Lu Y, Ovarian Cancer Study A, Fasching PA, Hein A, Burghaus S, Beckmann MW, Lambrechts D, Van Nieuwenhuysen E, Vergote I, Vanderstichele A, Anne Doherty J, Anne Rossing M, Chang-Claude J, Eilber U, Rudolph A, Wang-Gohrke S, Goodman MT, Bogdanova N, Dörk T, Durst 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, Hogdall CK, 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, Stampfer M, 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, Blake Gilks C, Gronwald J, Jakubowska A, Lubinski J, Kluz T, 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,

Campbell I, 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, Pearce CL, Berchuck A, Pharoah PD, Chenevix-Trench G, Gharahkhani P, Neale RE, Webb PM, MacGregor S Association of vitamin D levels and risk of ovarian cancer: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 2016;45(5):1619-1630

Pelttari LM, Khan S, Vuorela M, Kiiski JI, Vilske S, Nevanlinna V, Ranta S, Schleutker J, Winqvist R, Kallioniemi A, Dörk T, Bogdanova NV, Figueroa J, Pharoah PD, Schmidt MK, Dunning AM, Garcia-Closas M, Bolla MK, Dennis J, Michailidou K, Wang Q, Hopper JL, Southey MC, Rosenberg EH, Fasching PA, Beckmann MW, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Sawyer EJ, Tomlinson I, Burwinkel B, Surowy H, Guenel P, Truong T, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Benitez J, Gonzalez-Neira A, Neuhausen SL, Anton-Culver H, Brenner H, Arndt V, Meindl A, Schmutzler RK, Brauch H, Bruning T, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Hartikainen JM, Chenevix-Trench G, kConFab/AOCS Investigators, Van Dyck L, Janssen H, Chang-Claude J, Rudolph A, Radice P, Peterlongo P, Hallberg E, Olson JE, Giles GG, Milne RL, Haiman CA, Schumacher F, Simard J, Dumont M, Kristensen V, Borresen-Dale AL, Zheng W, Beeghly-Fadiel A, Grip M, Andrulis IL, Glendon G, Devilee P, Seynaeve C, Hooning MJ, Collee M, Cox A, Cross SS, Shah M, Luben RN, Hamann U, Torres D, Jakubowska A, Lubinski J, Couch FJ, Yannoukakos D, Orr N, Swerdlow A, Darabi H, Li J, Czene K, Hall P, Easton DF, Mattson J, Blomqvist C, Aittomaki K, Nevanlinna H RAD51B in Familial Breast Cancer. *PLoS One* 2016;11(5):e0153788

Permuth JB, Reid B, Earp M, Chen YA, Monteiro AN, Chen Z, Aocs Study Group, Chenevix-Trench G, Fasching PA, Beckmann MW, Lambrechts D, Vanderstichele A, Van Nieuwenhuysen E, Vergote I, Rossing MA, Doherty JA, Chang-Claude J, Moysich K, Odunsi K, Goodman MT, Shvetsov YB, Wilkens LR, Thompson PJ, Dörk T, Bogdanova N, Butzow R, Nevanlinna H, Pelttari L, Leminen A, Modugno F, Edwards RP, Ness RB, Kelley J, Heitz F, Karlan B, Lester J, Kjaer SK, Jensen A, Giles G, Hildebrandt M, Liang D, Lu KH, Wu X, Levine DA, Bisogna M, Berchuck A, Cramer DW, Terry KL, Tworoger SS, Poole EM, Bandera EV, Fridley B, Cunningham J, Winham SJ, Olson SH, Orlow I, Bjorge L, Kiemeny LA, Massuger L, Pejovic T, Moffitt M, Le N, Cook LS, Brooks-Wilson A, Kelemen LE, Gronwald J, Lubinski J, Wentzensen N, Brinton LA, Lissowska J, Yang H, Hogdall E, Hogdall C, Lundvall L, Pharoah PD, Song H, Campbell I, Eccles D, McNeish I, Whittemore A, McGuire V, Sieh W, Rothstein J, Phelan CM, Risch H, Narod S, McLaughlin J, Anton-Culver H, Ziogas A, Menon U, Gayther S, Ramus SJ, Gentry-Maharaj A, Pearce CL, Wu AH, Kupryjanczyk J, Dansonka-Mieszkowska A, Schildkraut JM, Cheng JQ, Goode EL, Sellers TA Inherited variants affecting RNA editing may contribute to ovarian cancer susceptibility: results from a large-scale collaboration. *Oncotarget* 2016;7(45):72381-72394

Petridis C, Brook MN, Shah V, Kohut K, Gorman P, Caneppele M, Levi D, Papouli E, Orr N, Cox A, Cross SS, Dos-Santos-Silva I, Peto J, Swerdlow A, Schoemaker MJ, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Michailidou K, Benitez J, Gonzalez-Neira A, Tessier DC, Vincent D,

Li J, Figueroa J, Kristensen V, Borresen-Dale AL, Soucy P, Simard J, Milne RL, Giles GG, Margolin S, Lindblom A, Bruning T, Brauch H, Southey MC, Hopper JL, Dörk T, Bogdanova NV, Kabisch M, Hamann U, Schmutzler RK, Meindl A, Brenner H, Arndt V, Winqvist R, Pylkas K, Fasching PA, Beckmann MW, Lubinski J, Jakubowska A, Mulligan AM, Andrulis IL, Tollenaar RA, Devilee P, Le Marchand L, Haiman CA, Mannermaa A, Kosma VM, Radice P, Peterlongo P, Marme F, Burwinkel B, van Deurzen CH, Hollestelle A, Miller N, Kerin MJ, Lambrechts D, Floris G, Wesseling J, Flyger H, Bojesen SE, Yao S, Ambrosone CB, Chenevix-Trench G, Truong T, Guenel P, Rudolph A, Chang-Claude J, Nevanlinna H, Blomqvist C, Czene K, Brand JS, Olson JE, Couch FJ, Dunning AM, Hall P, Easton DF, Pharoah PD, Pinder SE, Schmidt MK, Tomlinson I, Roylance R, Garcia-Closas M, Sawyer EJ Genetic predisposition to ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):22

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, Whittmore AS, Dork 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 Institut* 2016;108(3):DOI: 10.1093/jnci/djv347

Pixberg C, Koch R, Eich HT, Martinsson U, Kristensen I, Matuschek C, Kortmann RD, Pohl F, Elsayad K, Christiansen H, Willich N, Lindh J, Steinmann D Acute Toxicity Grade 3 and 4 After Irradiation in Children and Adolescents: Results From the IPPARCA Collaboration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(4):792-799

Rieber J, Abbassi-Senger N, Adebahr S, Andratschke N, Blanck O, Duma M, Eble MJ, Ernst I, Flentje M, Gerum S, Hass P, Henkenberens C, Hildebrandt G, Imhoff D, Kahl H, Klass ND, Krempien R, Lohaus F, Lohr F, Petersen C, Schrade E, Streblov J, Uhlmann L, Wittig A, Sterzing F, Guckenberger M Influence of Institutional Experience and Technological Advances on Outcome of Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligometastatic Lung Disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.09.026

Rieber J, Streblov J, Uhlmann L, Flentje M, Duma M, Ernst I, Blanck O, Wittig A, Boda-Heggemann J, Krempien R, Lohaus F, Klass ND, Eble MJ, Imhoff D, Kahl H, Petersen C, Gerum S, Henkenberens C, Adebahr S, Hass P, Schrade E, Wendt TG, Hildebrandt G, Andratschke N, Sterzing F, Guckenberger M Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for medically inoperable lung metastases-A pooled analysis of the German working group „stereotactic radiotherapy“. *Lung Cancer* 2016;97:51-58

Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R, Cornelissen S, Broeks A, Adank MA, Meijers H, Waisfisz Q, Hollestelle A, Schutte M, van den Ouweland A, Hooning M, Andrulis IL, Anton-Culver H, Antonenkova NN, Antoniou AC, Arndt V, Bernisheva M, Bogdanova NV, Bolla MK, Brauch H, Brenner H, Bruning T, Burwinkel B, Chang-Claude J, Chenevix-Trench G, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Czene K, Dunning AM, Fasching PA, Figueroa J, Fletcher O, Flyger H, Galle E, Garcia-Closas M, Giles GG, Haeberle L, Hall P, Hillemanns P, Hopper JL,

Jakubowska A, John EM, Jones M, Khusnutdinova E, Knight JA, Kosma VM, Kristensen V, Lee A, Lindblom A, Lubinski J, Mannermaa A, Margolin S, Meindl A, Milne RL, Muranen TA, Newcomb PA, Offit K, Park-Simon TW, Peto J, Pharoah PD, Robson M, Rudolph A, Sawyer EJ, Schmutzler RK, Seynaeve C, Soens J, Southey MC, Spurdle AB, Surowy H, Swerdlow A, Tollenaar RA, Tomlinson I, Trentham-Dietz A, Vachon C, Wang Q, Whittemore AS, Ziogas A, van der Kolk L, Nevanlinna H, Dörk T, Bojesen S, Easton DF Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for CHEK2*1100delC Carriers. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2750-2760

Shi J, Zhang Y, Zheng W, Michailidou K, Ghoussaini M, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Lush M, Milne RL, Shu XO, Beesley J, Kar S, Andrulis IL, Anton-Culver H, Arndt V, Beckmann MW, Zhao Z, Guo X, Benitez J, Beeghly-Fadiel A, Blot W, Bogdanova NV, Bojesen SE, Brauch H, Brenner H, Brinton L, Broeks A, Bruning T, Burwinkel B, Cai H, Canisius S, 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, Miao H, Hollestelle A, Hopper JL, Hsiung CN, Investigators K, Ito H, Jakubowska A, Johnson N, Torres D, Kabisch M, Kang D, Khan S, Knight JA, Kosma VM, Lambrechts D, Li J, Lindblom A, Lophatananon A, Lubinski J, Mannermaa A, Manoukian S, Le Marchand L, Margolin S, Marme F, Matsuo K, McLean C, Meindl A, Muir K, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Nord S, Borresen-Dale AL, Olson JE, Orr N, van den Ouweland AM, Peterlongo P, Choudary Putti T, Rudolph A, Sangrajang S, Sawyer EJ, Schmidt MK, Schmutzler RK, Shen CY, Hou MF, Shrubsole MJ, Southey MC, Swerdlow A, Hwang Teo S, Thienpont B, Toland AE, Tollenaar RA, Tomlinson I, Truong T, Tseng CC, Wen W, Winqvist R, Wu AH, Har Yip C, Zamora PM, Zheng Y, Floris G, Cheng CY, Hooning MJ, Martens JW, Seynaeve C, Kristensen VN, Hall P, Pharoah PD, Simard J, Chenevix-Trench G, Dunning AM, Antoniou AC, Easton DF, Cai Q, Long J Fine-scale mapping of 8q24 locus identifies multiple independent risk variants for breast cancer. *Int J Cancer* 2016;139(6):1303-1317

Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R, Pylkas K, Couch F, Tischkowitz M, Foulkes WD, Dennis J, Michailidou K, van Rensburg EJ, Heikkinen T, Nevanlinna H, Hopper JL, Dörk T, Claes KB, Reis-Filho J, Teo ZL, Radice P, Catucci I, Peterlongo P, Tsimiklis H, Odefrey FA, Dowty JG, Schmidt MK, Broeks A, Hogervorst FB, Verhoef S, Carpenter J, Clarke C, Scott RJ, Fasching PA, Haeberle L, Ekici AB, Beckmann MW, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Fletcher O, Johnson N, Bolla MK, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Marme F, Burwinkel B, Yang R, Guenel P, Truong T, Menegaux F, Sanchez M, Bojesen S, Nielsen SF, Flyger H, Benitez J, Zamora MP, Perez JJ, Menendez P, Anton-Culver H, Neuhausen S, Ziogas A, Clarke CA, Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, Brauch H, Bruning T, Ko YD, Muranen TA, Aittomaki K, Blomqvist C, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Spurdle AB, Investigators K, Australian Ovarian Cancer Study Group, Wauters E, Smeets D, Beuselinck B, Floris G, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Olson JE, Vachon C, Pankratz VS, McLean C, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Kristensen V, Alnaes GG, Zheng W, Hunter DJ, Lindstrom S, Hankinson SE, Kraft P, Andrulis I, Knight JA, Glendon G, Mulligan AM, Jukkola-Vuorinen A, Grip

- M, Kauppila S, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, Hollestelle A, Garcia-Closas M, Figueroa J, Chanock SJ, Lissowska J, Czene K, Darabi H, Eriksson M, Eccles DM, Rafiq S, Tapper WJ, Gerty SM, Hoening MJ, Martens JW, Collee JM, Tilanus-Linthorst M, Hall P, Li J, Brand JS, Humphreys K, Cox A, Reed MW, Luccarini C, Baynes C, Dunning AM, Hamann U, Torres D, Ulmer HU, Rudiger T, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska K, Durda K, Slager S, Toland AE, Ambrosone CB, Yannoukakis D, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Jones M, Gonzalez-Neira A, Pita G, Alonso MR, Alvarez N, Herrero D, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, Simard J, Dumont M, Soucy P, Eeles R, Muir K, Wiklund F, Gronberg H, Schleutker J, Nordestgaard BG, Weischer M, Travis RC, Neal D, Donovan JL, Hamdy FC, Khaw KT, Stanford JL, Blot WJ, Thibodeau S, Schaid DJ, Kelley JL, Maier C, Kibel AS, Cybulski C, Cannon-Albright L, Butterbach K, Park J, Kaneva R, Batra J, Teixeira MR, Kote-Jarai Z, Olama AA, Benlloch S, Renner SP, Hartmann A, Hein A, Ruebner M, Lambrechts D, Van Nieuwenhuysen E, Vergote I, Lambretsch S, Doherty JA, Rossing MA, Nickels S, Eilber U, Wang-Gohrke S, Odunsi K, Sucheston-Campbell LE, Friel G, Lurie G, Killeen JL, Wilkens LR, Goodman MT, Runnebaum I, Hillemanns PA, Peltari LM, Butzow R, Modugno F, Edwards RP, Ness RB, Moysich KB, du Bois A, Heitz F, Harter P, Kommoss S, Karlan BY, Walsh C, Lester J, Jensen A, Kjaer SK, Hogdall E, Peissel B, Bonanni B, Bernard L, Goode EL, Fridley BL, Vierkant RA, Cunningham JM, Larson MC, Fogarty ZC, Kalli KR, Liang D, Lu KH, Hildebrandt MA, Wu X, Levine DA, Dao F, Bisogna M, Berchuck A, Iversen ES, Marks JR, Akushevich L, Cramer DW, Schildkraut J, Terry KL, Poole EM, Stampfer M, Tworoger SS, Bandera EV, Orlov I, Olson SH, Bjorge L, Salvesen HB, van Altena AM, Aben KK, Kiemeny LA, Massuger LF, Pejovic T, Bean Y, Brooks-Wilson A, Kelemen LE, Cook LS, Le ND, Gorski B, Gronwald J, Menkiszak J, Hogdall CK, Lundvall L, Nedergaard L, Engelholm SA, Dicks E, Tyrer J, Campbell I, McNeish I, Paul J, Siddiqui N, Glasspool R, Whittemore AS, Rothstein JH, McGuire V, Sieh W, Cai H, Shu XO, Teten RT, Sutphen R, McLaughlin JR, Narod SA, Phelan CM, Monteiro AN, Fenstermacher D, Lin HY, Permut JB, Sellers TA, Chen YA, Tsai YY, Chen Z, Gentry-Maharaj A, Gayther SA, Ramus SJ, Menon U, Wu AH, Pearce CL, Van Den Berg D, Pike MC, Dansonka-Mieszkowska A, Plisiecka-Halasa J, Moes-Sosnowska J, Kupryjanczyk J, Pharoah PD, Song H, Winship I, Chenevix-Trench G, Giles GG, Tavitjian SV, Easton DF, Milne RL PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS. *J Med Genet* 2016;53(12):800-811
- Steins MB, Henkenberens C, Bremer M, Thomas M Small cell lung cancer. *Onkologie* 2016;22(10):799-810
- Sultan S, Ahmad S, Rave-Fränk M, Malik IA, Hess CF, Christiansen H, Cameron S Induction of Lipocalin2 in a Rat Model of Lung Irradiation. *Int J Mol Sci* 2016;17(5)(DOI: 10.3390/ijms17050637
- Vogt PM, Mett TR, Henkenberens C, Radtke C, Ipaktchi R Plastic reconstruction of radiation injuries. *Onkologie* 2016;22(9):699-710
- Wimmer K, Beilken A, Nustede R, Ripperger T, Lamottke B, Ure B, Steinmann D, Reineke-Plaass T, Lehmann U, Zschocke J, Valle L, Fauth C, Kratz CP A novel germline POLE mutation causes an early onset cancer prone syndrome mimicking constitutional mismatch repair deficiency. *Fam Cancer* 2017;16(1):67-71
- Wyszynski A, Hong CC, Lam K, Michailidou K, Lytle C, Yao S, Zhang Y, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Hopper JL, Southey MC, Schmidt MK, Broeks A, Muir K, Lophatananon A, Fasching PA, Beckmann MW, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Sawyer EJ, Tomlinson I, Burwinkel B, Marme F, Guenel P, Truong T, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Neuhausen SL, Brenner H, Dieffenbach AK, Meindl A, Schmutzler RK, Brauch H, GENICA Network, Nevanlinna H, Khan S, Matsuo K, Ito H, Dörk T, Bogdanova NV, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kosma VM, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group, Wu AH, Van Den Berg D, Lambrechts D, Wildiers H, Chang-Claude J, Rudolph A, Radice P, Peterlongo P, Couch FJ, Olson JE, Giles GG, Milne RL, Haiman CA, Henderson BE, Dumont M, Teo SH, Wong TY, Kristensen V, Zheng W, Long J, Winqvist R, Pylkas K, Andrulis IL, Knight JA, Devilee P, Seynaeve C, Garcia-Closas M, Figueroa J, Klevebring D, Czene K, Hoening MJ, van den Ouweland AM, Darabi H, Shu XO, Gao YT, Cox A, Blot W, Signorello LB, Shah M, Kang D, Choi JY, Hartman M, Miao H, Hamann U, Jakubowska A, Lubinski J, Sangrajrang S, McKay J, Toland AE, Yannoukakis D, Shen CY, Wu PE, Swerdlow A, Orr N, Simard J, Pharoah PD, Dunning AM, Chenevix-Trench G, Hall P, Bandera E, Amos C, Ambrosone C, Easton DF, Cole MD An intergenic risk locus containing an enhancer deletion in 2q35 modulates breast cancer risk by deregulating IGFBP5 expression. *Hum Mol Genet* 2016;25(17):3863-3876
- Zeng C, Guo X, Long J, Kuchenbaecker KB, Droit A, Michailidou K, Ghoussaini M, Kar S, Freeman A, Hopper JL, Milne RL, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Agata S, Ahmed S, Aittomaki K, Andrulis IL, Anton-Culver H, Antonenkova NN, Arason A, Arndt V, Arun BK, Arver B, Bacot F, Barrowdale D, Baynes C, Beeghly-Fadiel A, Benitez J, Bermisheva M, Blomqvist C, Blot WJ, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bonanni B, Borresen-Dale AL, Brand JS, Brauch H, Brennan P, Brenner H, Broeks A, Bruning T, Burwinkel B, Buys SS, Cai Q, Caldes T, Campbell I, Carpenter J, Chang-Claude J, Choi JY, Claes KB, Clarke C, Cox A, Cross SS, Czene K, Daly MB, de la Hoya M, De Leener K, Devilee P, Diez O, Domchek SM, Doody M, Dorfling CM, Dörk T, Dos-Santos-Silva I, Dumont M, Dwek M, Dworniczak B, Egan K, Eilber U, Einbeigi Z, Ejertsen B, Ellis S, Frost D, Lalloo F, EMBRACE, Fasching PA, Figueroa J, Flyger H, Friedlander M, Friedman E, Gambino G, Gao YT, Garber J, Garcia-Closas M, Gehrige A, Damiola F, Lesueur F, Mazyer S, Stoppa-Lyonnet D, behalf of GEMO Study Collaborators, Giles GG, Godwin AK, Goldgar DE, Gonzalez-Neira A, Greene MH, Guenel P, Haeberle L, Haiman CA, Hallberg E, Hamann U, Hansen TV, Hart S, Hartikainen JM, Hartman M, Hassan N, Healey S, Hogervorst FB, Verhoef S, HEBON, Hendricks CB, Hillemanns P, Hollestelle A, Hulick PJ, Hunter DJ, Imyanitov EN, Isaacs C, Ito H, Jakubowska A, Janavicius R, Jaworska-Bieniek K, Jensen UB, John EM, Joly Beaurparlant C, Jones M, Kabisch M, Kang D, Karlan BY, Kauppila S, Kerin MJ, Khan S, Khushnudinova E, Knight JA, Konstantopoulou I, Kraft P, Kwong A, Laitman Y, Lambrechts D, Lazaro C, Le Marchand L, Lee CN, Lee MH, Lester J, Li J, Liljgren A, Lindblom A, Lophatananon A, Lubinski J, Mai PL, Mannermaa A, Manoukian S, Margolin S, Marme F, Matsuo K, McGuffog L, Meindl A, Menegaux F, Montagna M, Muir K, Mulligan AM, Nathanson KL, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Newcomb PA, Nord S, Nussbaum RL, Offit K, Olah E, Olopade OI, Olswold C, Osorio A, Papi L, Park-Simon TW, Paulsson-Karlsson

Y, Peeters S, Peissel B, Peterlongo P, Peto J, Pfeiler G, Phelan CM, Presneau N, Radice P, Rahman N, Ramus SJ, Rashid MU, Rennert G, Rhiem K, Rudolph A, Salani R, Sangrajrang S, Sawyer EJ, Schmidt MK, Schmutzler RK, Schoemaker MJ, Schurmann P, Seynaeve C, Shen CY, Shrubsole MJ, Shu XO, Sigurdson A, Singer CF, Slager S, Soucy P, Southey M, Steinemann D, Swerdlow A, Szabo CI, Tchatou S, Teixeira MR, Teo SH, Terry MB, Tessier DC, Teule A, Thomassen M, Tihomirova L, Tischkowitz M, Toland AE, Tung N, Turnbull C, van den Ouweland AM, van Rensburg EJ, Ven den Berg D, Vijai J, Wang-Gohrke S, Weitzel JN, Whittemore AS, Winqvist R, Wong TY, Wu AH, Yannoukakos D, Yu JC, Pharoah PD, Hall P, Chenevix-Trench G, KConFab, AOCs Investigators, Dunning AM, Simard J, Couch FJ, Antoniou AC, Easton DF, Zheng W Identification of independent association signals and putative functional variants for breast cancer risk through fine-scale mapping of the 12p11 locus. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):64

Zhao Z, Wen W, Michailidou K, Bolla MK, Wang Q, Zhang B, Long J, Shu XO, Schmidt MK, Milne RL, Garcia-Closas M, Chang-Claude J, Lindstrom S, Bojesen SE, Ahsan H, Aittomaki K, Andrulis IL, Anton-Culver H, Arndt V, Beckmann MW, Beeghly-Fadiel A, Benitez J, Blomqvist C, Bogdanova NV, Borresen-Dale AL, Brand J, Brauch H, Brenner H, Burwinkel B, Cai Q, Casey G, Chenevix-Trench G, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Czene K, Dörk T, Dumont M, Fasching PA, Figueroa J, Flesch-Janys D, Fletcher O, Flyger H, Fostira F, Gammon M, Giles GG, Guenel P, Haiman CA, Hamann U, Harrington P, Hartman M, Hoening MJ, Hopper JL, Jakubowska A, Jasmine F, John EM, Johnson N, Kabisch M, Khan S, Kibriya M, Knight JA, Kosma VM, Kriege M, Kristensen V, Le Marchand L, Lee E, Li J, Lindblom A, Lophatananon A, Luben R, Lubinski J, Malone KE, Mannermaa A, Manoukian S, Margolin S, Marme F, McLean C, Meijers-Heijboer H, Meindl A, Miao H, Muir K, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Neven P, Olson JE, Perkins B, Peterlongo P, Phillips KA, Pylkas K, Rudolph A, Santella R, Sawyer EJ, Schmutzler RK, Schoemaker M, Shah M, Shrubsole M, Southey MC, Swerdlow AJ, Toland AE, Tomlinson I, Torres D, Truong T, Ursin G, Van Der Luijt RB, Verhoef S, Wang-Gohrke S, Whittemore AS, Winqvist R, Pilar Zamora M, Zhao H, Dunning AM, Simard J, Hall P, Kraft P, Pharoah P, Hunter D, Easton DF, Zheng W Association of genetic susceptibility variants for type 2 diabetes with breast cancer risk in women of European ancestry. *Cancer Causes Control* 2016;27(5):679-693

Buchbeiträge, Monografien

Christiansen H, Hermann RM Radiotherapie. In: Welkoborsky HJ, Wiechens B, Hinni ML [Hrsg.]: *Orbita: interdisziplinäres Management der Orbitaerkrankungen*. 1. Auflage Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2016. S. 135-140

Christiansen H, Hermann RM Strahlentherapie orbitaler Erkrankungen. In: Welkoborsky HJ, Wiechens B, Hinni ML [Hrsg.]: *Orbita: interdisziplinäres Management der Orbitaerkrankungen*. 1. Auflage Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2016. S. 262-287

von Hardenberg J, Ritter M, Wenz F, Abaci A Kapitel 6: Therapieplanung. In: Attenberger U, Ritter M, Wenz F [Hrsg.]: *MR- und PET-Bildgebung der Prostata*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2016. S. 139-160

Weidner A, Abaci A, Donk N, Attenberge U Kapitel 3: Primärdiagnostik. In: Attenberger U, Ritter M, Wenz F [Hrsg.]: *MR- und PET-Bildgebung der Prostata*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2016. S. 57-90

Abstracts

2016 wurden 18 Abstracts publiziert.

Promotionen

Cole, Ansa Maer (Dr. med.): Selbsteinschätzung der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistung von Patienten mit Hirnmetastasen vor und nach Radiotherapie.

Auszeichnung

Becker-Schiebe, Martina (Prof., Dr. med.): APL Professur.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Christiansen, Hans (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“, Gutachtertätigkeit 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 Gutachtertätigkeit für die Ärztliche Stelle der Ärztekammer Niedersachsen/Bremen.“

Bremer, Michael (Prof. Dr. med.): Mitglied der Prüfungskommission der Ärztlichen Stelle Niedersachsen/Bremen; Gutachtertätigkeit für Fachzeitschriften: *Strahlentherapie Onkologie*, *Radiation Oncology*; Wissenschaftlicher Beirat: *Fachzeitschrift Strahlentherapie Onkologie*.

Becker-Schiebe, Martina (Prof., 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, Radiation Oncology und diverse andere; Gutachter-Tätigkeit für die Ärztliche Stelle der Ärztekammer Niedersachsen; diverse Lehrtätigkeiten, Prüfartz für diverse Multicenter-Studien.

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.

Bruns, Frank (Dr. med.): Gutachter für diverse wissenschaftliche Zeitschriften. Editorial board member bei trace elements and electrolytes. Gutachtertätigkeit für die Ärztliche Stelle der Ärztekammer Niedersachsen/Bremen.

Klinik für Nuklearmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Frank Bengel

Tel.: 0511/532-2577 • E-Mail: nuklearmedizin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/nuklearmedizin.html

■ Keywords: Molekulare Bildgebung, SPECT, PET, Hybrid-Bildgebung, Radiopharmazeutische Chemie, Radionuklid-Therapie, Theranostik

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 einem PET-Zentrum mit 128-Zeilen-PET/CT, konventioneller (SPECT-)Diagnostik mit moderner 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, der neu etablierten KFO 311, 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

Klinische molekulare Bildgebung der CXCR4-Expression in atherosklerotischen Plaques der Koronararterien nach akutem Myokardinfarkt

Die Atherosklerose stellt mit ihren atherothrombotischen Komplikationen wie dem akuten Myokardinfarkt eine der wesentlichen Ursachen für Morbidität und Mortalität dar. Hierbei rückt in den letzten Jahren zunehmend die Charakterisierung der biologischen Aktivität und der Zusammensetzung atherosklerotischer Gefäßwandläsionen in den Fokus der Forschung, um vulnerable, rupturgefährdete Plaques erkennen zu können. Eine Determinante der Rupturgefahr ist u. A. die Makrophagen-vermittelte Inflammation eines Plaques.

Zur nicht-invasiven Charakterisierung atherosklerotischer Plaques hat sich in den letzten Jahren als Verfahren der molekularen Bildgebung die Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) sowohl im Einsatz in der Forschung als auch in multizentrischen prospektiven klinischen Studien bewährt. Mit Hilfe der PET/CT lassen sich molekulare Vorgänge in Gefäßwandläsionen erfassen und quantifizieren wie z.B. die Mikrokalzifikation von Plaques, der Glukosestoffwechsel von Makrophagen oder eine Neovaskularisation von Plaques. Zudem kann eine Vielzahl neuer atheroskleroserelevanter Targets mit der PET/CT evaluiert werden. Ein solches vielversprechendes Target ist der

CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4 (CXCR4). CXCR4 und sein Ligand CXCL12 spielen eine zentrale Rolle bei der Migration von Stamm- und Entzündungszellen im Körper. Experimentelle Arbeiten haben gezeigt, dass CXCR4 von Monozyten, differenzierten Makrophagen und Lymphozyten exprimiert wird, die in arterielle Gefäßwandläsionen migrieren. Insbesondere in vulnerablen Plaques finden sich CXCR4-positive Zellen. CXCR4 stellt somit ein Schlüsselmolekül in der Progression atherosklerotischer Läsionen dar, und hat zentrale Bedeutung auch bei der Entwicklung von Restenosen nach perkutaner Koronarintervention. Mit dem Radiopharmakon ⁶⁸Ga-Pentixafor steht seit kurzem ein spezifischer Ligand des CXCR4 in der klinischen Routine zur Verfügung, der in der Diagnostik entzündlicher kardiovaskulärer Erkrankungen, aber auch bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen eingesetzt wird. Dieser Ligand kann in entsprechenden klinischen Situationen auch mit einem therapeutischen Radionuklid markiert werden, indem das diagnostische Radionuklid Gallium-68 durch den Beta-Strahler Lutetium-177 ersetzt wird. Unsere Arbeitsgruppe konnte in einem vorangehenden Projekt bereits zeigen, dass sich mittels ⁶⁸Ga-Pentixafor PET/CT die nach einem akuten Myokardinfarkt auftretende Entzündungsreaktion des Herzmuskels erfassen und quantifizieren lässt.

Die Darstellung inflammierter Plaques in kleineren Arterien wie den Herzkranzgefäßen stellt eine besondere Herausforderung für die Bildgebung dar. Hier müssen sehr kleine Läsionen erfasst werden, deren Darstellung zudem noch durch die physiologische Bewegung während des Herzzyklus und auch durch die physiologische Atembewegung kompliziert wird. Gleichzeitig ist eine Identifikation inflammierter, an der Auslösung eines Myokardinfarktes beteiligter Gefäßwandläsionen sowohl klinisch als auch wissenschaftlich von höchstem Interesse. Neuerungen in der PET/CT Technik, die an der MHH im Rahmen der Technologiepartnerschaft mit der Firma Siemens zur Verfügung stehen (hochauflösende Bildrekonstruktionsalgorithmen, kardiale und respiratorische Triggerung) tragen von technologischer Seite zu optimalen Voraussetzungen für anspruchsvolle Projekte bei.

Um nun die Hypothese zu testen, dass sich mittels hochauflösender PET/CT nicht-invasiv die CXCR4 Expression in atherosklerotischen Gefäßwandläsionen nachweisen lässt, wurden die Koronararterien einer Gruppe von Patienten mit akutem Myokardinfarkt und perkutaner Koronarintervention untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass mittels PET/CT bei fast allen Patienten eine gesteigerte CXCR4 Expression in den Koronarplaques detektierbar war. Im Vergleich zu Koronararterien, die nicht mit der Auslösung eines akuten Myokardinfarktes assoziiert waren, wurde ein deutlich höheres CXCR4 Signal in atherosklerotischen Plaques der Gefäße gemessen, die letztlich für die Entstehung des Myokardinfarktes kausal waren (Abb. 1). Die Detektionsrate und die Stärke des detektierten Signals konnten hierbei durch verschiedene moderne Bildrekonstruktionstechniken wie der Korrektur der atmungsbedingten Bewegung der Koronararterien oder der Herzbewegung deutlich verbessert werden (Abb. 2). Insbesondere Rekonstruktionstechniken, die gleichzeitig die Herzbewegung und die Atembewegung korrigieren, scheinen geeignet für die Bildgebung kleiner Koronarläsionen. Ergänzende autoradiographische Untersuchungen zeigten, dass das CXCR4 Signal in Koronarien bzw. Carotisplaques mit fortgeschrittenen atherosklerotischen Gefäßveränderungen erhöht ist. Ergänzende Immunfluoreszenz-Untersuchungen (Abb. 3) sowie Analysen der mRNA und Protein-Expression von CXCR4 in der Gefäßwand konnten bestätigen, dass die CXCR4 Expression in der Gefäßwand mit Fortschreiten der Atherosklerose zunimmt und am eindrucksvollsten in Hochrisiko-Läsionen nachweisbar war. Gleichzeitig konnte das CXCR4 Signal hier CD68-positiven Entzündungszellen zugeordnet werden, was belegt, dass hier mittels PET/CT in der Tat die CXCR4-Expression auf Entzündungszellen gemessen werden konnte.

Diese Arbeiten sind als Grundlage für zukünftige Studien zu verstehen, welche im längerfristigen Verlauf die Bedeutung der CXCR4-vermittelten Entzündungsreaktion für die Restenosierung nach perkutaner Koronarintervention untersuchen werden. Gleichzeitig steht eine Reihe von gegen CXCR4 bzw. inflammatorische Prozesse nach Myokardinfarkt gerichtete medikamentöse Maßnahmen zur Verfügung, deren Wirkung und Erfolg mit der CXCR4 Bildgebung beobachtet werden könnten. Außerdem stünden im Tiermodell zu evaluierende Therapieoptionen (die auch katheterbasiert im Zielgebiet erfolgen könnte) zur Verfügung.

Die bisher vorliegenden Ergebnisse sind als Hypothesen-Generation für weitere prospektive Arbeiten zu verstehen. Sie zeigen elegant das Grundprinzip der molekularen Radionuklid-Bildgebung auf, mit der biologische Veränderungen in vivo gezielt erkannt werden können. Neben klinischen Anwendungen der molekularen Plaquebildung zur Testung des Früherkennungspotenzials und des Therapiemonitorings bei primären Gefäßerkrankungen sollen die gleichen Techniken jedoch auch zurück in den präklinischen Bereich überführt werden, um in der arteriosklerotischen Grundlagenforschung und bei der Medikamentenentwicklung im Tiermodell eingesetzt zu werden

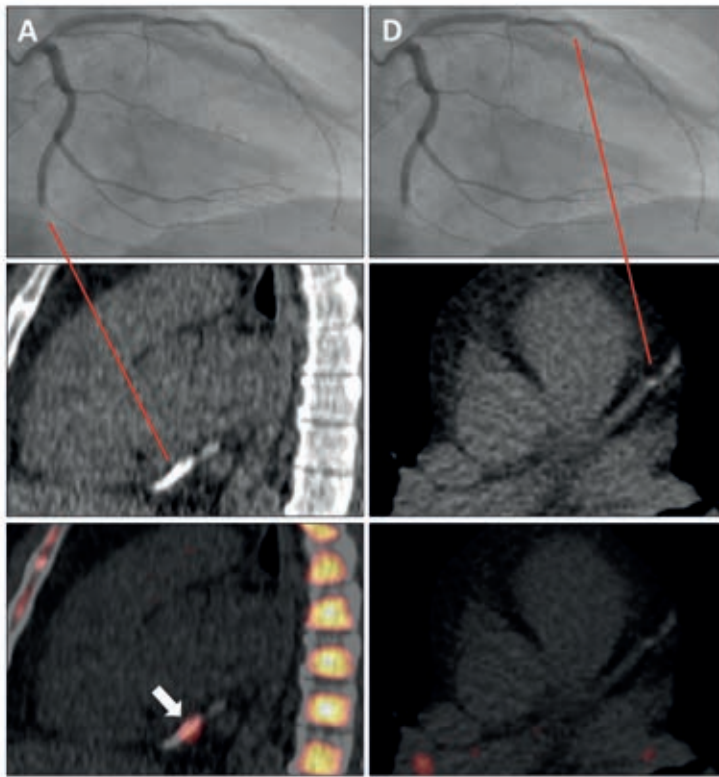


Abb. 1: Identifikation einer erhöhten CXCR4 Expression (Pfeil) in einem Plaque der LCX, der zu einem akuten Myokardinfarkt geführt hat. Deutlich ist die erhöhte Traceranreicherung im Gefäß zu erkennen (linke Abbildungen). Im Vergleich hierzu zeigt sich keine Anreicherung in einem kalzifizierten stabilen Plaque der LAD (rechte Abbildungen).

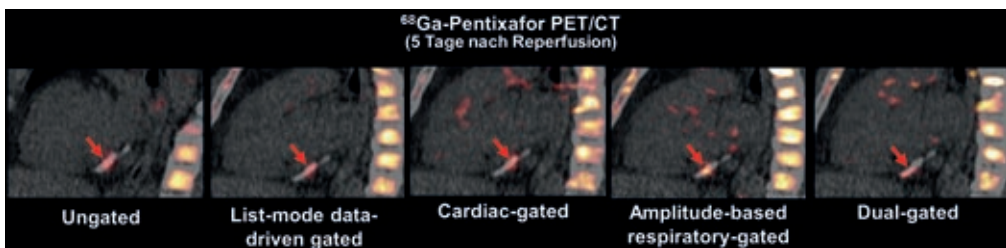


Abb. 2: Darstellung unterschiedlicher Bildrekonstruktionsalgorithmen für die ^{68}Ga -Pentixafor PET/CT. Deutlich zu erkennen ist, dass das CXCR4 Signal in einem stentversorgten Plaque (Pfeil) in der LCX zwar immer nachweisbar ist, aber in den Bildrekonstruktionen in unterschiedlicher Qualität zur Darstellung kommt.



Abb. 3: Abb. 3: Identifikation von CXCR4+ Zellen in der Wand einer atherosklerotisch veränderten Koronararterie in der Immunfluoreszenz (CXCR4 - grüne Zellen).

■ Projektleitung: Derlin, Thorsten (PD Dr. med.); leitender Oberarzt der Klinik für Nuklearmedizin der MHH; Kooperationspartner: Bankstahl, Jens (PhD), Thackeray, James (PhD), Ross, Tobias (Prof. Dr. rer. nat), Bengel, Frank (Prof. Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin der MHH; König, Tobias (Dr. med.), Napp, Christian (Dr. med.), Haghikia, Arash (Dr. med.), Dutzmann, Jochen (Dr. med.), Sedding, Daniel (Prof. Dr. med.), Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie der MHH; Schütze, Christian & Geworski, Lilli (Prof. Dr. rer. nat.) Abteilung Medizinische Physik der MHH; Wester, Hans-Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.), Leiter Pharmazeutische Radiochemie, TU München; Förderung: Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster REBIRTH 2, Unit 8.3

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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 DFG, Exzellenzcluster REBIRTH 2

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 ⁶⁸Ga, ¹⁷⁷Lu und ²²⁵Ac

■ 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: 2012-2017

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

Clinical Trial "CHANGE-MRI": Nuclear Medicine Core Lab

■ Projektleitung: Derlin, Thorsten (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Vogel-Claussen, Jens (Prof. Dr. med.), Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie der MHH; Förderung: DZL

Molekulare Bildgebung und Modulation von Fibrose und Entzündung bei kardialer Drucküberlastung / Entlastung

■ Projektleitung: Bengel, Frank (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hüper, Katja (PD Dr. med., Co-PI), Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie der MHH; Förderung: DFG KFO 311 "(Prä-)terminales Herz- und Lungenversagen: mechanische Entlastung und Reparatur"

Molekulare Bildgebung der myokardialen Inflammation nach Myokardinfarkt und der Progression der Herzinsuffizienz

■ Projektleitung: Thackeray, James (PhD); Kooperationspartner: Bengel, Frank (Prof. Dr. med.); Wollert, Kai (Prof. Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie der MHH; Förderung: DFG Sachbeihilfe

Originalpublikationen

Apostolova I, Ego K, Steffen IG, Buchert R, Wertzel H, Achenbach HJ, Riedel S, Schreiber J, Schultz M, Furth C, Derlin T, Amthauer H, Hofheinz F, Kalinski T The asphericity of the metabolic tumour volume in NSCLC: correlation with histopathology and molecular markers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(13):2360-2373

Avanesov M, Weinrich JM, Kraus T, Derlin T, Adam G, Yamamura J, Karul M MDCT of acute pancreatitis: Intraindividual comparison of single-phase versus dual-phase MDCT for initial assessment of acute pancreatitis using different CT scoring systems. *Eur J Radiol* 2016;85(11):2014-2022

Bar-Klein G, Klee R, Brandt C, Bankstahl M, Bascunana P, Töllner K, Dalipaj H, Bankstahl JP, Friedman A, Löscher W Isoflurane prevents acquired epilepsy in rat models of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2016;80(6):896-908

Bascunana P, Javela J, Delgado M, Fernandez de la Rosa R, Shiha AA, Garcia-Garcia L, Pozo MA (18)F]FDG PET Neuroimaging Predicts Pentylentetrazole (PTZ) Kindling Outcome in Rats. *Mol Imaging Biol* 2016;18(5):733-740

Bengel FM Imaging of Post-Infarct Inflammation: Moving Forward Toward Clinical Application. *Circ Cardiovasc Imaging*

2016;9(4):e004713

Bertrand R, Hamp I, Brönstrup M, Weck R, Lukacevic M, Polyak A, Ross TL, Gotthardt M, Plettenburg O, Derdau V Synthesis of GPR40 targeting 3 H- and 18 F-probes towards selective beta cell imaging. *J Labelled Comp Radiopharm* 2016;59(14):604-610

Brackhan M, Bascunana P, Postema JM, Ross TL, Bengel FM, Bankstahl M, Bankstahl JP Serial Quantitative TSPO-Targeted PET Reveals Peak Microglial Activation up to 2 Weeks After an Epileptogenic Brain Insult. *J Nucl Med* 2016;57(8):1302-1308

Breuer H, Meier M, Schneefeld S, Härtig W, Wittneben A, Märkel M, Ross TL, Bengel FM, Bankstahl M, Bankstahl JP Multimodality imaging of blood-brain barrier impairment during epileptogenesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;DOI: 10.1177/0271678X16659672

Caobelli F, Wollenweber T, Bavendiek U, Kühn C, Schütze C, Geworski L, Thackeray JT, Bauersachs J, Haverich A, Bengel FM Simultaneous dual-isotope solid-state detector SPECT for improved tracking of white blood cells in suspected endocarditis. *Eur Heart J* 2016;DOI: 10.1093/eurheartj/ehw231

Derlin T, Alchalby H, Bannas P, Laqmani A, Ayuk F, Trivai I, Kreipe HH, Bengel FM, Kröger N Serial 18F-FDG PET for Monitoring

- Treatment Response After Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelofibrosis. *J Nucl Med* 2016;57(10):1556-1559
- Derlin T, Thiele J, Weiberg D, Thackeray JT, Püschel K, Wester HJ, Aguirre Davila L, Larena-Avellaneda A, Daum G, Bengel FM, Schumacher U Evaluation of 68Ga-Glutamate Carboxypeptidase II Ligand Positron Emission Tomography for Clinical Molecular Imaging of Atherosclerotic Plaque Neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36(11):2213-2219
- Derlin T, Weiberg D 99mTc-HMPAO perfusion SPECT/CT in the diagnosis of brain death. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2016;19(B):22-23
- Derlin T, Weiberg D, von Klot C, Wester HJ, Henkenberens C, Ross TL, Christiansen H, Merseburger AS, Bengel FM 68Ga-PSMA & T PET/CT for assessment of prostate cancer: evaluation of image quality after forced diuresis and delayed imaging. *Eur Radiol* 2016;26(12):4345-4353
- Derlin T, Weiberg D, von Klot C, Wester HJ, Henkenberens C, Ross TL, Christiansen H, Merseburger AS, Bengel FM 68Ga-PSMA & T PET/CT for assessment of prostate cancer: evaluation of image quality after forced diuresis and delayed imaging. *Eur Radiol* 2016;26(12):4345-4353
- Fritz T, Voigt M, Worm M, Negwer I, Müller SS, Kettenbach K, Ross TL, Roesch F, Koynov K, Frey H, Helm M Orthogonal Click Conjugation to the Liposomal Surface Reveals the Stability of the Lipid Anchorage as Crucial for Targeting. *Chemistry* 2016;22(33):11578-11582
- Haense C, Müller-Vahl KR, Wilke F, Schrader C, Capelle HH, Geworski L, Bengel FM, Krauss JK, Berding G Effect of Deep Brain Stimulation on Regional Cerebral Blood Flow in Patients with Medically Refractory Tourette Syndrome. *Front Psychiatry* 2016;7:118
- Hendel RC, Friedrich MG, Schulz-Menger J, Zemmrich C, Bengel F, Berman DS, Camici PG, Flamm SD, Le Guludec D, Kim R, Lombardi M, Mahmarian J, Sechtem U, Nagel E CMR First-Pass Perfusion for Suspected Inducible Myocardial Ischemia. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9(11):1338-1348
- Henes FO, Pickhardt PJ, Herzyk A, Lee SJ, Motosugi U, Derlin T, Lubner MG, Adam G, Schön G, Bannas P CT angiography in the setting of suspected acute mesenteric ischemia: prevalence of ischemic and alternative diagnoses. *Abdom Radiol (NY)* 2016;DOI: 10.1007/s00261-016-0988-0
- Henkenberens C, von Klot CA, Ross TL, Bengel FM, Wester HJ, Merseburger AS, Vogel-Claussen J, Christiansen H, Derlin T (68) Ga-PSMA-PET/CT-basierte Strahlentherapie beim lokal rezidivierten und oligometastasierten Prostatakarzinom: Frühe Effektivität nach Primärtherapie. *Strahlenther Onkol* 2016;192(7):431-439
- Hinrichs JB, Werncke T, Kaireit T, Hoepfer MM, Olsson KM, Kamp JC, Wacker FK, Bengel F, von Falck C, Schatka I, Meyer BC Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Diagnostischer Zusatznutzen der pulmonalerteriellen C-Arm-CT bei Patienten mit positivem V/Q SPECT. *Rofo* 2017;189(1):49-56
- Hörsch D, Ezziddin S, Haug A, Gratz KF, Dunkelmann S, Miederer M, Schreckenberger M, Krause BJ, Bengel FM, Bartenstein P, Biersack HJ, Pöppel G, Baum RP Effectiveness and side-effects of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms in Germany: A multi-institutional registry study with prospective follow-up. *Eur J Cancer* 2016;58:41-51
- Kettenbach K, Ross TL A 18F-labeled dibenzocyclooctyne (DBCO) derivative for copper-free click labeling of biomolecules. *Med Chem Commun* 2016;7(4):654-657
- Kirstein MM, Schweitzer N, Ay N, Boeck C, Lappas K, Hinrichs JB, Voigtländer T, Wacker F, Manns MP, Rodt T, Vogel A Experience from a real-life cohort: outcome of 606 patients with hepatocellular carcinoma following transarterial chemoembolization. *Scand J Gastroenterol* 2017;52(1):116-124
- Laqmani A, Avanesov M, Butscheidt S, Kurfürst M, Sehner S, Schmidt-Holtz J, Derlin T, Behzadi C, Nagel HD, Adam G, Regier M Comparison of image quality and visibility of normal and abnormal findings at submillisievert chest CT using filtered back projection, iterative model reconstruction (IMR) and iDose4. *Eur J Radiol* 2016;85(11):1971-1979
- Pitkänen A, Löscher W, Vezzani A, Becker AJ, Simonato M, Lukasiuk K, Gröhn O, Bankstahl JP, Friedman A, Aronica E, Gorter JA, Ravizza T, Sisodiya SM, Kokaia M, Beck H Advances in the development of biomarkers for epilepsy. *Lancet Neurol* 2016;15(8):843-856
- Sigurdson AJ, Brenner AV, Roach JA, Goudeva L, Müller JA, Nerlich K, Reiners C, Schwab R, Pfeiffer L, Waldenberger M, Braganza M, Xu L, Sturgis EM, Yeager M, Chanock SJ, Pfeiffer RM, Abend M, Port M Selected single-nucleotide polymorphisms in FOXE1, SERPINA5, FTO, EVPL, TICAM1 and SCARB1 are associated with papillary and follicular thyroid cancer risk: replication study in a German population. *Carcinogenesis* 2016;37(7):677-684
- Stapel B, Kohlhaas M, Ricke-Hoch M, Haghikia A, Erschow S, Knuuti J, Silvola JM, Roivainen A, Saraste A, Nickel AG, Saar JA, Sieve I, Pietzsch S, Müller M, Bogeni I, Kappl R, Jauhiainen M, Thackeray JT, Scherr M, Bengel FM, Hagl C, Tudorache I, Bauersachs J, Maack C, Hilfiker-Kleiner D Low STAT3 expression sensitizes to toxic effects of beta-adrenergic receptor stimulation in peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2016;DOI: 10.1093/eurheartj/ehw086
- Thackeray JT, Bankstahl JP, Wang Y, Wollert KC, Bengel FM Targeting Amino Acid Metabolism for Molecular Imaging of Inflammation Early After Myocardial Infarction. *Theranostics* 2016;6(11):1768-1779
- Thackeray JT, Bengel FM PET imaging of the autonomic nervous system. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2016;60(4):362-382
- Werner RA, Lapa C, Ilhan H, Higuchi T, Buck AK, Lehner S, Bartenstein P, Bengel F, Schatka I, Muegge DO, Papp L, Zsoter N, Grosse-Ophoff T, Essler M, Bundschuh RA Survival prediction in patients undergoing radionuclide therapy based on intratumoral somatostatin-receptor heterogeneity. *Oncotarget* 2017;8(4):7039-7049

Übersichtsarbeiten

Garbi M, Edvardsen T, Bax J, Petersen SE, McDonagh T, Filippatos G, Lancellotti P, Reviewer panel: EACVI appropriateness criteria for the use of cardiovascular imaging in heart failure derived from European National Imaging Societies voting. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17(7):711-721

Buchbeiträge, Monografien

Ross TL, Rösch F Life sciences: Nuclear medicine diagnosis (Chapter 12). In: Rösch F [Hrsg.]: Nuclear- and radiochemistry. Berlin Boston: De Gruyter, 2016. S. 429-504 (De Gruyter graduate)

Abstracts

2016 wurden 56 Abstracts publiziert.

Stipendien

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.

Jahreis, Ina: Promotionsstipendium der Konrad-Adenauer Stiftung; Thema: Prediction of epileptogenesis and evaluation of combinatorial drug effects by multimodal in vivo imaging; Betreuer: Dr. J. Bankstahl, Prof. Dr. M. Bankstahl.

Reffert, Laura: Promotionsstipendium der Begabtenstiftung des Cusanuswerkes; Betreuer: Prof. Dr. T.L. Ross.

Langer, Laura: Design and evaluation of FAP-ligands for molecular imaging via PET, Förderung: International Isotope Society - Central European Division; Betreuer: Prof. Dr. T.L. Ross.

Lukacevic, Mario: DGN Summer-School.

Hupe, Henri: DGN Summer-School.

Wissenschaftspreise

Derlin, Thorsten (PD Dr. med.): Young Investigator Award, 1st Prize, Cardiovascular Council, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI).

Thackeray, James (PhD): Young Author Achievement Award, JACC Cardiovascular Imaging.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bengel, Frank (Prof. Dr. med.): Editorial Board: *Journal of Nuclear Medicine* (Associate Editor), *Circulation - Cardiovascular Imaging*, *JACC - Cardiovascular Imaging*, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* (Assoc. Editor), *Journal of Nuclear Cardiology*, *Nuklearmedizin* (Assoc. Editor); Chair, International Conference of Nuclear Cardiology 2017; Gutachter: Berufungsgremien, DFG, Sander-Stiftung, SNMMI, AHA, ESC, EANM, SNF, div. Fachjournale.

Bankstahl, Jens (PhD): Vorstandsmitglied, Zentrum für Systemische Neurowissenschaften Hannover; Gutachter: *Journals* (Brain, Behavior, and Immunity, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *Journal of Neuroinflammation*, *Synapse*), Meetings (DGN, WMIC).

Berding, Georg (Prof. Dr. med.): Principle Investigator, Exzellenzcluster „Hearing4all“; Gutachter: *Journals* (Nuklearmedizin, EJNMMI Research), Meetings (EANM).

Derlin, Thorsten (PD Dr. med.): Wissenschaftlicher Leiter des Präkongresses der 54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin; Gutachter: *Journals* (*Journal of Nuclear Medicine*; *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*; EJNMMI Research; *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*; *European Radiology*, *Nuklearmedizin*), Stiftungen (Belgian Foundation against Cancer), Meetings (DGN).

Ross, Tobias (Prof. Dr. rer. nat.): Komitee-/Vorstandsmitglied in der Arbeitsgemeinschaft Radiochemie/Radiopharmazie der DGN; Editorial Board - *Journal of Nanotechnology and Nanomedicine*; Advisory Board - *Journal Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*; Kassenprüfer der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin; Kassenprüfer der International Isotope Society - Central European Division; Gutachter: *Journals* (*Journal Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, *Nuclear Medicine and Biology*, *Applied Radiation and Isotopes*, *ChemMedChem*), Meetings (American Chemical Society, DGN, Society of Radiopharmaceutical Sciences), Grants (DFG, Netherlands Organisation for Scientific Research).

Thackeray, James (PhD): Board of Directors, Cardiovascular Council der Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; Gutachter div. Fachjournale.

Klinik für Neurochirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Joachim K. Krauss

Tel.: 0511/532-6652 • E-Mail: krauss.joachim@mh-hannover.de • 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- mediziner; 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

Mapping der neuronalen Aktivität im motorischen Kortex beim 6-OHDA Parkinsonmodell der Ratte

Die Parkinsonerkrankung ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, die jenseits des 60. Lebensjahres 1-2 % der Bevölkerung betrifft. Die motorischen Hauptsymptome sind Tremor, Rigor, Bradykinese und posturale Instabilität. Die Erkrankung beruht auf einer fortschreitenden Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra pars reticulata, durch die es zu einer Verarmung des Neurotransmitters Dopamin im Projektionsgebiet der Substantia nigra pars reticulata, dem dorsalen Putamen (bei der Ratte dem dorsolateralen Striatum) mit einer nachfolgender Dysfunktion der neuronalen Aktivität in den Basalganglien und dem Thalamus kommt. Die Basalganglien gelten hierbei als subkortikale Organisationsstruktur, die Informationen aus verschiedenen Kortextarealen und subkortikalen

Strukturen verarbeitet und diese Information über den Thalamus zurück zum Kortex leitet. Die oszillatorische Aktivität, also die Summe aller neuronalen Aktivität einer Region in unterschiedlichen Frequenzbändern, stellt dabei eine der Grundlagen für die funktionelle Kommunikation innerhalb des neuronalen Netzwerks dar. Bei Parkinsonpatienten wurde insbesondere im subthalamischen Nucleus (STN) und im Globus pallidus internus (GPI) eine erhöhte Feuerrate und Burstaktivität, sowie eine Verstärkung der oszillatorischen Aktivität im Beta-Frequenzband (13-30 Hz) gezeigt. Neuere Studien zeigen, dass auch im motorischen und sensomotorischen Kortex eine erhöhte oszillatorische Aktivität im Beta-Frequenzband nachweisbar ist. Feingewebliche Untersuchungen zeigen zudem, dass in diesen Kortexarealen das Gleichgewicht zwischen einer GABA vermittelten Hemmung und einer Glutamat vermittelten Aktivierung gestört ist.

Die motorischen Symptome der Parkinsonerkrankung werden zunächst mit Dopaminrezeptor- Agonisten behandelt, was zunächst zu einer Besserung der Symptome und einer weitgehenden Normalisierung der neuronalen Aktivität führt. Allerdings kommt es nach mehrjähriger pharmakologischer Therapie meist oft zu Fluktuationen und motorischen Komplikationen wie dem Auftreten von Dyskinesien. In diesem Stadium der Erkrankung wird zunehmend die tiefe Hirnstimulation (engl.: deep brain stimulation; DBS), also chronische elektrische Stimulation über Elektroden im STN oder GPI eingesetzt. Ähnlich wie die dopaminerge Therapie modifiziert die DBS in diesen Kerngebieten die veränderte Feuerrate und Burstaktivität, sowie die Synchronisation im Beta-Frequenzband. Dabei gilt, dass durch die Stimulation im STN die dopaminerge Medikation deutlich reduziert werden kann, während bei der Stimulation im GPI eine derartige Reduktion nicht möglich ist. Beim bisherigen Verfahren zur DBS wird chronisch, also 24 Stunden am Tag, stimuliert. Neue Techniken der „adaptiven“ Stimulation sind in der Entwicklungsphase. Hierbei soll die DBS dann getriggert werden, wenn das Gehirn abnormale Aktivität zeigt, die die Bewegungsstörung des Patienten verschlechtert. Hierzu wird derzeit die Hirnaktivität an der Spitze oder benachbart der Stimulationselektrode gemessen, es kann also nicht gleichzeitig stimuliert und abgeleitet werden, bzw. die Ableitung wird durch die Stimulationsartefakte gestört. Eine räumliche Trennung von Stimulationselektrode und Ableitelektrode zur Überwachung der pathologisch veränderten Aktivität, bzw. deren Veränderung durch die DBS, wäre in diesem Zusammenhang möglicherweise vorteilhaft. Hierzu eignet sich der motorische Cortex, da er beim Patienten gut zugänglich ist und die Ableitung der neuronalen Aktivität durch die räumliche Trennung von der Stimulationselektrode im STN oder GPI nicht beeinträchtigt ist.

Tierexperimentell erzeugt die systemische Injektion des Dopaminrezeptor-Antagonisten Haloperidol bei der Ratte einen kataleptischen Zustand, der der Akinese bei der Parkinsonerkrankung ähnelt und daher als akutes Parkinsonmodell eingesetzt wird. Für chronische Untersuchungen wird jedoch bei den meisten Fragestellungen das 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) Parkinsonmodell der Ratte eingesetzt, bei der durch einseitige Injektion von 6-OHDA eine Degeneration dopaminergener Neurone in der Substantia nigra induziert wird. Die abnorme neuronale Aktivität (erhöhte Frequenz, Burstaktivität und beta-Oszillationen) in den Basalganglien entspricht der bei Parkinsonpatienten gemessenen und wird sowohl durch die Applikation dopaminergener Substanzen als auch durch Stimulation des STN und GPI gebessert. Untersuchungen in unserer Arbeitsgruppe haben beim 6-OHDA Modell verstärkte beta-Oszillation über motorischen Kortexregionen gezeigt. Die Messung der kortikalen Aktivität erfolgte bisher über eine auf der Kortexoberfläche platzierte Schraube, was die Qualität und räumliche Auswertung der Messung einschränkte. Zur Bestimmung kortikaler Feldpotentiale steht uns im Rahmen des Forschungsprojektes „Flowtrode“ ein Mikroelektrodenarray mit mehreren nicht penetrierenden Elektrodenkontakten zur Verfügung. Der Einsatz dieses Arrays ermöglicht ein simultanes Ableiten über dem primären Motorkortex und dem sensorischen Kortex, und erlaubt somit eine präzise räumlich-zeitliche Analyse der neuronalen oszillatorischen Aktivität. Dieses Mikroelektrodenarray ermöglicht zudem das Einbringen einer Sonde zur Mikrodialyse.

In dem hier beantragten Vorhaben beabsichtigen wir bei einem akuten (Haloperidol) und einem chronischen (6-OHDA) Rattenmodell für die Parkinsonerkrankung die neuronale oszillatorische Aktivität über motorischen Kortexarealen zu messen, sowie den Effekt einer Behandlung mit dem Dopaminrezeptor Agonisten Apomorphin. Beim

6-OHDA-Parkinsonmodell soll zudem der Effekt der Stimulation im STN und GPI auf die kortikale Aktivität untersucht werden, um die mögliche Eignung dieser Regionen als Ableitort und Impulsgeber für die adaptive Stimulation zu prüfen. Final soll bei beiden Modellen zusätzlich zu den elektrophysiologischen Ableitungen nach Einbringen einer Mikrodialysesonde unter Narkose die Konzentration von GABA und Glutamat gemessen werden.

Die Untersuchung der neuronalen Grundlagen kortikaler Veränderungen bei einem Parkinsonmodell tragen zu einem besseren Verständnis des Parkinson-Syndroms bei. Letztendlich unterstützen diese Untersuchungen die Weiterentwicklung eines Systems zur adaptiven Stimulation, die erst dann getriggert wird, wenn es zu einer Verstärkung der pathologisch veränderten neuronalen Aktivität kommt.

■ Projektleitung: Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Mitarbeiter: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Alam, Mesbah (Dr.rer. nat.); Förderung: BMBF „Flowtrode“ 13GW0050B KMU-innovativ: Medizintechnik; Koordination: Doll, T. (Prof. Dr.)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Implantable Systems Performance Registry (ISPR)

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), beteiligte Mitarbeiter: Saryyeva, Assel (Dr. med.); Wloch, Andreas (Dr.med.); Abdallat, Mahmoud; Grünwald, Svetlana (study nurse); Kooperationspartner: Schrader, Christoph (Dr.med.), Neurologie; 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.), beteiligte Mitarbeiter: Schwabe, Kerstin (Prof.Dr.), Beck, Anne-Kathrin; Kooperationspartner: Projektleiter: Sandmann, Pascal (Prof.), Neurologie, Dengler, Reinhard (Prof.Dr.), Neurologie; Förderung: Exzellenzcluster H4A, Projekt A2.12

Assessment of well-being in rats: intracranial surgery and testing in models for neurological and neuropsychiatric disorders

■ Projektleitung: Schwabe, Kerstin (Prof.Dr.), beteiligte Mitarbeiter: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.) Alam, Mesbah (Dr.rer.nat); Förderung: DFG-Forschergruppe "Severity assessment in animal based research"; Teilprojekt TP12

Schädigungen des Kleinhirnwurms bei juvenilen Ratten: Auswirkungen auf Kommunikation, Sozialverhalten, Motivation und Motorik

■ Projektleitung: Hermann, Elvis J. (Dr. med.), beteiligte Mitarbeiter: Al-Afif, Shadi (Dr. med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.); Förderung: Stiftung Neurochirurgische Forschung

Lokaler Einsatz von Nucleolipiden zur Behandlung von Glioblastomen

■ Projektleitung: Al-Afif, Shadi (Dr. med.), beteiligte Mitarbeiter: John, Nadine (Dr.), Nakamura, Makoto (Prof. Dr. med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Wu, Zhiqun; Kooperationspartner: Stiftung Neurochirurgische Forschung; Förderung: Stiftung Neurochirurgische Forschung

Quantitative und qualitative Untersuchungen der Biofilmmzusammensetzung auf neurochirurgischen Implantatmaterialien im Rattenmodell

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), beteiligte Mitarbeiter: 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.), beteiligte Mitarbeiter: Angelov, Svilen (Dr.); Förderung: KMU-innovativ:

Medizintechnik

Effect of Deep Brain Stimulation in the Globus Pallidus internus on quality of life in young patients with dystonic-dyskinetic cerebral palsy (STIM-CP)

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), beteiligte Mitarbeiter: Saryyeva, Assel (Dr. med). Wloch, Andreas (Dr. med.); Abdallat, Mahmoud; Runge, Joachim; Study nurse: S. GrünwaldSchwabe; Kooperationspartner: Timmermann, Lars (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Köln; Förderung: Klinische Forschergruppe 219 (DFG) der Uniklinik Köln

Produktsurveillance-Register (PSR)

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Medtronic Bakken Research Center BV, Maastricht, Niederlande

Quality of life and patient satisfaction

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Medtronic Europe Sàrl

Tiefe Hirnstimulation vor dem 18. Lebensjahr bei Patienten mit im Kindesalter begonnener dyskinetischer Bewegungsstörung: Eine Registerstudie zur Qualitätssicherung (GEPESTIM)

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Universität zu Köln

Physiomarkers in idiopathic dystonia: from optimized high frequency stimulation to closed loop DBS oder Physiomarker bei idiopathischer Dystonie: Von optimierter Hochfrequenzstimulation zur closed loop THS (PC+S)

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Medtronic, Inc., Minneapolis, Minnesota

Modulation neuronaler Netzwerke bei Morbus Parkinson durch die Tiefe Hirnstimulation (THS-fMRI)

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Universität zu Lübeck

Tiefe Hirnstimulation bei Patienten mit Tourette Syndrom: Vergleich des assoziativ limbischen und motorischen Teils und Globus pallidus internus

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), beteiligte Mitarbeiter: Saryyeva, Assel (Dr. med). Wloch, Andreas (Dr. med.); Abdallat, Mahmoud; Runge, Joachim; Kooperationspartner: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.), Psychatrie

Vergleich frühe DBS vs BTX-Injektion bei cervikaler Dystonie (STIMTOX)

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), beteiligte Mitarbeiter: Saryyeva, Assel (Dr. med.); Kooperationspartner: Schrade, Christoph (Dr.med.), Neurologie

Originalpublikationen

Al Mahdi MM, Krauss JK, Nakamura M, Brandis A, Hong B. Early ectopic recurrence of craniopharyngioma in the cerebellopontine angle. Turk Neurosurg 2016;DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.17215-16.1

Al-Afif S, Nakamura M, Lenarz T, Krauss JK. Transclival injury after routine transnasal rhinological surgery. Clin Neurol Neurosurg 2016;145:1-5

Angelov SD, Koenen S, Jakobi J, Heissler HE, Alam M, Schwabe K, Barcikowski S, Krauss JK. Electrophoretic deposition of ligand-free platinum nanoparticles on neural electrodes affects their impedance in vitro and in vivo with no negative effect on reactive gliosis. J Nanobiotechnology 2016;14:3

Blahak C, Sauer T, Baezner H, Wolf ME, Saryyeva A, Schrader C, Capelle HH, Hennerici MG, Krauss JK. Long-term follow-up of chronic

spinal cord stimulation for medically intractable orthostatic tremor. J Neurol 2016;263(11):2224-2228

Cinibulak Z, Aschoff A, Apedjinou A, Kaminsky J, Trost HA, Krauss JK. Current practice of external ventricular drainage: a survey among neurosurgical departments in Germany. Acta Neurochir (Wien) 2016;158(5):847-853

Fan Z, Bittermann-Rummel P, Yakubov E, Chen D, Brogгинi T, Sehm T, Hatipoglu Majernik G, Hock SW, Schwarz M, Engelhorn T, Doerfler A, Buchfelder M, Eyupoglu IY, Savaskan NE. PRG3 induces Ras-dependent oncogenic cooperation in gliomas. Oncotarget 2016;7(18):26692-26708

Flor H, Rasche D, Islamian AP, Rolko C, Yilmaz P, Ruppolt M, Capelle HH, Tronnier V, Krauss JK. Subtle Sensory Abnormalities Detected by

Quantitative Sensory Testing in Patients with Trigeminal Neuralgia. *Pain Physician* 2016;19(7):507-518

Ghoochani A, Hatipoglu Majernik G, Sehm T, Wach S, Buchfelder M, Taubert H, Eyupoglu IY, Savaskan N. Cabazitaxel operates anti-metastatic and cytotoxic via apoptosis induction and stalls brain tumor angiogenesis. *Oncotarget* 2016;7(25):38306-38318

Haense C, Müller-Vahl KR, Wilke F, Schrader C, Capelle HH, Geworski L, Bengel FM, Krauss JK, Berding G. Effect of Deep Brain Stimulation on Regional Cerebral Blood Flow in Patients with Medically Refractory Tourette Syndrome. *Front Psychiatry* 2016;7:118

Hamani C, Aziz T, Bloem BR, Brown P, Chabardes S, Coyne T, Foote K, Garcia-Rill E, Hirsch EC, Lozano AM, Mazzone PA, Okun MS, Hutchison W, Silburn P, Zrinzo L, Alam M, Goetz L, Pereira E, Rughani A, Thevathasan W, Moro E, Krauss JK. Pedunculopontine Nucleus Region Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease: Surgical Anatomy and Terminology. *Stereotact Funct Neurosurg* 2016;94(5):298-306

Hamani C, Lozano AM, Mazzone PA, Moro E, Hutchison W, Silburn PA, Zrinzo L, Alam M, Goetz L, Pereira E, Rughani A, Thevathasan W, Aziz T, Bloem BR, Brown P, Chabardes S, Coyne T, Foote K, Garcia-Rill E, Hirsch EC, Okun MS, Krauss JK. Pedunculopontine Nucleus Region Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease: Surgical Techniques, Side Effects, and Postoperative Imaging. *Stereotact Funct Neurosurg* 2016;94(5):307-319

Jin X, Schwabe K, Krauss JK, Alam M. The anterior and posterior pedunculopontine tegmental nucleus are involved in behavior and neuronal activity of the cuneiform and entopeduncular nuclei. *Neuroscience* 2016;322:39-53

Koy A, Weinsheimer M, Pauls KA, Kühn AA, Krause P, Huebl J, Schneider GH, Deuschl G, Erasmı R, Falk D, Krauss JK, Lütjens G, Schnitzler A, Wojtecki L, Vesper J, Korinthenberg R, Coenen VA, Visser-Vandewalle V, Hellmich M, Timmermann L, GEPESTIM Consortium. German registry of paediatric deep brain stimulation in patients with childhood-onset dystonia (GEPESTIM). *Eur J Paediatr Neurol* 2017;21(1):136-146

Neyazi B, Schwabe K, Alam M, Krauss JK, Nakamura M. Neuronal expression of c-Fos after epicortical and intracortical electric stimulation of the primary visual cortex. *J Chem Neuroanat* 2016;77:121-128

Petrakakis I, Pirayesh A, Krauss JK, Raab P, Hartmann C, Nakamura M. The sellar and suprasellar region: A „hideaway“ of rare lesions. Clinical aspects, imaging findings, surgical outcome and comparative analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2016;149:154-165

Pirayesh A, Petrakakis I, Raab P, Polemikos M, Krauss JK, Nakamura M. Petroclival meningiomas: Magnetic resonance imaging factors predict tumor resectability and clinical outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 2016;147:90-97

Valadas A, Contarino MF, Albanese A, Bhatia KP, Falup-Pecurariu C, Forsgren L, Friedman A, Giladi N, Hutchinson M, Kostic VS, Krauss JK, Lokkegaard A, Marti MJ, Milanov I, Pirtosek Z, Relja M, Skorvanek M, Stamelou M, Stepens A, Tamas G, Taravari A, Tzoulis C, Vandenberghe W, Vidailhet M, Ferreira JJ, Tijssen MA. Management of dystonia in

Europe: a survey of the European network for the study of the dystonia syndromes. *Eur J Neurol* 2016;23(4):772-779

Weigel R, Polemikos M, Uksul N, Krauss JK. Tarlov cysts: long-term follow-up after microsurgical inverted plication and sacroplasty. *Eur Spine J* 2016;25(11):3403-3410

Wolf ME, Capelle HH, Bänzner H, Hennerici MG, Krauss JK, Blahak C. Hypokinetic gait changes induced by bilateral pallidal deep brain stimulation for segmental dystonia. *Gait Posture* 2016;49:358-363

Buchbeiträge, Monografien

Krauss JK. Selective peripheral denervation for cervical dystonia. In: Winn HR [Hrsg.]: Youmans and Winn Neurological Surgery. 7th Edition Amsterdam: Elsevier, 2016.

Abstracts

2016 wurden 60 Abstracts publiziert.

Promotionen

Ertl, Philipp Karl-Heinz (Dr. med.): Behandlungsergebnisse bei idiopathischem Normaldruckhydrozephalus nach Anlage eines Shuntsystems mit verstellbarem Differenzdruckventil und integrierter Gravitationseinheit.

Stipendien

Al Hashem, Anwar: 6-jähriges Stipendium für die Facharztzubereitung Neurochirurgie (Saudi- Arabien).

Al Jomaia, Anwar: 6-jähriges Stipendium für die Facharztzubereitung Neurochirurgie (Saudi- Arabien).

Elheggiagi, Ali: 6-jähriges Stipendium für die Facharztzubereitung Neurochirurgie (Libyen).

Wu, Zhiqun: 2-jähriges Promotionsstipendium (Republik China).

Wissenschaftspreise

Wloch, Andreas (Dr.med.): Posterpreis DGNC.

Abdallat, Mahmoud: Nachwuchspreis DGNC.

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; 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, The Lancet, Neurosurgery, Clinical

Neurophysiology, European Journal of Neurology, Basal Ganglia, Acta Neurochirurgica, Brain Stimulation, Movement Disorders, Clinical Practice, Frontiers in Neuroscience. Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.): Reviewer für Behavioral Brain Research; Journal of Neurochemistry; Journal of Neuroscience Methods; Molecular Psychiatry; Psychopharmacology Gutachter-tätigkeit für die "Research Foundation Flanders" und das „Brigitte-Schlieben-Lange-Programm“.

Klinik für Neurologie

■ **Kommissarische Leitung: Prof. Dr. Martin Stangel** (ab 01.10.2015)

Tel.: 0511/532-6676 • E-Mail: stangel.martin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/neurologie.html

- Keywords: Neuroimmunologische Erkrankungen, Neuroinfektiologie, Motoneuronerkrankungen, Neurodegeneration, zerebrovaskuläre Erkrankungen, metabolische ZNS Erkrankungen, Bewegungsstörungen, Zellphysiologie, Kognitionsforschung

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 anderen wissenschaftlichen Arbeitsgruppen hochschulintern als auch mit 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 der Klinik für Neurologie:

1. Neuroimmunologische Erkrankungen (Prof. Dr. Martin Stangel):

Autoimmune und infektiöse Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Ein besonderer Schwerpunkt liegt bei der multiplen Sklerose (MS) und in den Mechanismen der Remyelinisierung und Regeneration sowie bei der Rolle der Glia. Weitere Schwerpunkte sind neuroinfektiologische Erkrankungen und Liquoruntersuchungen.

2. Zerebrovaskuläre und metabolische 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):

Die Arbeitsgruppe erforscht die Pathogenese, Pathophysiologie und Therapie von Motoneuronerkrankungen und anderen neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere von der amyotrophen Lateralsklerose (ALS). Ein weiterer Schwerpunkt liegt bei der in vitro Charakterisierung und den tierexperimentellen Untersuchungen des therapeutischen Potenzials adulter Stammzellen.

4. 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.

5. 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 sowie möglichen neuroprotektiven Therapie für das Parkinson-Syndrom und für die Huntington-Krankheit untersucht.

6. Zellphysiologie (Prof. Dr. Florian Wegner):

Der Schwerpunkt liegt in der Stammzellphysiologie und der Anwendung von Stammzellen für die Therapie der neurodegenerativen Erkrankungen.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Induzierte pluripotente Stammzellmodelle von Patienten mit der neurodegenerativen Erkrankung Amyotrophe Lateralsklerose

Für die Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen wie der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) können induzierte pluripotente Stammzellen (iPSC) als in-vitro Krankheitsmodelle dienen. Erst kürzlich gelang es unabhängigen Arbeitsgruppen wichtige Kernpathologien der ALS zu modellieren, um diese schließlich als pharmakologisches Ziel erfolgreich zu behandeln.

Für unser kürzlich publiziertes Projekt wurden iPSC von ALS-Patienten mit Mutationen in dem superoxide dismutase 1 (SOD1) oder fused-in sarcoma (FUS) Gen verwendet. Patch-clamp Messungen im whole-cell oder current-clamp Modus zeigten, dass Motoneurone (MN) beider Patientengruppen zwar über physiologische Basiseigenschaften im selben Maße wie MN der gesunden Probanden verfügen, sich jedoch maßgeblich hinsichtlich ihrer Erregbarkeit und spontanen Aktivität unterscheiden. Während eine Mehrheit aller gesunden MN mit multiplen Aktionspotenzialen auf eine schrittweise Depolarisation reagierten und hochfrequent spontanaktiv waren, war dies bei signifikant weniger FUS und SOD1 MN zu beobachten. Bei Betrachtung der spannungsabhängigen Natrium- und Kalium-Ionenkanäle fiel auf, dass die MN der ALS-Gruppen eine niedrigere Natrium/Kalium-Ratio aufwiesen, die ursächlich für den eben beschriebenen sogenannten Hypoexzitabilitäts-Phänotypen sein dürfte. In den ALS-Gruppen wurde zudem mittels quantitativer real-time PCR eine Verminderung von Natriumkanalsubtypen sowie in den FUS MN eine Hochregulierung von Kaliumkanälen festgestellt, was den funktionellen Phänotypen weiter unterstreicht. Basierend auf diesen Ergebnissen wurden die MN mit einem reversiblen Kaliumkanalblocker behandelt, dem als Fampyra für Multiple Sklerose zugelassenen Wirkstoff 4-Aminopyridin (4AP), in der Hoffnung die Erregbarkeit sowie Aktivität der SOD1 und FUS MN zu erhöhen. Einhergehend mit neuen Erkenntnissen aus verwandten Untersuchungen dürfte dieses Induzieren von Aktivität neuroprotektive Effekte haben, die folglich untersucht wurden. Die Inkubation von 4AP reduzierte nicht nur zellulären Stress sondern vermochte selbst die Kaspaseaktivität, ein Vorbote des apoptotischen Zelltodes, zu verringern.

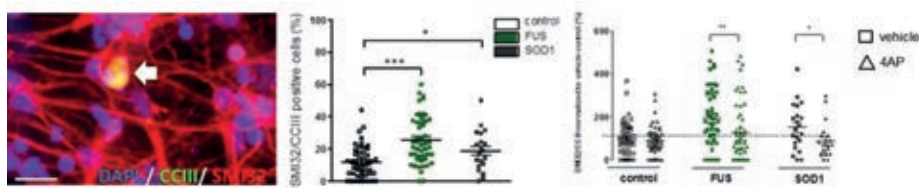


Abb. 1: Immunhistochemischer Nachweis der vermehrten Expression des frühen Apoptosemarkers cleaved caspase (CC) III in aus iPSC differenzierten Motoneuronen mit FUS/SOD1 Mutationen (Maßstab = 25µm) und der signifikanten Reduktion durch 4AP-Inkubation über 72h (rechts).

Zusammenfassend wurde mit 4AP ein möglicher Wirkstoff identifiziert, der das Potenzial hat durch das Induzieren von Aktivität MN vor zellulärem Stress zu schützen, was im direkten Widerspruch zu konventionellen Behandlungsmöglichkeiten steht. iPSC-basierte Krankheitsmodelle zeigen demnach ihr großes Potenzial in der Identifizierung neuer Wirkstoffe zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen wie der ALS (Naujock et al. 2016, Stem Cells).

Naujock M, Stanslowsky N, Bufler S, Naumann M, Reinhardt P, Sternecker J, Kefalakes E, Kassebaum C, Bursch F, Lojewski X, Storch A, Frickenhaus M, Boeckers TM, Putz S, Demstre M, Liebau S, Klingenstein M, Ludolph AC, Dengler R, Kim KS, Hermann A, Wegner F*, Petri S*. *These authors contributed equally.

4-Aminopyridine Induced Activity Rescues Hypoexcitable Motor Neurons from ALS Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells. Stem Cells. 2016 Jun;34(6):1563-75.

■ Projektleitung: Wegner, Florian (Prof. Dr.); Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hermann, Andreas (Prof. Dr. Dr.), Technische Universität Dresden; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke, Initiative Therapieforschung ALS

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Application of Chipcytometry for the characterisation of CSF cells in patients with early multiple sclerosis

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hennig, C (Dr.) Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Förderung: BMBF, KKNMS (Klinisches Kompetenznetz Multiple Sklerose)

Einsatz der Chipzytometrie in der Liquordiagnostik neurologischer Erkrankungen

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hennig, C (Dr.) Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Förderung: Erwin Röver Stiftung

Niedersachsen Research Network on Neuroinfectiology (N-RENNT 1)

■ 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

Niedersachsen Research Network on Neuroinfectiology (N-RENNT 2)

■ 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

Epigenetische Veränderungen in neonatalen Microglia

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Petermax-Müller Stiftung

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 (Code: CFTY720DDE17, EudraCT: 2012-000653-32)

■ 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

A Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo Controlled study to evaluate the efficacy, safety and Tolerability of once daily oral administration of Laquinimod (0.6 or 1.5 mg) in patients with Primary Progressive Multiple Sclerosis (PPMS) Prtocol Number TV5600-CNS-20006 Arpeggio EudraCT Number 2014-001579-30

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Multicenter, open-label extension study to investigate the long-term safety and efficacy of IgPro20 in maintenance treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in subjects completing study IGPro20_3003. Protocol no: IGPro20_3004

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

A long term follow-up study for multiple sclerosis patients who have completed the alemtuzumab extension study (CAMMS03409) Sanofi Aventis GmbH Extension Study CAMMS TOPAZ

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase 2a/2b Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Dosis-Wirkung von Vatelizumab bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (SRMS) DRI13839 - mit der Substanz SAR339658 - Vatelizumab.

■ 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

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 (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Storch, A. (Prof. Dr.), Hermann, A. (PD Dr.), Universitätsklinik Dresden; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM)

ONTology-based Web Database for Understanding Amyotrophic Lateral Sclerosis (ONWebDUALS)

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); 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, BMBF

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 Muskelkranke (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

Effects of ODM-109 on respiratory function in patients with ALS. A randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over, 3-period, multicentre study with open-label follow-up extension (Protokoll-Nr. 3119001)

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

A study to evaluate the sensitivity, specificity, and overall accuracy of an Amyotrophic Lateral Sclerosis diagnostic test developed by iron horse diagnostics, INC

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Protocol CY 4031: A Phase 3, Multi-National, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Stratified, Parallel Group, Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Tirasemtiv in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Progress and correlation of upper and lower motor neuron involvement in ALS

■ Projektleitung: Projektleitung: Kollwee, Katja (PD Dr.), Petri, Susanne, (Prof. Dr.), Dengler, Reinhard (Prof. em. Dr.); Kooperationspartner: Mohammadi, B. (Prof. Dr.), INI; Förderung: Imam Reza Charity Foundation

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: Kollwee, Katja (PD Dr.), Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Die Rolle von Semaphorin 3 A und dem Semaphorin 3A Rezeptor Neuropilin 1 (Axon guidance proteins) in der Pathogenese der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)" Ko7 /2

■ Projektleitung: Körner, Sonja (PD. Dr.); Kooperationspartner: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM)

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

KlinStrucMed 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

Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and minor ischemic stroke (POINT) Trial, a randomized, double-blind, multicenter clinical trial

■ Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-comparator, event-driven, superiority phase III study of secondary prevention of stroke and prevention of systemic embolism in patients with a recent Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS), comparing rivaroxaban 15mg once daily with aspirin 100mg (NAVIGATE ESUS)

■ Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Register für Akute Schlaganfälle Unter Neuen Oralen Antikoagulantien - Prime (kurz: RASUNOAPrime)

■ Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Uniklinik Heidelberg

Prospektive Registerstudie zum Einsatz von Dabigatran in Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall (PRODAST)

■ Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Uniklinik Essen

KlinStrucMed Projekt: Langzeit-Auswirkungen einer Nieren-Lebend-Spende auf kognitive Leistungsfähigkeit und Psyche des Spenders (NEUROKID)

■ Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: de Zwaan, Martina (Prof. Dr.), Psychosomatik, MHH; Güler, Faikah (Prof. Dr.), Nephrologie, MHH; Förderung: Else-Kröner-Fresenius Stiftung

A monocenter randomized double-blind placebo-controlled study to investigate neuropsychiatric manifestations of HCV-infection during and after treatment with Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir

■ Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Förderung: MHH/ HCTC

Abhängigkeit der mechanischen Rekanalisationsrate und des klinischen Outcomes beim ischämischen Schlaganfall vom Gerinnungs- und Inflammationsstatus

■ Projektleitung: Worthmann, Hans PD 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

Projekt Gehirn und Psyche: Kognitive Beeinträchtigungen bei erstmaligen ischämischen Stammganglien- und Thalamusinfarkten

■ Projektleitung: Kopp, Bruno (Prof. Dr.); Förderung: Karlheinz-Hartmann-Stiftung

Functional analyses of human induced pluripotent stem cells derived from ALS-patients

■ Projektleitung: Wegner, Florian (Prof. Dr.), Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hermann, Andreas (Dr.), TU Dresden, Kim, Kwang-Soo (Prof., PhD), Harvard Medical School

Functional analyses of ion channels in Chorea-Acanthocytosis (ChAc) patient-derived induced pluripotent stem cells and differentiated neurons in vitro

■ Projektleitung: Wegner, Florian (Prof. Dr.); Stanslowsky, Nancy (Dr.), MHH; Kooperationspartner: Hermann, Andreas (Prof. Dr. Dr.), TU Dresden; Sternecker, 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 (Prof. Dr.); Stanslowsky, Nancy (Dr.), Naujock, Maximilian (Dr.), MHH; Kooperationspartner: Capetian, Philipp (Dr.); Seibler, Philipp (Dr.); Klein, Christine (Prof. Dr.); Sternecker, Jared (Dr.), CRTD Dresden; Kim, Kwang-Soo (Prof., PhD), Harvard Medical School

Charakterisierung von aus humanem Nabelschnurblut gewonnenen induzierten pluripotenten Stammzellen sowie differenzierten dopaminergen Neuronen

■ Projektleitung: Wegner, Florian (Prof. Dr.), Stanslowsky, Nancy (Dr.), Venneri, Anna (MSc), MHH; Kooperationspartner: Martin, Ulrich (Prof. Dr.), Frieling, Helge (Prof. Dr.), MHH

Untersuchung der nicht-motorischen Symptome bei Patienten mit primärer Dystonie vor und unter chronischer Hirnstimulation

■ Projektleitung: Wegner, Florian (Prof. Dr.), Krauss, Joachim (Prof. Dr.); Paracka, Lejla (Dr., PhD), Abdallat, Mahmoud, Kopp, Bruno (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Münte, Thomas (Prof. Dr.), Heldmann, Marcus (Dr.), Universität Lübeck

Funktionelle Analyse von patientenspezifischen induzierbaren pluripotenten Stammzellen als humane in vitro Modelle des Morbus Parkinson sowie der Amyotrophen Lateralsklerose

■ Projektleitung: Wegner, Florian (Prof. Dr.), Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hermann, Andreas (Dr.), TU Dresden; Sternecker, Jared (Dr.), CRTD Dresden; Kim, Kwang-Soo (Prof., PhD), Harvard Medical School; Förderung: Petermax-Müller-Stiftung

Entwicklung neuer Therapiestrategien für den M. Parkinson

■ Projektleitung: Wegner, Florian (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Staeger, Selma (M.Sc.); Naujock, Maximilian (Dr.); Sternecker, Jared (Dr.), CRTD Dresden; Kim, Kwang-Soo (Prof., PhD), Harvard Medical School; Förderung: Karlheinz-Hartmann-Stiftung

Palliative Versorgungssituation von schwer betroffenen Parkinsonpatienten in einer regionalen Kohorte

■ Projektleitung: Wegner, Florian (Prof. Dr.), Kliest, Martin (Dr.); Kooperationspartner: Schrader, Christoph (Dr.); Diekstatt, Laura (cand.med.), Tulke, Amelie (cand. Med.); Förderung: Hilde-Ulrichs-Stiftung für Parkinsonforschung

Funktionelle Analyse von patientenspezifischen induzierbaren pluripotenten Stammzellen als humanes in vitro Modell der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)

■ Projektleitung: Wegner, Florian (Prof. Dr.), Petri, Susanne (Prof. Dr.), Naujock, Max (Dr.), MHH; Kooperationspartner: Hermann, Andreas (Prof. Dr.), TU Dresden, Kim, Kwang-Soo (Prof., PhD), Harvard Medical School; Förderung: Initiative Therapieforschung ALS e.V.

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, DFG

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

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

Andlauer TF, Buck D, Antony G, Bayas A, Bechmann L, Berthele A, Chan A, Gasperi C, Gold R, Graetz C, Haas J, Hecker M, Infante-Duarte C, Knop M, Kümpfel T, Limmroth V, Linker RA, Loleit V, Luessi F, Meuth SG, Mühlau M, Nischwitz S, Paul F, Pütz M, Ruck T, Salmen A, Stangel M, Stellmann JP, Stürmer KH, Tackenberg B, Then Bergh F, Tumani H, Warnke C, Weber F, Wiendl H, Wildemann B, Zettl UK, Ziemann U, Zipp F, Arloth J, Weber P, Radivojkov-Blagojevic M, Scheinhardt MO, Dankowski T, Bettecken T, Lichtner P, Czamara D, Carrillo-Roa T, Binder EB, Berger K, Bertram L, Franke A, Gieger C, Herms S, Homuth G, Ising M, Jöckel KH, Kacprowski T, Kloiber S, Laudes M, Lieb W, Lill CM, Lucae S, Meitinger T, Moebus S, Müller-Nurasyid M, Nöthen MM, Petersmann A, Rawal R, Schminke U, Strauch K, Völzke H, Waldenberger M, Wellmann J, Porcu E, Mulas A, Pitzalis M, Sidore C, Zارا I, Cucca F, Zoledziewska M, Ziegler A, Hemmer B, Müller-Miyhok B. Novel multiple sclerosis susceptibility loci implicated in epigenetic regulation. *Sci Adv* 2016;2(6):e1501678

Ayzenberg I, Schöllhammer J, Hoepner R, Hellwig K, Ringelstein M, Aktas O, Kümpfel T, Krumbholz M, Trebst C, Paul F, Pache F, Obermann M, Zeltner L, Schwab M, Berthele A, Jarius S, Kleiter I, Neuromyelitis Optica Study Group. Efficacy of glatiramer acetate in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study. *J Neurol* 2016;263(3):575-582

Blahak C, Sauer T, Baezner H, Wolf ME, Saryyeva A, Schrader C, Capelle HH, Hennerici MG, Krauss JK. Long-term follow-up of chronic spinal cord stimulation for medically intractable orthostatic tremor. *J Neurol* 2016;263(11):2224-2228

Boos M, Seer C, Lange F, Kopp B. Probabilistic Inference: Task Dependency and Individual Differences of Probability Weighting Revealed by Hierarchical Bayesian Modeling. *Front Psychol* 2016;7:755

Borisov N, Kleiter I, Gahlen A, Fischer K, Wernecke KD, Pache F, Ruprecht K, Havla J, Krumbholz M, Kümpfel T, Aktas O, Ringelstein M, Geis C, Kleinschnitz C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Weisert R, Stellmann JP, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Zeltner L, Ziemann U, Linker RA, Schwab M, Marziniak M, Then Bergh F, Hofstadt-van Oy U, Neuhaus O, Winkelmann A, Marouf W, Rückriem L, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C, Hellwig K, NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group). Influence of female sex and fertile age on neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler* 2016;DOI: 10.1177/1352458516671203

Brettschneider J, Irwin DJ, Boluda S, Byrne MD, Fang L, Lee EB, Robinson JL, Suh E, Van Deerlin VM, Toledo JB, Grossman M, Hurtig H, Dengler R, Petri S, Lee VM, Trojanowski JQ. Progression of alpha-synuclein pathology in multiple system atrophy of the cerebellar type. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016;DOI: 10.1111/nan.12362

Capetian P, Azmitia L, Pauly MG, Krajka V, Stengel F, Bernhardt EM, Klett M, Meier B, Seibler P, Stanslowsky N, Moser A, Knopp A, Gillessen-Kaesbach G, Nikkha G, Wegner F, Dobrossy M, Klein C. Plasmid-Based Generation of Induced Neural Stem Cells from Adult Human Fibroblasts. *Front Cell Neurosci* 2016;10:245

- Cardenas-Blanco A, Machts J, Acosta-Cabronero J, Kaufmann J, Abdulla S, Kollwe K, Petri S, Schreiber S, Heinze HJ, Dengler R, Vielhaber S, Nestor PJ. Structural and diffusion imaging versus clinical assessment to monitor amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin* 2016;11:408-414
- Cerina M, Narayanan V, Göbel K, Bittner S, Ruck T, Meuth P, Herrmann AM, Stangel M, Gudi V, Skripuletz T, Daldrup T, Wiendl H, Seidenbecher T, Ehling P, Kleinschnitz C, Pape HC, Budde T, Meuth SG. The quality of cortical network function recovery depends on localization and degree of axonal demyelination. *Brain Behav Immun* 2017;59:103-117
- Chen LC, Sandmann P, Thorne JD, Bleichner MG, Debener S. Cross-Modal Functional Reorganization of Visual and Auditory Cortex in Adult Cochlear Implant Users Identified with fNIRS. *Neural Plast* 2016;2016:4382656
- Cubo E, Ramos-Arroyo MA, Martínez-Horta S, Martínez-Descalls A, Calvo S, Gil-Polo C, European HD Network. Clinical manifestations of intermediate allele carriers in Huntington disease. *Neurology* 2016;87(6):571-578
- Diem R, Molnar F, Beisse F, Gross N, Drüscher K, Heinrich SP, Joachimsen L, Rauer S, Pielon A, Sühs KW, Linker RA, Huchzermeyer C, Albrecht P, Hassenstein A, Aktas O, Guthoff T, Tonagel F, Kernstock C, Hartmann K, Kämpfel T, Hein K, van Oterendorp C, Grotejohann B, Ihorst G, Maurer J, Müller M, Volkmann M, Wildemann B, Platten M, Wick W, Heesen C, Schiefer U, Wolf S, Lagreze WA. Treatment of optic neuritis with erythropoietin (TONE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial-study protocol. *BMJ Open* 2016;6(3):e010956
- Domingo A, Amar D, Grütz K, Lee LV, Rosales R, Brüggemann N, Jamora RD, Cutionco-Dela Paz E, Rofls A, Dressler D, Walter U, Krainc D, Lohmann K, Shamir R, Klein C, Westenberger A. Evidence of TAF1 dysfunction in peripheral models of X-linked dystonia-parkinsonism. *Cell Mol Life Sci* 2016;73(16):3205-3215
- Dressler D, Adib Saberi F, Bigalke H. Botulinum toxin therapy: reduction of injection site pain by pH normalisation. *J Neural Transm (Vienna)* 2016;123(5):527-531
- Dressler D, Bigalke H. Reconstituting botulinum toxin drugs: shaking, stirring or what? *J Neural Transm (Vienna)* 2016;123(5):523-525
- Dressler D, Karapantzou C, Rohrbach S, Schneider S, Laskawi R. Frontalis suspension surgery to treat patients with blepharospasm and eyelid opening apraxia: long-term results. *J Neural Transm (Vienna)* 2017;124(2):253-257
- Dressler D, Saberi FA. Safety of botulinum toxin short interval therapy using incobotulinumtoxin A. *J Neural Transm (Vienna)* 2016;DOI: 10.1007/s00702-016-1628-0
- Eggenschwiler R, Moslem M, Fraguas MS, Galla M, Papp O, Naujock M, Fonfara I, Gensch I, Wähner A, Beh-Pajooch A, Mussolino C, Tauscher M, Steinemann D, Wegner F, Petri S, Schambach A, Charpentier E, Cathomen T, Cantz T. Improved bi-allelic modification of a transcriptionally silent locus in patient-derived iPSC by Cas9 nickase. *Sci Rep* 2016;6:38198
- Fathi D, Mohammadi B, Dengler R, Bösel S, Petri S, Kollwe K. Lower motor neuron involvement in ALS assessed by motor unit number index (MUNIX): Long-term changes and reproducibility. *Clin Neurophysiol* 2016;127(4):1984-1988
- Finke M, Büchner A, Ruigendijk E, Meyer M, Sandmann P. On the relationship between auditory cognition and speech intelligibility in cochlear implant users: An ERP study. *Neuropsychologia* 2016;87:69-81.
- Finke C, Prüss H, Heine J, Reuter S, Kopp UA, Wegner F, Then Bergh F, Koch S, Jansen O, Münte T, Deuschl G, Ruprecht K, Stöcker W, Wandinger KP, Paul F, Bartsch T. Evaluation of Cognitive Deficits and Structural Hippocampal Damage in Encephalitis With Leucine-Rich, Glioma-Inactivated 1 Antibodies. *JAMA Neurol* 2017;74(1):50-59
- Finke M, Sandmann P, Bönit H, Kral A, Büchner A. Consequences of Stimulus Type on Higher-Order Processing in Single-Sided Deaf Cochlear Implant Users. *Audiol Neurootol* 2016;21(5):305-315
- Giovannoni G, Cohen JA, Coles AJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Margolin DH, Lake SL, Kaup SM, Panzara MA, Compston DA, CARE-MS II Investigators. Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients. *Neurology* 2016;87(19):1985-1992
- Grigull L, Lechner W, Petri S, Kollwe K, Dengler R, Mehmecke S, Schumacher U, Lücke T, Schneider-Gold C, Köhler C, Güttches AK, Kortum X, Klawonn F. Diagnostic support for selected neuromuscular diseases using answer-pattern recognition and data mining techniques: a proof of concept multicenter prospective trial. *BMC Med Inform Decis Mak* 2016;16:31
- Grosse GM, Schulz-Schaeffer WJ, Teebken OE, Schuppner R, Dirks M, Worthmann H, Lichtiginghagen R, Maye G, Limbourg FP, Weissenborn K. Monocyte Subsets and Related Chemokines in Carotid Artery Stenosis and Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci* 2016;17(4):E433
- Haense C, Müller-Vahl KR, Wilke F, Schrader C, Capelle HH, Geworski L, Bengel FM, Krauss JK, Berding G. Effect of Deep Brain Stimulation on Regional Cerebral Blood Flow in Patients with Medically Refractory Tourette Syndrome. *Front Psychiatry* 2016;7:118
- Hagger MS, Chatzisarantis NL, Alberts HA, Anggono CO, Batailler CB, Birt AR, Brand RB, Brandt MJ, Brewer B, Bruyneel SB, Calvillo DP, Campbell WK, Cannon PR, Carlucci MC, Carruth NPC, Cheung TC, Crowell AC, De Ridder DTD, Dewitte SD, Elson ME, Evans JR, Fay BA, Fennis BM, Finley AF, Francis ZF, Heise E, Hoemann H, Inzlicht M, Koole SL, Koppel L, Kroese F, Lange F, Lau K, Lynch BP, Martijn C, Merkelbach H, Mills NV, ichirev A, Miyake A, Mosser AE, Muise M, Muller D, Muzi M, Nalis D, Nurwanti R, Otgaar H, Philipp MC, Primoceri P, Rentszsch K, Ringos L, Schlunkert C, Schmeichel B, Schoch S, Schrama M, Schütz A, Stamos A, Tinghög G, Ullrich J, Dellen MV, Wimbari S, Wolff W, Yusainy C, Zerhouni O, Zwienenberg M, Howe ML. A Multilab Preregistered Replication of the Ego-Depletion Effect. *Perspect Psychol Sci* 2016;11(4):546-573
- Hentschel F, Dressler D, Abele M, Paus S. Impaired heart rate variability in cervical dystonia is associated to depression. *J Neural Transm (Vienna)* 2017;124(2):245-251

- Hoyos HC, Marder M, Ulrich R, Gudi V, Stangel M, Rabinovich GA, Pasquini LA, Pasquini JM. The Role of Galectin-3: From Oligodendroglial Differentiation and Myelination to Demyelination and Remyelination Processes in a Cuprizone-Induced Demyelination Model. *Adv Exp Med Biol* 2016;949:311-332
- Huss AM, Halbgebauer S, Öckl P, Trebst C, Spreer A, Borisow N, Harer A, Brecht I, Balint B, Stich O, Schlegel S, Retzlaff N, Winkelmann A, Roesler R, Lauda F, Yildiz Ö, Voss E, Muche R, Rauer S, Bergh FT, Otto M, Paul F, Wildemann B, Kraus J, Ruprecht K, Stangel M, Buttmann M, Zettl UK, Tumani H. Importance of cerebrospinal fluid analysis in the era of McDonald 2010 criteria: a German-Austrian retrospective multicenter study in patients with a clinically isolated syndrome. *J Neurol* 2016;263(12):2499-2504
- Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, Asgari N, Pitarokoili K, Borisow N, Hümmert MW, Trebst C, Pache F, Winkelmann A, Beume LA, Ringelstein M, Stich O, Aktas O, Korporal-Kuhnke M, Schwarz A, Lukas C, Haas J, Fechner K, Buttmann M, Bellmann-Strobl J, Zimmermann H, Brandt AU, Franciotta D, Schanda K, Paul F, Reindl M, Wildemann B, in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement - frequency, presentation and outcome. *J Neuroinflammation* 2016;13(1):281
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, Pache F, Stich O, Beume LA, Hümmert MW, Ringelstein M, Trebst C, Winkelmann A, Schwarz A, Buttmann M, Zimmermann H, Kuchling J, Franciotta D, Capobianco M, Siebert E, Lukas C, Korporal-Kuhnke M, Haas J, Fechner K, Brandt AU, Schanda K, Aktas O, Paul F, Reindl M, Wildemann B, in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation* 2016;13(1):280
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, Pache F, Stich O, Beume LA, Hümmert MW, Trebst C, Ringelstein M, Aktas O, Winkelmann A, Buttmann M, Schwarz A, Zimmermann H, Brandt AU, Franciotta D, Capobianco M, Kuchling J, Haas J, Korporal-Kuhnke M, Lillevang ST, Fechner K, Schanda K, Paul F, Wildemann B, Reindl M, in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *J Neuroinflammation* 2016;13(1):279
- Jepsen P, Christensen J, Weissenborn K, Watson H, Vilstrup H. Epilepsy as a risk factor for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a cohort study. *BMC Gastroenterol* 2016;16(1):77
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Wegner B, Hellwig K, Pache F, Ruprecht K, Havla J, Krumbholz M, Kümpfel T, Aktas O, Hartung HP, Ringelstein M, Geis C, Kleinschnitz C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Stellmann JP, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Zeltner L, Ziemann U, Linker R, Schwab M, Marziniak M, Then Bergh F, Hofstadt-van Oy U, Neuhaus O, Winkelmann A, Marouf W, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C, Neuromyelitis Optica Study Group. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol* 2016;79(2):206-216
- Kollewe K, Escher CM, Wulff DU, Fathi D, Paracka L, Mohammadi B, Karst M, Dressler D. Long-term treatment of chronic migraine with OnabotulinumtoxinA: efficacy, quality of life and tolerability in a real-life setting. *J Neural Transm (Vienna)* 2016;123(5):533-540
- Kolossa A, Kopp B. Mind the Noise When Identifying Computational Models of Cognition from Brain Activity. *Front Neurosci* 2016;10:573
- Kopitzki K, Oldag A, Sweeney-Reed CM, Machts J, Veit M, Kaufmann J, Hinrichs H, Heinze HJ, Kollewe K, Petri S, Mohammadi B, Dengler R, Kupsch AR, Vielhaber S. Interhemispheric connectivity in amyotrophic lateral sclerosis: A near-infrared spectroscopy and diffusion tensor imaging study. *Neuroimage Clin* 2016;12:666-672
- Kopp B, Seer C, Lange F, Kluytmans A, Kolossa A, Fingscheidt T, Hojntik H. P300 amplitude variations, prior probabilities, and likelihoods: A Bayesian ERP study. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2016;16(5):911-928
- Körner S, Bösel S, Wichmann K, Thau-Habermann N, Zapf A, Knippenberg S, Dengler R, Petri S. The Axon Guidance Protein Semaphorin 3A Is Increased in the Motor Cortex of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2016;DOI: 10.1093/jnen/nlw003
- Lange F, Haiduk M, Boos M, Tinschert P, Schwarze A, Eggert F. Road crossing behavior under traffic light conflict: Modulating effects of green light duration and signal congruency. *Accid Anal Prev* 2016;95(Pt A):292-298
- Lange F, Kröger B, Steinke A, Seer C, Dengler R, Kopp B. Decomposing card-sorting performance: Effects of working memory load and age-related changes. *Neuropsychology* 2016;30(5):579-590
- Lange F, Lange C, Joop M, Seer C, Dengler R, Kopp B, Petri S. Neural correlates of cognitive set shifting in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2016;127(12):3537-3545
- Lange F, Seer C, Dengler R, Dressler D, Kopp B. Cognitive Flexibility in Primary Dystonia. *J Int Neuropsychol Soc* 2016;22(6):662-670
- Lange F, Seer C, Loens S, Wegner F, Schrader C, Dressler D, Dengler R, Kopp B. Neural mechanisms underlying cognitive inflexibility in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2016;93(Pt A):142-150
- Lange F, Seer C, Salchow C, Dengler R, Dressler D, Kopp B. Meta-analytical and electrophysiological evidence for executive dysfunction in primary dystonia. *Cortex* 2016;82:133-146
- Lange F, Vogts MB, Seer C, Fürkötter S, Abdulla S, Dengler R, Kopp B, Petri S. Impaired set-shifting in amyotrophic lateral sclerosis: An event-related potential study of executive function. *Neuropsychology* 2016;30(1):120-134
- Loose M, Burkhardt C, Aho-Özhan H, Keller J, Abdulla S, Böhm S, Kollewe K, Uttner I, Abrahams S, Petri S, Weber M, Ludolph AC, Lulé D. Age and education-matched cut-off scores for the revised German/Swiss-German version of ECAS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2016;17(5-6):374-376

- Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BA, Wolinsky JS, Weiner H, Lubetzki C, Hartung HP, Montalban X, Uitdehaag BM, Merschhemke M, Li B, Putzki N, Liu FC, Haring DA, Kappos L, INFORMS study investigators. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;387(10023):1075-1084
- Mancheva K, Rollnik JD, Wolf W, Dengler R, Kossev A. Vibration-Induced Kinesthetic Illusions and Corticospinal Excitability Changes. *J Mot Behav* 2016;1-7
- Moon J, Schwarz SC, Lee HS, Kang JM, Lee YE, Kim B, Sung MY, Höglinger G, Wegner F, Kim JS, Chung HM, Chang SW, Cha KY, Kim KS, Schwarz J. Preclinical Analysis of Fetal Human Mesencephalic Neural Progenitor Cell Lines: Characterization and Safety In Vitro and In Vivo. *Stem Cells Transl Med* 2016;DOI: 10.5966/sctm.2015-0228
- Naujock M, Stanslowsky N, Bufler S, Naumann M, Reinhardt P, Sternecker J, Kefalakes E, Kassebaum C, Bursch F, Lojewski X, Storch A, Frickenhaus M, Boeckers TM, Putz S, Demestre M, Liebau S, Klengenstein M, Ludolph AC, Dengler R, Kim KS, Hermann A, Wegner F, Petri S. 4-Aminopyridine Induced Activity Rescues Hypoexcitable Motor Neurons from Amyotrophic Lateral Sclerosis Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cells* 2016;34(6):1563-1575
- O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Kappos L, Bouchard JP, Lebrun-Frenay C, Mares J, Benamor M, Thangavelu K, Liang J, Truffinet P, Lawson VJ, Wolinsky JS, Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral (TEMSo) Trial Group and the MRI-AC in Houston Texas. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSo study. *Neurology* 2016;86(10):920-930
- Pars K, Pul R, Schwenkenbecher P, Sühs KW, Wurster U, Witte T, Bronzlik P, Stangel M, Skripuletz T. Cerebrospinal Fluid Findings in Neurological Diseases Associated with Sjogren's Syndrome. *Eur Neurol* 2016;77(1-2):91-102
- Pul R, Osmanovic A, Schmalstieg H, Pielen A, Pars K, Schwenkenbecher P, Sühs KW, Yildiz Ö, Frank B, Stangel M, Skripuletz T. Fingolimod Associated Bilateral Cystoid Macular Edema-Wait and See? *Int J Mol Sci* 2016;17(12):E2106
- Pul R, Saadat M, Morbiducci F, Skripuletz T, Pul Ü, Brockmann D, Sühs KW, Schwenkenbecher P, Kahl KG, Pars K, Stangel M, Trebst C. Longitudinal time-domain optic coherence study of retinal nerve fiber layer in IFNbeta-treated and untreated multiple sclerosis patients. *Exp Ther Med* 2016;12(1):190-200
- Rychlik R, Kreimendahl F, Schnur N, Lambert-Baumann J, Dressler D. Erratum to: 'Quality of life and costs of spasticity treatment in German stroke patients'. *Health Econ Rev* 2016;6(1):41
- Rychlik R, Kreimendahl F, Schnur N, Lambert-Baumann J, Dressler D. Quality of life and costs of spasticity treatment in German stroke patients. *Health Econ Rev* 2016;6(1):27
- Sandmann P. Kortikale Plastizität nach Hörverlust und Cochlea-Implantation. *Klin Neurophysiol* 2016;DOI: 10.1055/s-0035-1559625
- Schreiber S, Dannhardt-Stieger V, Henkel D, Debska-Vielhaber G, Machts J, Abdulla S, Kropf S, Kollwe K, Petri S, Heinze HJ, Dengler R, Nestor PJ, Vielhaber S. Quantifying disease progression in amyotrophic lateral sclerosis using peripheral nerve sonography. *Muscle Nerve* 2016;54(3):391-397
- Schuppner R, Maehlmann J, Dirks M, Worthmann H, Tryc AB, Sandorski K, Bahlmann E, Kielstein JT, Gieseemann AM, Lanfermann H, Weissenborn K. Neurological Sequelae in Adults After E coli O104:H4 Infection-Induced Hemolytic-Uremic Syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(6):e2337
- Schwenkenbecher P, Chacko LP, Wurster U, Pars K, Pul R, Sühs KW, Stangel M, Skripuletz T. Intrathecal synthesis of anti-Hu antibodies distinguishes patients with paraneoplastic peripheral neuropathy and encephalitis. *BMC Neurol* 2016;16(1):136
- Schwenkenbecher P, Sarikidi A, Wurster U, Bronzlik P, Sühs KW, Raab P, Stangel M, Pul R, Skripuletz T. McDonald Criteria 2010 and 2005 Compared: Persistence of High Oligoclonal Band Prevalence Despite Almost Doubled Diagnostic Sensitivity. *Int J Mol Sci* 2016;17(9):E1592
- Seele J, Nau R, Prajeeth CK, Stangel M, Valentini-Weigand P, Seitz M. Astrocytes Enhance Streptococcus suis-Glial Cell Interaction in Primary Astrocyte-Microglial Cell Co-Cultures. *Pathogens* 2016;5(2):DOI: 10.3390/pathogens5020043
- Seer C, Lange F, Boos M, Dengler R, Kopp B. Prior probabilities modulate cortical surprise responses: A study of event-related potentials. *Brain Cogn* 2016;106:78-89
- Skuljec J, Cabanski M, Surdziel E, Lachmann N, Brenig S, Pul R, Jirno AC, Habener A, Visic J, Dalüge K, Hennig C, Moritz T, Happle C, Hansen G. Monocyte/macrophage lineage commitment and distribution are affected by the lack of regulatory T cells in scurfy mice. *Eur J Immunol* 2016;46(7):1656-1668
- Stangel M, Gold R, Pittrow D, Baumann U, Borte M, Fasshauer M, Hensel M, Huscher D, Reiser M, Sommer C. Treatment of patients with multifocal motor neuropathy with immunoglobulins in clinical practice: the SIGNS registry. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(3):165-179
- Stanslowsky N, Jahn K, Venneri A, Naujock M, Haase A, Martin U, Frieling H, Wegner F. Functional effects of cannabinoids during dopaminergic specification of human neural precursors derived from induced pluripotent stem cells. *Addict Biol* 2016;DOI: 10.1111/adb.12394
- Stanslowsky N, Reinhardt P, Glass H, Kalmbach N, Naujock M, Hensel N, Lübben V, Pal A, Venneri A, Lupo F, De Franceschi L, Claus P, Sternecker J, Storch A, Hermann A, Wegner F. Neuronal Dysfunction in iPSC-Derived Medium Spiny Neurons from Chorea-Acanthocytosis Patients Is Reversed by Src Kinase Inhibition and F-Actin Stabilization. *J Neurosci* 2016;36(47):12027-12043
- Steinacker P, Huss A, Mayer B, Grehl T, Grosskreutz J, Borck G, Kuhle J, Lule D, Meyer T, Oeckl P, Petri S, Weishaupt J, Ludolph AC, Otto M. Diagnostic and prognostic significance of neurofilament light chain NF-L, but not progulin and S100B, in the course of amyotrophic lateral sclerosis: Data from the German MND-net. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18(1-2):112-119

- Stoetzer C, Doll T, Stueber T, Herzog C, Echtermeyer F, Greulich F, Rudat C, Kispert A, Wegner F, Leffler A. Tetrodotoxin-sensitive alpha-subunits of voltage-gated sodium channels are relevant for inhibition of cardiac sodium currents by local anesthetics. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2016;389(6):625-636
- Stoetzer C, Papenberg B, Doll T, Völker M, Heineke J, Stoetzer M, Wegner F, Leffler A. Differential inhibition of cardiac and neuronal Na(+) channels by the selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors duloxetine and venlafaxine. *Eur J Pharmacol* 2016;783:1-10
- Stoetzer C, Voelker M, Doll T, Heineke J, Wegner F, Leffler A. Cardio-toxic Antiemetics Metoclopramide and Domperidone Block Cardiac Voltage-Gated Na+ Channels. *Anesth Analg* 2017;124(1):52-60
- Sühs KW, Gudi V, Eckermann N, Fairless R, Pul R, Skripuletz T, Stangel M. Cytokine regulation by modulation of the NMDA receptor on astrocytes. *Neurosci Lett* 2016;629:227-233
- Sühs KW, Papanagiotou P, Hein K, Pul R, Scholz K, Heesen C, Diem R. Disease Activity and Conversion into Multiple Sclerosis after Optic Neuritis Is Treated with Erythropoietin. *Int J Mol Sci* 2016;17(10):E1666
- Sunderkötter C, Nast A, Worm M, Dengler R, Dörner T, Ganter H, Hohlfeld R, Melms A, Melzer N, Rösler K, Schmidt J, Sinnreich M, Walter MC, Wanschitz J, Wiendl H. Guidelines on dermatomyositis--excerpt from the interdisciplinary S2k guidelines on myositis syndromes by the German Society of Neurology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14(3):321-338.
- Trenkwalder C, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Rascol O, Ehret R, Valis M, Satori M, Krygowska-Wajs A, Marti MJ, Reimer K, Oksche A, Lomax M, DeCesare J, Hopp M, PANDA study group. Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2015;14(12):1161-1170
- Van't Klooster MP, Foadi N, Hage A, Stoetzer C, Wegner F, Eberhardt M, Leffler A. Local-anesthetic like inhibition of the cardiac sodium channel Nav1.5 alpha-subunit by 5-HT3 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 2016;789:119-126
- Vellage AK, Veit M, Kobeleva X, Petri S, Vielhaber S, Müller NG. Working Memory Network Changes in ALS: An fMRI Study. *Front Neurosci* 2016;10:158
- Veracruz S, Pinniger J, El Oussini H, Scekic-Zahirovic J, Dieterlé S, Dengler R, Meyer T, Zierz S, Kassubek J, Fischer W, Dreyhaupt J, Grehl T, Hermann A, Grosskreutz J, Witting A, Van Den Bosch L, Spreux-Varoquaux O, GERP ALS Study Group, Ludolph AC, Dupuis L. Alterations in the hypothalamic melanocortin pathway in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2016;139(Pt 4):1106-1122
- Wais V, Rosenbohm A, Petri S, Kollwe K, Hermann A, Storch A, Hanisch F, Zierz S, Nagel G, Kassubek J, Weydt P, Brettschneider J, Weishaupt JH, Ludolph AC, Dorst J. The concept and diagnostic criteria of primary lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2016;DOI: 10.1111/ane.12713
- Wostradowski T, Prajeeth CK, Gudi V, Kronenberg J, Witte S, Brieskorn M, Stangel M. In vitro evaluation of physiologically relevant concentrations of teriflunomide on activation and proliferation of primary rodent microglia. *J Neuroinflammation* 2016;13(1):250
- Zeuner KE, Acewicz A, Knutzen A, Dressler D, Lohmann K, Witt K. Dopamine DRD2 polymorphism (DRD2/ANKK1-Taq1A) is not a significant risk factor in writer's cramp. *J Neurogenet* 2016;30(3-4):276-279

Übersichtsarbeiten

Akin M, Skripuletz T, Napp LC, Berliner D, Akin I, Haghikia A, Akin E, Bauersachs J. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9): Impact of PCSK9 on Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events. *Cardiovasc Hematol. Agents Med Chem* 2016;PMID: 27470008.

Dressler D, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chahidi A, Chung TM, Ebke M, Jacinto LJ, Kaji R, Kocer S, Kanovsky P, Micheli F, Orlova O, Paus S, Pirtosek Z, Relja M, Rosales RL, Sagastegui-Rodriguez JA, Schoenle PW, Shahidi GA, Timerbaeva S, Walter U, Saberi FA. Botulinum toxin therapy for treatment of spasticity in multiple sclerosis: review and recommendations of the IAB-Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders task force. *J Neurol* 2017;264(1):112-120

Dressler D, Bigalke H. Immunological aspects of botulinum toxin therapy. *Expert Rev Neurother* 2016;1-8

Dressler D, Vogt S, Saberi FADib. Der Off-Label Use am Beispiel der Botulinumtoxin-Therapie. *Klin Neurophysiol* 2016;47(02):87-91

Escher Claus M, Paracka Lejla, Dressler Dirk, Kollwe Katja. Botulinum toxin in the management of chronic migraine: clinical evidence and experience. *Ther Adv Neurol Dis* 2016;1756285616677005

Georgiev D, Lange F, Seer C, Kopp B, Jahanshahi M. Movement-related potentials in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2016;127(6):2509-2519

Klotz L, Berthele A, Brück W, Chan A, Flachenecker P, Gold R, Haghikia A, Hellwig K, Hemmer B, Hohlfeld R, Korn T, Kümpfel T, Lang M, Limmroth V, Linker RA, Meier U, Meuth SG, Paul F, Salmen A, Stangel M, Tackenberg B, Tumani H, Warnke C, Weber MS, Ziemssen T, Zipp F, Wiendl H. Monitoring von Blutparametern unter verlaufsmodifizierender MS-Therapie: Substanzspezifische Relevanz und aktuelle Handlungsempfehlungen. *Nervenarzt* 2016;87(6):645-659

Lingor P, Csoti I, Koschel J, Schrader C, Winkler C, Wolz M, Reichmann H. Der geriatrische Parkinson-Patient - eine neurologische Herausforderung. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2016;84(Suppl 1):S41-S47

Salinas Tejedor L, Skripuletz T, Stangel M, Gudi V. Mesenchymal stem cells require the peripheral immune system for immunomodulating effects in animal models of multiple sclerosis. *Neural Regen Res* 2016;11(1):90-91

Seer C, Lange F, Georgiev D, Jahanshahi M, Kopp B. Event-related potentials and cognition in Parkinson's disease: An integrative review. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;71:691-714

Stangel M. Therapie der zerebralen Vaskulitis – ein Update. *Neuro aktuell* 2016;23-27.

Südmeyer M, Ebersbach G, Holtmann M, Jost W, Odin P, Schrader C, Winkler C. Praktische Anwendung der Levodopa-Pumpe. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2016;84(7):404-410

Warnke C, Wattjes MP, Adams O, Hartung HP, Martin R, Weber T, Stangel M. Progressive multifokale Leukenzephalopathie. *Nervenarzt* 2016;87(12):1300-1304

Weber T, Trebst C, Stangel M. Virale Enzephalitiden: Infektionen des Gehirns. *NeuroTransmitter* 2016;27(9):

Ziemssen T, Gass A, Wuerfel J, Bayas A, Tackenberg B, Limmroth V, Linker R, Mäurer M, Haas J, Stangel M, Meergans M, Harlin O, Hartung HP. Design of TRUST, a non-interventional, multicenter, 3-year prospective study investigating an integrated patient management approach in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with natalizumab. *BMC Neurol* 2016;16:98

Buchbeiträge, Monografien

Frevort J, Dressler D. Clinical Relevance of Immuno-resistance to Botulinum. In: Rosales RL, Dressler D [Hrsg.]: *Botulinum Toxin Therapy Manual for Dystonia and Spasticity*. InTech, 2016. S. DOI: 10.5772/64566

Rosales RL, Dressler D. Botulinum Toxin Type A Therapy in Dystonia and Spasticity - What are Current Practical Applications? In: Rosales RL, Dressler D [Hrsg.] *Botulinum Toxin Therapy Manual for Dystonia and Spasticity*. InTech, 2016

Herausgeberschaften

Rosales RL, Dressler D [Hrsg.]: *Botulinum Toxin Therapy Manual for Dystonia and Spasticity*. Rijeka: InTech, 2016.

Abstracts

2016 wurden 52 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Worthmann, Hans (PD Dr. med.): Untersuchungen zu Markern und Mediatoren der Inflammation und des oxidativen Stresses nach ischämischen Schlaganfall Assoziation mit Outcome und Infektion.

Promotionen

Ahlbrecht, Jonas (Dr. med): Deregulierung von microRNA-181c im Liquor von Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom ist mit einer frühen Konversion zur schubförmig-remittierenden multiplen Sklerose assoziiert.

Große, Gerrit Maximilian (Dr. med): Identifikation vulnerabler Stenosen der Arteria carotis interna Bedeutung der Monozyten-Subpopulationen und assoziierter Chemokine in der Carotis-Atherosklerose und im ischämischen Schlaganfall.

Kucman, Valeria (Dr. med): Die Rolle von astrozytären Faktoren bei der Remyelinisierung im zentralen Nervensystem eine Studie im Cuprizonomodell.

Lange, Florian (Dr. rer. nat.): Cognitive flexibility and its alterations in neurodegenerative diseases.

Marten, Melanie (Dr. med): Retrospektive Analyse der Ergebnisse der intravenösen und intraarteriellen Thrombolysetherapie bei ischämischen Schlaganfall an einem Patientenkollektiv der Neurologischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover.

Schäfer, Nora (Dr. med): Regenerative Eigenschaften von CDP-Cholin im Tiermodell für Multiple Sklerose.

Seer, Caroline (Dr. rer. nat.): Neural correlates of executive functions in neurodegenerative diseases evidence from event-related potentials.

Wichmann, Klaudia Agnieszka (Dr. med): Die Expression von Axon-guidance-Proteinen (Semaphorinen und ihren Rezeptoren) in humanem Rückenmark- und Motorkortexgewebe von ALS-Patienten und Kontrollen.

Wostradowski, Tanja (Dr. rer. nat.): Deciphering the mode of action of drugs used in the treatment of multiple sclerosis.

Stipendien

Skripuletz, Thomas (PD Dr.): Genzyme Neuroimmunology Fellowship.

Lange, Florian: Promotionsstipendium von der Studienstiftung des Deutschen Volkes Analyse mikrostruktureller Veränderungen des Gehirns unter langfristiger Therapie mit Calcineurininhibitoren nach Lebertransplantation mittels quantitativer Magnetresonanztomographie (MRT).

Goede, Lukas: Analyse mikrostruktureller Veränderungen des Gehirns unter langfristiger Therapie mit Calcineurininhibitoren nach Lebertransplantation mittels quantitativer Magnetresonanztomographie (MRT); Else-Kröner-Fresenius KlinStrucMed-Programm; (Betreuung: Prof. Dr. Weißenborn gemeinsam mit Prof. X. Ding, Neuroradiologie).

Gemmeren, Till van: Zur Rolle neutrophiler Granulozyten in der Inflammationsreaktion und Immunodepression nach einem ischämischen Schlaganfall; Else-Kröner-Fresenius KlinStrucMed-Programm.

Mikuteit, Marie: Langzeit-Auswirkungen einer Nieren-lebend-Spende auf die kognitive Leistungsfähigkeit und Psyche des Spenders (NEUROKID); Else-Kröner-Fresenius KlinStrucMed-Programm; (Betreuung Prof. Dr. Weißenborn gemeinsam mit Frau Prof. de Zwaan, Psychosomatik und Frau Prof. Gueler, Nephrologie).

Bieber, Saskia: Zur Rolle moderner echokardiographischer Verfahren zur Prädiktion supraventrikulärer Tachykardien bei Patienten mit kryptogenem Hirninfarkt („embolic stroke of undetermined source“ (ESUS)); Else-Kröner-Fresenius KlinStrucMed-Programm; (Betreuung: Prof. Dr. Weißenborn gemeinsam mit PD Dr. Bavendiek, Kardiologie).

Wissenschaftspreise

Lange, Florian: Der GNP-Nachwuchsförderpreis zur „Förderung der Klinischen und Kognitiven Neuropsychologie“ für seine Arbeit „Impaired set-shifting in amyotrophic lateral sclerosis: an event-related potential study of executive function“. Der Preis wurde gemeinsam von der HASOMED GmbH Magdeburg und der Gesellschaft für Neuropsychologie e.V. gestiftet.

Sühs, Kurt Wolfram (Dr.): Junge Akademie MHH MicroRNA Profiling im Liquor cerebrospinalis bei der Varizella Zoster Reaktivierung

Pflugrad, Henning (Dr.): Junge Akademie MHH Vergleichende Untersuchungen des zerebralen Energiestoffwechsels in Patienten mit und ohne posttransplant Enzephalopathie nach Lebertransplantation. Vergleichende Untersuchungen des mitochondrialen Energiestoffwechsels in endothelialen koloniebildenden Zellen (ECFC) bei Patienten mit und ohne posttransplant Enzephalopathie nach Lebertransplantation.

Dressler, Dirk (Prof. Dr.): Auszeichnung für langjährige herausragende Forschungstätigkeit auf dem Gebiet der Botulinumtoxin-Therapie mit mehr als 500 wissenschaftlichen Publikationen und zahlreichen Buchkapiteln und Büchern. Latin American Botulinum Toxin Association (Symtox), Juli 2016, Sao Paulo, Brasilien.

Wurster, Ulrich (Dr.): Posterpreis: Wurster U, Regeniter A, Möller H, Schwenkenbecher P, Hümmert MW, Stangel M, Skripuletz T. Appearance of an Oligoclonal Band Type 5 (Paraprotein) Pattern in a Case of Anti- NMDA-Receptor Encephalitis. Adverse Effect or Else? The 1st Meeting of The Society for CSF Analysis and Clinical Neurochemistry, 12.-13. Mai 2016, Gothenburg, Sweden

Schuppner, Ramona (Dr.): Posterpreis: Rekanalisationsrate und klinisches Outcome nach mechanischer Rekanalisation eines akuten intrakraniellen Gefäßverschlusses in Abhängigkeit vom Gerinnungs- und Infammationsstatus, Zerebrovaskuläre Erkrankungen I: Akutmanagement 89. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) mit Fortbildungsakademie, 21.-24. September 2016, Mannheim.

Auszeichnungen

Trebst, Corinna (Prof. Dr.): Ernennung zum Außerplanmäßigen Professor.

Wegner, Florian (Prof. Dr.): Ernennung zum Außerplanmäßigen Professor.

Kollewe, Katja (Prof. Dr.): Ernennung zum Außerplanmäßigen Professor.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Stangel, Martin (Prof. Dr.): Mitglied des Zentrums Systemische Neurowissenschaften (ZSN), Hannover; Mitglied der PhD Kommission des ZSN; Mitglied im ärztlichen Beirat Bundesverband der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG); 1. Vorsitzender: Myelin-Netzwerk e.V.; Gutachter für verschiedene Journale (Acta Neurolpathol, 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.

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) und im Zentrum Systemische Neurowissenschaften Hannover (ZSN). 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. Mitglied des Zentrums Systemische Neurowissenschaften Hannover (ZSN). Mitgliedschaft in Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN); Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (DGKN); Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM). AASL/EASL Clinical Practice Guideline Member „Hepatic Encephalopathy“.

Kopp, Bruno (Prof. Dr.): Reviewer für Behavioural Neurology, Biological Psychology, Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, Cortex, Frontiers Human Neuroscience, International Journal Psychophysiology, Journal Experimental Psychology: Human Perception & Performance, Neurolmage, Neuropsychologia, Psychophysiology. Mitgliedschaft im Zentrum Systemische Neurowissenschaften Hannover (ZSN).

Dressler, Dirk (Prof. Dr.): Herausgeber und Reviewer von mehreren internationalen neurologischen Zeitschriften, Ko-Direktor von We Move, New York, NY, Gründungsdirektor der International Neurotoxin Association, Dover, DE, USA, Mitgründer 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 zahl-

reicher 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 (Prof. Dr.): Mitgliedschaft im Zentrum Systemische Neurowissenschaften Hannover (ZSN) und in der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung.

Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

■ Direktor: Prof. Dr. Stefan Bleich

Tel.: 0511/532-6571 • E-Mail: bleich.stefan@mh-hannover.de • www.mhh-psychiatrie.de

- 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, Tic-Störungen, 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

Behandlung des Tourette-Syndroms mit Cannabis-basierten Medikamenten

Das Tourette-Syndrom

Das Tourette-Syndrom ist eine neurologisch-psychiatrische Erkrankung, die durch motorische und vokale Tics gekennzeichnet ist, d.h. unwillkürliche Zuckungen und Lautäußerungen. Tic-Störungen gehören mit einer Prävalenz von ca.

1% zu den häufigen Erkrankungen. Sie beginnen typischerweise im Kindesalter zwischen dem 6.-8. Lebensjahr und verlaufen oft chronisch, so dass Menschen jeden Alters betroffen sind. Als Ursache des Tourette-Syndroms wird eine Fehlregulation in kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreisen vermutet.

Als Therapie der 1. Wahl in der Behandlung von Tics gelten neben einer Verhaltenstherapie mit Habit Reversal Training die Pharmakotherapie mit Antipsychotika (Neuroleptika). Beide Behandlungsstrategien werden allerdings von wesentlichen Schwierigkeiten begleitet: wegen eines erheblichen Mangels an hierfür qualifizierten Therapeuten steht das Habit Reversal Training nur einer Minderzahl der Patienten zur Verfügung; die empfohlenen Antipsychotika sind nicht für die Behandlung von Tics zugelassen und führen häufig zu klinisch relevanten Nebenwirkungen.

Behandlung mit Cannabis-basierten Medikamenten

Viele Patienten suchen daher nach alternativen Behandlungsmethoden, die besser wirksam und gleichzeitig besser verträglich sind. Seit einigen Jahren mehren sich Hinweise darauf, dass Cannabis und Cannabis-basierte Medikamente eine solche Alternative darstellen könnten. Medikamente auf Cannabisbasis werden seit Jahrhunderten in vielen Kulturen zu therapeutischen Zwecken eingesetzt. Dies geriet in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts weitestgehend in Vergessenheit, auch weil es lange Zeit nicht gelang, die chemische Struktur der Inhaltsstoffe der Cannabispflanze (*Cannabis sativa* L.) zu ermitteln. Erst 1964 konnte (-)-trans-Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC, Dronabinol), der wichtigste Inhaltsstoff von Cannabis, chemisch definiert werden. Dies und bald darauf die Entdeckung eines endogenen Cannabinoid-(eCB)-Systems mit spezifischen CB1- und CB2-Rezeptoren und endogenen Liganden (=Endocannabinoiden) im Gehirn setzten eine intensive Forschung zur physiologischen Bedeutung des eCB-Systems und der Wirksamkeit von Medikamenten auf Cannabisbasis in Gang.

Ergebnisse bisheriger Studien

Erstmals 1988 erschienen anekdotische Berichte über Patienten mit Tourette-Syndrom, bei denen nach dem Rauchen von Cannabis eine deutliche Symptomverbesserung zu beobachten war. Eine 1998 in unserer Klinik durchgeführte standardisierte Befragung von 64 Tourette-Patienten ergab, dass von 17 Patienten, die jemals Cannabis konsumiert hatten, 14 (82%) eine Symptomverbesserung empfanden. In einer daraufhin durchgeführten ersten kontrollierten Einzelfallstudie konnten wir zeigen, dass die Einmalgabe von 10 mg THC zu einer mehrere Stunden anhaltenden Tic-Reduktion um 80% sowie einer Verbesserung von Aufmerksamkeit und Reaktionszeit führte. Diese vorläufigen Ergebnisse konnten wir in zwei kleinen randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studien mit 12 bzw. 24 Patienten bestätigen: sowohl eine Einmalgabe, als auch eine 6-wöchige Behandlung mit bis zu 10 mg THC pro Tag führte zu einer signifikanten Abnahme der Tics. Klinisch relevante Nebenwirkungen traten nicht auf.

Aktuelle Studien

CANNA-TICS

Basierend auf diesen viel versprechenden Ergebnissen wird in unserer Klinik in Kürze eine große randomisierte, multi-zentrische, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Nabiximols (Sativex®) in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischen Tic-Störungen beginnen (CANNA-TICS, EudraCT-Nr. 2016-000564-42). Nabiximols ist ein Cannabis-basiertes Medikament, das die Cannabinoide THC und Cannabidiol (CBD) im Verhältnis 1:1 enthält und als Mundspray zur Verfügung steht. Diese Studie wird von der DFG im Rahmen des Programms Klinische Studien mit € 1.362.554,00 (GZ MU 1527/3-1) gefördert.

Erfreulicherweise wächst auch das Interesse der Pharmaindustrie, die Wirksamkeit von Cannabis, Cannabis-basierten Medikamenten, aber auch von Modulatoren des eCB-Systems in verschiedenen Indikationen zu untersuchen. So stellt die britische Firma GW Pharmaceuticals das Medikament Sativex® (Nabiximols) für die Studie CANNA-TICS zur Verfügung.

ENTOURAGE

Zeitgleich werden wir mit finanzieller Unterstützung der israelischen Firma Therapix Biosciences eine Investigator Initiated Trial (IIT) durchführen („A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of up to Twice Daily Oral THX-TS01 in Treating Adults with Tourette Syndrome and Other Chronic Tic Disorders“ (ENTOURAGE)), um die Wirksamkeit von THC in Kombination mit dem Nahrungsergänzungsmittel Palmitoylethanolamid (PEA) in der Behandlung des Tourette-Syndroms zu untersuchen (Gesamtbudget voraussichtlich ca. € 700.000). Die Durchführung der Studien CANNA-TICS und ENTOURAGE mit identischem Studiendesign ermöglicht zusätzlich erstmals eine Aussage zu der Frage, ob eine Kombination von THC + CBD oder von THC + PEA wirksamer und verträglicher ist.

MGL-Lipase-Hemmer ABX-1431 HCl

Mit großem Interesse sehen wir schließlich dem Start der von der amerikanischen Firma Abide Therapeutics, Inc., gesponsorten Phase 1-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit und Wirksamkeit von ABX-1431 HCl entgegen („A Randomized, Placebo-Controlled, Single-Dose Crossover Study of ABX-1431 HCl in Adult Patients with Tourette Syndrome (TS) and Chronic Motor Tic Disorder“) (ABX-1431_PN015, EudraCT Number: 2016-004294-40, Gesamtbudget ca. € 325.000). ABX-1431 HCl ist ein selektiver irreversibler Hemmer der Monoacylglycerol-Lipase (MGLL), einem Enzym, das den Abbau des Endocannabinoids 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) reguliert. ABX-1431 HCl führt durch die Hemmung von 2-AG zu einer mehr als 10-fachen Erhöhung des 2-AG-Spiegels im Gehirn und damit zu einem agonistischen Effekt am zentralen Cannabinoid-CB1-Rezeptor.

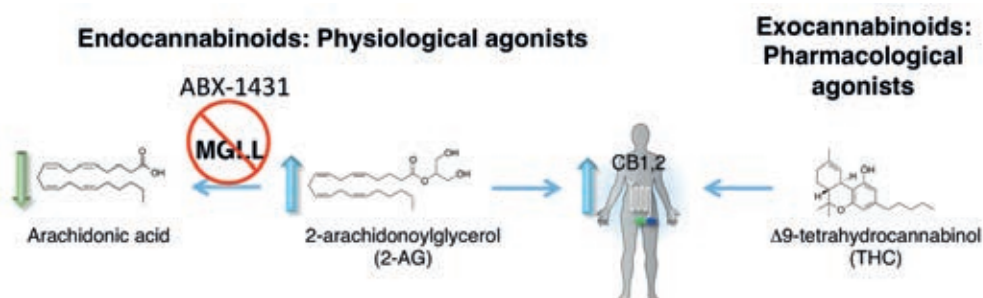


Abb. 1: Wirkmechanismus des MGLL-Hemmers ABX-1431

Die Studien CANNA-TICS, ENTOURAGE und ABX-1431_PN015 werden in enger Kooperation mit dem Clinical Research Center (CRC) Hannover durchgeführt.

Cannabis und endogenes Cannabinoid-System

Cannabis enthält neben THC, dem am stärksten psychotrop wirksamen Inhaltsstoff, mehr als 100 weitere Cannabinoide und mehrere hundert Pflanzenstoffe. Die meisten Wirkungen von Cannabiszubereitungen beruhen allerdings auf der Wirkung von THC an den Cannabinoid-CB1-/CB2-Rezeptoren.

Die Ergebnisse zahlreicher (tier-)experimenteller Untersuchungen lassen annehmen, dass den zentralen CB1-Rezeptoren eine besondere Bedeutung in der Bewegungskontrolle zukommt. So finden sich CB1-Rezeptoren in besonders hoher Dichte in jenen Hirnregionen, die auch in Zusammenhang mit der Pathogenese des Tourette-Syndroms diskutiert werden wie etwa den Basalganglien. Es ist weiterhin bekannt, dass das eCB-System modulierend auf praktisch alle Neurotransmitter-Systeme wirkt inklusive dem dopaminergen, glutamatergen, acetylcholinergen, histaminergen, serotonergen, noradrenergen und GABAergen System. Hieraus entstand die Hypothese, dem Tourette-Syndrom könnte primär eine Fehlfunktion im eCB-System zugrunde liegen.

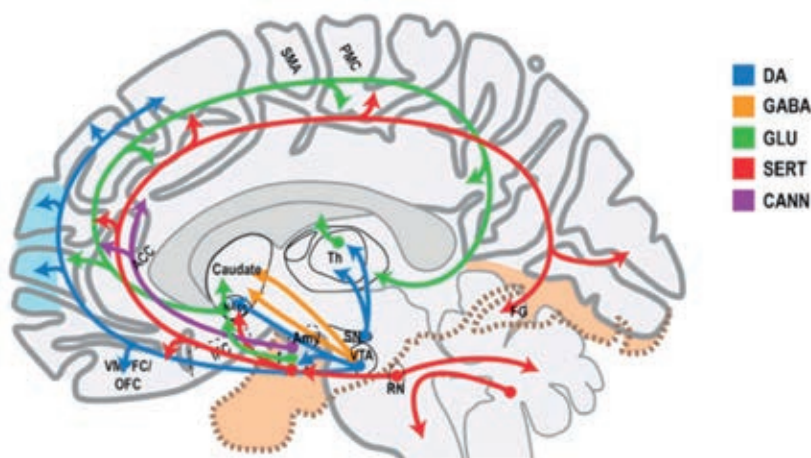


Abb. 2: Wechselwirkungen zwischen endogenem Cannabinoid- und anderen Neurotransmitter-Systemen. DA=Dopamin, GABA= γ -Aminobuttersäure, GLU=Glutamin, SERT=Serotonin, CANN=Endocannabinoide

Praktische Behandlungsmöglichkeiten

Eine ärztlich überwachte Therapie mit Cannabis bzw. einzelnen Cannabinoiden kann in Deutschland gegenwärtig auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen. Einerseits können mittels Betäubungsmittel (BTM)-Rezept folgende Cannabiswirkstoffe verschrieben werden: (1) der Cannabiswirkstoff Dronabinol (THC) als Fertigarzneimittel (Marinol®), (2) der Cannabiswirkstoff Dronabinol (THC) als Rezepturarzneimittel, (3) der synthetische THC-Abkömmling Nabilon (Cesamet®, Canemes®) und (4) der Cannabisextrakt Nabiximols (Sativex®) als Mundspray. Zudem kann eine medizinische Verwendung von Cannabis in Form eines Cannabisextraktes oder von Cannabiskraut erfolgen. Hierfür muss der Patient bei der Bundesopiumstelle des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Ausnahmeerlaubnis beantragen nach § 3 Abs. 2 Betäubungsmittelgesetz (BtMG) zum Erwerb einer standardisierten Cannabisextraktzubereitung oder von Medizinal-Cannabisblüten zur Anwendung im Rahmen einer ärztlich begleiteten Selbsttherapie. Am 1. März 2017 tritt das „Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ in Kraft, so dass Cannabisblüten dann mittels BMT-Rezept verschreibungsfähig sein werden.

Arbeitsgruppe „Tourette-Syndrom“

Die AG „Tourette-Syndrom“ unter Leitung von Frau Prof.in Dr. Kirsten Müller-Vahl befasst sich seit vielen Jahren mit der Erforschung der Ursachen und neuen Behandlungsstrategien des Tourette-Syndroms. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Untersuchung der Bedeutung des eCB-Systems und Behandlungen mit Cannabis-basierten Medikamenten. Als 2. Vorsitzende der „Internationalen Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin“ (IACM), Vorstandsmitglied der „Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin“ (ACM), Mitglied des Sachverständigenausschuss für Betäubungsmittel der Bundesopiumstelle des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Einzelsachverständige im Ausschuss für Gesundheit des Deutschen Bundestags war Prof.in Müller-Vahl maßgeblich am Gesetzentwurf der Bundesregierung „Entwurf eines Gesetzes zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 28.06.2016 (Bundestagsdrucksache 18/8965)“ beteiligt.

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof.in Dr. med.); Kooperationspartner: Tourette-Zentren in Lübeck, Aachen, Freiburg, Köln und München, CRC Hannover; Förderung: DFG: GZ MU 1527/3-1, Therapix Biosciences, Tel-Aviv 6702501, Israel, Abide Therapeutics, Inc., San Diego, CA 92121, USA

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Bedingungen einer erfolgreichen beruflichen Reintegration bei gegen Berufsunfähigkeit Versicherten mit psychischen Erkrankungen

■ Projektleitung: Wedegärtner, Felix (PD Dr. med. Dr. PH); Förderung: REHAaktiv darr GmbH, Berlin/Jena; Debeka Lebensversicherungsverein a. G

Bestimmung der Endocannabinoid-Spiegel im Liquor bei Patienten mit Tourette-Syndrom

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Lutz, Beat (Prof. Dr. rer. nat.), Bindila, Laura (Dr. rer. nat., PhD) Institute for Physiological Chemistry, University Medical Center Mainz, Johannes Gutenberg University Mainz

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

DNA-Methylierungen dopaminerger Gene bei Patienten mit Tourette-Syndrom im Verlauf

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.), Frieling, Helge (Prof. Dr. med.); Förderung: Kröner-Fresenius-Stiftung (KlinStrucMed)

Eine open label, nicht randomisierte, klinische Phase-IV-Studie zur Beurteilung der Sicherheit von selbst verabreichtem ADASUVE® (Staccato Loxapin zur Inhalation) bei agitierten Patienten außerhalb des Krankenhauses. Home-Use Study

■ Projektleitung: Kahl, Kai G (Prof. Dr. med.); Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Förderung: Fa. Ferrer

Eine randomisierte Studie zur Untersuchung der Effizienz einer antipsychotischen Kombinationstherapie mit Olanzapin und Amisulprid bei akut erkrankten Patienten mit Schizophrenie - COMBINE

■ Projektleitung: Cordes, Joachim (PD Dr. med.), LVR Klinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf Zentrums-PI: Kahl, Kai G (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF (Förderkennzeichen: 01KG1102)

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

FAST*BRAIN

■ Projektleitung: Kahl, Kai G. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ding, Xiaqui (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Institut für Neuroradiologie, MHH; Fraccarollo, Daniela (Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie, MHH; Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr. med.), Institut für Klinische Chemie, MHH; Schweiger, Ulrich (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität zu Lübeck

Forscherguppe 1617: Learning & habitization as predictors of the development & maintenance of alcoholism (Sprecher: Prof. A. Heinz), Teilprojekt (Epi-) genetic Imaging

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wittchen, Hans-Ulrich (Prof. Dr. phil.); TU Dresden; Heinz, Andreas (Prof. Dr. med.), Charité Berlin; Walther, Henrik (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Charité Berlin; Förderung: DFG

Interdisciplinary training network for Tourette Syndrome; structuring European Training capacities for neurodevelopmental disorders (TS-EUROTRAIN)

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.), Paschou, Peristera (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: 9 full and 6 associated European partners; Förderung: EU: FP7-PEOPLE-2012-ITN No. 316978

Juniorforscherguppe Anpassungsstörungen - Bewältigung einer Unfallverletzung

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Reiner, Iris (Dr. phil.), Universitätsmedizin Mainz; Kuhn, Sebastian (PD Dr. med.), Universitätsmedizin Mainz; Förderung: Dres. Graute- und Graute-Oppermann-Stiftung

Kardiales und intra-abdominales Fettgewebe bei Patienten mit Schizophrenie

■ Projektleitung: Kahl, Kai G (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Institut für Radiologie, MHH; Westhoff-Bleck, Mechthild (PD Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie, MHH (Prof. Dr. med. Johann Bauersachs); Lichtigthagen, Ralf (Prof. Dr. med.), Institut für Klinische Chemie, MHH; Förderung: Klinisches StrucMed Programm

Multimodale Wahrnehmungsprozesse als Grundlage psychischer Störungen in Abgrenzung zu nicht pathologischen multimodalen Wahrnehmungsvariabilitäten.

■ Projektleitung: Szyck, Gregor (Dipl.-Psych. PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Wiswede, Daniel (Dipl.-Psych. Dr. rer. nat.), Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

neuroGap: Neurobiologische Grundlagen psychotherapeutischer Prozesse

■ Projektleitung: Winter, Lotta (Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Psych.), Kahl, Kai G. (Prof. Dr. med.), Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.), Sinke, Christopher (Dr. rer. nat.), Heitland, Ivo (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Wells, Adrian (Ph.D., M.D.), School of Psychological Sciences, The University of Manchester; Nordahl, Hans Morten (Ph.D., M.D.); Department of Psychology, Norwegian University of Science and Technology; Schweiger, Ulrich (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität zu Lübeck; Förderung: ADDISCA-Stiftung

Niedersächsisches ElektrokonvulsionsTherapie Outcome Register (NEKTOR-Studie)

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.), Kleimann, Alexandra (Dr. med.), Kahl, Kai (Prof. Dr. med.); Maier, Hannah; Helm, Saskia

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.); Hillemacher, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: HiLF, MHH

Pharmakovigilanz in der Gerontopsychiatrie (GAP-Studie)

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.), Toto, Sermin (Dr. med.), Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kropp, Stefan (Prof. Dr. med.), Asklepios Fachklinikum Teupitz und Asklepios Fachklinikum; Holthoff-Detto, Vjera (Prof. Dr. med.), Alexianer Krankenhaus Hedwigshöhe, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie; Schmauß, Max (Prof. Dr. med.), Bezirksklinik Augsburg; Wiese, Birgit (Dipl.-math.), Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, MHH; Jaquenoud-Sirot, Eveline, mediQ, Klinik Königfelden, Brugg, Schweiz; Fegert, Jörg

(Prof. Dr.med.), Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Universitätsklinikum Ulm; Gerlach, Manfred (Prof. Dr. med.), Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Neurophysiologisches Labor, Universitätsklinikum Würzburg; Pfuhlmann, Bruno (PD Dr. med.), TDM-Labor, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Würzburg; Förderung: BfArM

Praktische Erfahrungen im psychiatrischen Notdienst (PRACTICE)

■ Projektleitung: Kahl, Kai G (Prof. Dr. med.), Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Messer, Thomas (PD Dr. med.), DANUVIUS Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Pfaffenhofen; Kuhn, Jens (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Oberhausen; Angelescu, Ion (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Liebenburg; Förderung: Trommsdorf/ Ferrer

PsychOnHeart

■ Projektleitung: Kahl, Kai G. (Prof. Dr. med.); Westhoff-Bleck, Mechthild (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie, MHH; Fraccarollo, Daniela (Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie, MHH

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

Rekalibrierung audio-visueller Synchronizität und deren Auswirkung auf Wahrnehmung bei Gesunden und Patienten mit Schizophrenie.

■ Projektleitung: Szyck, Gregor (Dipl.-Psych. PD Dr. rer. nat.)

Studie zur Untersuchung der Stigmatisierung alkoholabhängiger Patienten und ihrer Behandler

■ Projektleitung: Janke, Eva (Dr. med.); Hillemacher, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Heberlein, Annemarie (Prof. Dr. med.), Fachklinikum Uchtspringe; Thome, Johannes (Prof. Dr. med., Dr. phil.), Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Rostock; Wiltfang, Jens (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen; Gallinat, Jürgen (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Schneider, Udo (Prof. Dr. med.) Medizinisches Zentrum für seelische Gesundheit, Krankenhaus Lübbecke-Rahden; Förderung: NSF e. V.

The leptin-hypothalamus-liver axis in ethanol-induced liver cirrhosis - changes through transplantation and possible link to relapse

■ Projektleitung: Glahn, Alexander (Dr. med.); Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Hillemacher, Thomas (Prof. Dr. med.); Frieling, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Jäckel, Elmar (Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Förderung: IFB-Tx (Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation) Projekt CORE_10/SU-F05, Gefördert vom BMBF (Referenznummer 01EO0802)

Tourette International Collaborative Genetics Study (TIC-Genetics)

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.), Hoekstr, Pieter (Dr. med.); Kooperationspartner: Multizentrische Studie mit 7 amerikanischen, 11 europäischen und 6 südkoreanischen Zentren; Förderung: National Institute of Mental Health (NIMH)

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)

Validierung und erste klinische Anwendung des „Rage Attack Questionnaire-RAQ“ bei Patienten mit Tourette-Syndrom

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.)

Zellulärer Glukosestoffwechsel bei akuter und chronischer Depression

■ Projektleitung: Kahl, Kai G (Prof. Dr. med.); Stapel, Britta (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie, MHH; Förderung: HiLF, MHH

Originalpublikationen

Bloch MH, Panza KE, Yaffa A, Alvarenga PG, Jakubovski E, Mulqueen JM, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF. N-Acetylcysteine in the Treatment of Pediatric Tourette Syndrome: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Add-On Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016;26(4):327-334

Burda K, Degner D, Grohmann R, Bavendiek S, Toto S. Myocarditis unter Clozapin. *Psychopharmakotherapie* 2016;23(6):254-257

Cordes J, Bechdorf A, Engelke C, Kahl KG, Balijepalli C, Lösch C, Klosterkötter J, Wagner M, Maier W, Heinz A, de Millas W, Gaebel W, Winterer G, Janssen B, Schmidt-Kraepelin C, Schneider F, Lambert M, Juckel G, Wobrock T, Riedel M, Moebs S. Prevalence of metabolic syndrome in female and male patients at risk of psychosis. *Schizophr Res* 2016;DOI: 10.1016/j.schres.2016.09.012

Coughlin CG, Jakubovski E, Bloch MH. Time Course and Predictors of Suicidal Ideation During Citalopram Treatment in the STAR*D Trial. *J Clin Psychiatry* 2016;77(10):e1262-e1269

Debus S, Ahrens U. Das „Hilfs-Ich“ jenseits der „Weißen Wand“: Eine psychodramatische Kasuistik zur Simulation und Reduktion von Zwangsmaßnahmen in der Psychiatrie. *Z Psychodrama Soziometr* 2016;15(Suppl. 1):101-118

Ding XQ, Maudsley AA, Sabati M, Sheriff S, Schmitz B, Schütze M, Bronzlik P, Kahl KG, Lanfermann H. Physiological neuronal decline in healthy aging human brain - An in vivo study with MRI and short echo-time whole-brain (1)H MR spectroscopic imaging. *Neuroimage* 2016;137:45-51

Donath C, Baier D, Graessel E, Hillemacher T. Substance consumption in adolescents with and without an immigration background: a representative study-What part of an immigration background is protective against binge drinking? *BMC Public Health* 2016;16(1):1157

Forde NJ, Kanaan AS, Widomska J, Padmanabhuni SS, Nespoli E, Alexander J, Rodriguez Arranz JJ, Fan S, Houssari R, Nawaz MS, Rizzo F, Pagliaroli L, Zilhão NR, Aranyi T, Barta C, Boeckers TM, Boomsma DI, Buisman WR, Buitelaar JK, Cath D, Dietrich A, Driessen N, Drineas P, Dunlap M, Gerasch S, Glennon J, Hengerer B, van den Heuvel OA, Jespersgaard C, Möller HE, Müller-Vahl KR, Openner TJ, Poelmans G, Pouwels PJ, Scharf JM, Stefansson H, Tümer Z, Veltman DJ, van der Werf YD, Hoekstra PJ, Ludolph A, Paschou P. TS-EUROTRAIN: A European-Wide Investigation and Training Network on the Etiology and Pathophysiology of Gilles de la Tourette Syndrome. *Front Neurosci* 2016;10:384

Galling B, Roldan A, Nielsen RE, Nielsen J, Gerhard T, Carbon M, Stubbs B, Vancampfort D, De Hert M, Olfson M, Kahl KG, Martin A, Guo JJ, Lane HY, Sung FC, Liao CH, Arango C, Correll CU. Type 2 Diabetes Mellitus in Youth Exposed to Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73(3):247-259

Ganos C, Edwards MJ, Müller-Vahl K. „I swear it is Tourette’s!“. On functional coprolalia and other tic-like vocalizations. *Psychiatry Res* 2016;246:821-826

Gerasch S, Kanaan AS, Jakubovski E, Müller-Vahl KR. Aripiprazole Improves Associated Comorbid Conditions in Addition to Tics in Adult Patients with Gilles de la Tourette Syndrome. *Front Neurosci* 2016;10:416

Gombert S, Rhein M, Eberhardt M, Münster T, Bleich S, Leffler A, Frieling H. Epigenetic divergence in the TRPA1 promoter correlates with pressure pain thresholds in healthy individuals. *Pain* 2016;DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000815

Groh A, Janke E, Schuster R, Lichtinghagen R, Frieling H, Bleich S, Hillemacher T, Heberlein A. GDNF serum levels are decreased in opioid-maintained patients. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2017;19(N.N1):13-18

- Groh A, Rehme MK, Schuster R, Michael K, MacFarland D. Low Galanin Serum Levels are Associated with Anxiety in Opioid-Maintained Patients. *J Addiction Prevention* 2016;4(1):7
- Grotenhermen F, Müller-Vahl K. Cannabis und Cannabinoide in der Medizin: Fakten und Ausblick. *Suchttherapie* 2016;17(2):71-76
- Haas I, Schumacher B, Rüter E, Grohmann R, Toto S, Degner D. Synkope unter Prothipendyl. *Psychopharmakotherapie* 2016;23(4):165-169
- Haense C, Müller-Vahl KR, Wilke F, Schrader C, Capelle HH, Geworski L, Bengel FM, Krauss JK, Berding G. Effect of Deep Brain Stimulation on Regional Cerebral Blood Flow in Patients with Medically Refractory Tourette Syndrome. *Front Psychiatry* 2016;7:118
- Heberlein A, Lenz B, Opfermann B, Gröschl M, Janke E, Stange K, Groh A, Kornhuber J, Frieling H, Bleich S, Hillemecher T. Association of testosterone and BDNF serum levels with craving during alcohol withdrawal. *Alcohol* 2016;54:67-72
- Hillemecher T, Frieling H, Buchholz V, Hussein R, Bleich S, Meyer C, John U, Bischof A, Rumpf HJ. Dopamine-receptor 2 gene-methylation and gambling behavior in relation to impulsivity. *Psychiatry Res* 2016;239:154-155
- Hillemecher T, Jäcke E, Frieling H. Transplantation in alcohol-induced liver diseases-a kind of gene therapy for addictive behaviour? *Addiction* 2016;111(11):2065-2066
- Issaria Y, Jakubovski E, Bartley CA, Pittenger C, Bloch MH. Early onset of response with selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2016;77(5):e605-11
- Jakubovski E, Reichert C, Karch A, Buddensiek N, Breuer D, Müller-Vahl K. The ONLINE-TICS Study Protocol: A Randomized Observer-Blind Clinical Trial to Demonstrate the Efficacy and Safety of Internet-Delivered Behavioral Treatment for Adults with Chronic Tic Disorders. *Front Psychiatry* 2016;7:119
- Jakubovski E, Varigonda AL, Freemantle N, Taylor MJ, Bloch MH. Systematic Review and Meta-Analysis: Dose-Response Relationship of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry* 2016;173(2):174-183
- 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
- Jung S, Proske M, Kahl KG, Krüger TH, Wollmer MA. The New Hamburg-Hannover Agitation Scale in Clinical Samples: Manifestation and Differences of Agitation in Depression, Anxiety, and Borderline Personality Disorder. *Psychopathology* 2016;49(6):420-428
- Kahl KG, Georgi K, Bleich S, Muschler M, Hillemecher T, Hilfer-Kleinert D, Schweiger U, Ding X, Kotsiari A, Frieling H. Altered DNA methylation of glucose transporter 1 and glucose transporter 4 in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2016;76:66-73
- Kahl KG, Herrmann J, Stubbs B, Krüger TH, Cordes J, Deuschle M, Schweiger U, Hüper K, Helm S, Birkenstock A, Hartung D. Pericardial adipose tissue and the metabolic syndrome is increased in patients with chronic major depressive disorder compared to acute depression and controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;72:30-35
- Kahl KG, Hillemecher T. The metabolic syndrome in patients with alcohol dependency: Current research and clinical implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;70:49-56
- Kahl KG, Westhoff-Bleck M. Quality of life in adults with congenital heart disease: what matters? *J Thorac Dis* 2016;8(10):E1379-E1380
- Kanaan AS, Gerasch S, Garcia-Garcia I, Lampe L, Pampel A, Anwander A, Near J, Moller HE, Müller-Vahl K. Pathological glutamatergic neurotransmission in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain* 2017;140(Pt.1):218-234
- Kelmendi B, Adams T Jr, Jakubovski E, Hawkins KA, Coric V, Pittenger C. Probing Implicit Learning in Obsessive-Compulsive Disorder: Moderating Role of Medication on the Weather Prediction Task. *J Obsessive Compuls Relat Disord* 2016;9:90-95
- Kerling A, von Bohlen A, Kück M, Tegtbur U, Grams L, Haufe S, Gützlaff E, Kahl KG. Exercise therapy improves aerobic capacity of inpatients with major depressive disorder. *Brain Behav* 2016;6(6):e00469
- Krüger THC, Wollmer MA, Negt P, Frieling H, Jung S, Kahl KG. Inhalatives Loxapin zur Notfallbehandlung bei agitierten Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung: Eine Fallserie. *Nervenarzt* 2016;87(11):1222-1226
- Macerollo A, Martino D, Cavanna AE, Gulisano M, Hartmann A, Hoekstra PJ, Hedderly T, Debes NM, Müller-Vahl K, Neuner I, Porta M, Rickards H, Rizzo R, Cardona F, Roessner V. Refractoriness to pharmacological treatment for tics: A multicentre European audit. *J Neurol Sci* 2016;366:136-138
- Müller-Vahl KR, Loeber G, Kotsiari A, Müller-Engling L, Frieling H. Gilles de la Tourette syndrome is associated with hypermethylation of the dopamine D2 receptor gene. *J Psychiatr Res* 2016;86:1-8
- Negt P, Brakemeier EL, Michalak J, Winter L, Bleich S, Kahl KG. The treatment of chronic depression with cognitive behavioral analysis system of psychotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled clinical trials. *Brain Behav* 2016;6(8):e00486
- Pul R, Saadat M, Morbiducci F, Skripuletz T, Pul Ü, Brockmann D, Sühs KW, Schwenkenbecher P, Kahl KG, Pars K, Stangel M, Trebst C. Longitudinal time-domain optic coherence study of retinal nerve fiber layer in IFNbeta-treated and untreated multiple sclerosis patients. *Exp Ther Med* 2016;12(1):190-200
- Roy M, Bleich S, Hillemecher T. Diamorphingestützte Substitution. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2016;84(3):164-76; quiz 177-178

Roy M, Dillo W. Course of Fascination: Special interests in Asperger Autism. *Austin J Psychiatry Behav Sci* 2015;2(3):1046

Roy M, Dillo W, Osterhagen L. In the eye of the beholder - rating of facial attractiveness in adult asperger syndrome. *Journal of Autism* 2016;3:Article 2

Sambrani T, Jakubovski E, Müller-Vahl KR. New Insights into Clinical Characteristics of Gilles de la Tourette Syndrome: Findings in 1032 Patients from a Single German Center. *Front Neurosci* 2016;10:415

Schuster R, Kleimann A, Rehme MK, Taschner L, Glahn A, Groh A, Frieling H, Lichtinghagen R, Hillemacher T, Bleich S, Heberlein A. Elevated methylation and decreased serum concentrations of BDNF in patients in levomethadone compared to diamorphine maintenance treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017;267(1):33-40

Schweiger JU, Schweiger U, Hüppe M, Kahl KG, Greggersen W, Fassbinder E. Bone density and depressive disorder: a meta-analysis. *Brain Behav* 2016;6(8):e00489

Seidler KP. Männer und Frauen in der körperorientierten Psychotherapie. Eine Sichtung der empirischen Befunde am Beispiel der Konzentrativen Bewegungstherapie. *KTB* 2016;4(4):182-192

Simner J, Rehme MK, Carmichael DA, Bastin ME, Sprooten E, McIntosh AM, Lawrie SM, Zedler M. Social responsiveness to inanimate entities: Altered white matter in a ‚social synaesthesia‘. *Neuropsychologia* 2016;91:282-289

Stanslowsky N, Jahn K, Venneri A, Naujock M, Haase A, Martin U, Frieling H, Wegner F. Functional effects of cannabinoids during dopaminergic specification of human neural precursors derived from induced pluripotent stem cells. *Addict Biol* 2016;DOI: 10.1111/adb.12394

Szyck GR, Mohammadi B, Hake M, Kneer J, Samii A, Münte TF, Te Wildt BT. Excessive users of violent video games do not show emotional desensitization: an fMRI study. *Brain Imaging Behav* 2016;DOI: 10.1007/s11682-016-9549-y

Theilmann W, Kleimann A, Rhein M, Bleich S, Frieling H, Löscher W, Brandt C. Behavioral differences of male Wistar rats from different vendors in vulnerability and resilience to chronic mild stress are reflected in epigenetic regulation and expression of p11. *Brain Res* 2016;1642:505-515

Varigonda AL, Jakubovski E, Taylor MJ, Freemantle N, Coughlin C, Bloch MH. Systematic Review and Meta-Analysis: Early Treatment Responses of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Pediatric Major Depressive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54(7):557-564

Westhoff-Bleck M, Briest J, Fraccarollo D, Hilfiker-Kleiner D, Winter L, Maske U, Busch MA, Bleich S, Bauersachs J, Kahl KG. Mental disorders in adults with congenital heart disease: Unmet needs and impact on quality of life. *J Affect Disord* 2016;204:180-186

Buchbeiträge, Monografien

Frieling H, Bleich S, Hinney A. Genetische Aspekte von Essstörungen. In: Herpertz S, de Zwaan M, Zipfel S [Hrsg.]: *Handbuch Essstörungen und Adipositas mit 31 Tabellen*. 2. Aufl. Berlin: Springer, 2015. S. 113-117

Frieling H, Buchholz V. Epigenetic and Eating Disorders. In: Yasui D, Peedicayil J, Grayson DR [Hrsg.]: *Neuropsychiatric Disorders and Epigenetics*. Saint Louis: Elsevier Science, 2016. S. 299-307

Harendarski U, Reichold A, Debus S, Posner R. Kommunikation, Inferentialismus und Semiotik: Robert B. Brandoms „Expressive Vernunft“. Tübingen: Stauffenburg Verlag, 2016. (Zeitschrift für Semiotik; Band 36, 2014, Heft 3-4)

Szyck GR, Wedegärtner F. Psychotherapie von Abhängigkeitserkrankungen am Arbeitsplatz: Alkoholabhängigkeit und pathologisches Spielen. In: Kahl KG, Winter L [Hrsg.]: *Arbeitsplatzbezogene Psychotherapie: Intervention, Prävention und Rehabilitation*. Mit einem Therapiemanual. Stuttgart: Kohlhammer, 2017. S. 120-126

Herausgeberschaften

Harendarski U, Reichold A, Debus S, Posner R [Hrsg.]: *Kommunikation, Inferentialismus und Semiotik: Robert B. Brandoms „Expressive Vernunft“*. Tübingen: Stauffenburg Verlag, 2016. 202 S. (Zeitschrift für Semiotik; Band 36, 2014, Heft 3-4)

Abstracts

2016 wurden 35 Abstracts publiziert.

Promotionen

Behnia, Behnoush (Dr. med.): Differentielle Effekte von intranasalem Oxytocin auf sexuelles Erleben und Partnerinteraktion in Paaren.

Detlef, Anne-Mieke (Dr. med.): Perikardiales, intra-abdominelles und subkutanes Fettgewebe bei Patienten mit einer Major Depression.

Groh, Adrian (Dr. med.): Low galanin serum levels are associated with anxiety in opioid-maintained patients.

Hoffer, Niklas (Dr. med.): Aktiv aus dem Stimmungstief - Sport in der Behandlung von Depressionen unter dem Gesichtspunkt der Selbstwirksamkeitserwartung.

Kleimann, Alexandra Nina (Dr. med.): BDNF serum levels and promoter methylation of BDNF exon I, IV and VI in depressed patients receiving electroconvulsive therapy = BDNF Serumlevel und Promotermethylierung von BDNF Exon I, IV und VI bei depressiven Patienten unter elektrokonvulsiver Therapie.

Salinas-Manrique, Juan (Dr. med.): Telomere shortening of CD4+ and CD8+ lymphocytes in middle-aged women with depression.

Schmidt, Sebastian (Dr. med.): Psychophysiologische Schichtenherorien eine Literaturübersicht unter besonderer Berücksichtigung psychiatrischer Erkrankungen und veränderter Bewusstseinszustände.

Thielen, Lukas (Dr. med.): Epigenetische Regulation von Schizophrenie-Kandidatengenomen im Methylazoxymethanol-Acetat-Rattenmodell.

Stipendien

Kleimann, Alexandra (Dr. med.): Stipendium und Junior Speaker für den ECNP Workshop on Neuropsychopharmacology for "Junior Scientists" in Europe für das Thema Epigenetic alterations of the glia cell-derived neurotrophic factor and response to electroconvulsive stimulation.

Muschler, Marc (Dr. med.): Jahrestipendium der Elke und Dr. Rolf Ecklebe-Stiftung zur Förderung des Forschungsvorhabens Untersuchung epigenetischer Mechanismen als Beitrag zur Entstehung der Alzheimer-Krankheit durch Störung des Vitamin- und Homozyinsteinstoffwechsels im Zellkulturmodell.

Wissenschaftspreise

Glahn, Alexander (Dr. med.): Junior Investigator Award supported by the International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA), European Society for Biomedical Research on Alcoholism (ESBRA), Society for the Study of Addiction (SSA), and Addiction Biology.

Maier, Hannah: DGPPN-Posterpreis, Marker für das Ansprechen der Elektrokonvulsionstherapie? Homocystein, Vitamin B12, Folsäure und S100-Plasmalevel im Behandlungsverlauf.

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., Vizepräsident der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) e. V.

Debus, Stefan (PD Dr. rer. biol. hum.): Reihenherausgeber der Zeitschrift für Semiotik; Mitglied im Beirat der Deutschen Gesellschaft für Semiotik (DGS) - Sektion: Semiotik und Soziale Psychiatrie; Leitung des "Social Lab" im Institut für Kultursemiotik/Wennigsen; Produktion von Filmmaterial für Lehre und Forschung zum Projekt SRZP; Betreiber der WEB- Forschungskoordination: "Partizipative Internetplattform Psychiatrie" (PIPP); aktive Mitgliedschaft in der Deutschen Gesellschaft für Soziale Psychiatrie (DGSP); Gründungsmitglied (1995) und aktives Mitglied im Fachausschuss Forschung der Deutschen Gesellschaft für Soziale Psychiatrie (DGSP); Gutachter im Verfahren des DGSP-Forschungspreises; Gründungsmitglied und Mitglied in der Internationalen Arbeitsgruppe Soteria (IAS); Kooperation mit der Alpen-Adria-Universität Klagenfurt (A), Institut für Psychologie, zur Methode des Psychodramas in der qualitativen Sozialforschung.

Hillemacher, Thomas (Prof. Dr. med.): Mitglied des Editorial Boards von "European Addiction Research", "The Open Addiction Journal", "Frontiers in Addictive Disorders", „Suchttherapie“ u. a.

Vorstandsmitglied im Norddeutschen Suchtforschungsverband (NSF) e. V., Vorsitzendes des Referats „Suchtmedizin“ der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie (AGNP).

Kahl, Kai G. (Prof. Dr. med.): Schatzmeister des MCT-I (MCT-Institut (German branch) - Institut für Metakognitive Therapie), Leiter der Arbeitsgruppe „Polypharmazie“ bei der Arbeitsgemeinschaft Psychoneuropharmakologie (AGNP), Editorial Board-Mitglied von Advances in Psychiatry, Editorial Board Mitglied von Archives in Anxiety and Depression.

Kleimann, Alexandra (Dr. med.): Vorstandsmitglied des Instituts für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP) e.V.

Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.): Vizepräsidentin der Europäischen Gesellschaft zur Erforschung des Tourette-Syndroms (ESSTS), Mitglied des Medical Advisory Board (MAB) der Tourette Association of America (TAA), Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Tourette-Gesellschaft Deutschland (TGD) e.V., Vizepräsidentin der „International Association for Cannabinoid Medicines (IACM), Vorstandsmitglied und 2. Vorsitzende der „Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin“ (ACM), 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“, Mitglied des Sachverständigenausschuss für Betäubungsmittel der Bundesopiumstelle des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Einzelsachverständige im Ausschuss für Gesundheit des Deutschen Bundestags zur Anhörung zum Entwurf eines Gesetzes zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften zur Verkehrs- und Verschreibungsfähigkeit von weiteren Cannabisarzneimitteln, Mitglied im „Zentrum für systemische Neurowissenschaften Hannover“ (ZSN).

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).

Toto, Sermin (Dr. med.): stellvertretende Vorsitzende des Instituts für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP) e.V.

Winter, Lotta (Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Psych.): Leiterin des MCT-Instituts (German branch) - Institut für Metakognitive Therapie.

Zedler, Markus (Dr. med.): "Editorial Board"-Mitglied von Synesthesia Journal, Revista Internacional de Investigación en Sinestesia; Vorstand der Deutschen Synästhesiegesellschaft e.V.; Vorstand der Fundación artecittà, departamento de investigación, desarrollo y promoción, Spanien; Vorstand 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: Klinische Psychologie; Sexualmedizin, 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 besteht die Forschungsgruppe „Affektive Neurowissenschaften“ unter der Leitung von Prof. Dr. Tillmann Krüger und PD Dr. Axel Wollmer (Hamburg). 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 depressiven Störungen (ClinicalTrials.gov NCT00934687) und anderen Krankheitsbildern.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Wenn Lust belastet - Zusammenhang zwischen Sexsucht, Depression und sexueller Gewalt **Gesamtziel des Vorhabens**

Das Forschungsfeld der Sexsucht ist, trotz seiner klinischer Relevanz und einem gesteigerten wissenschaftlichen Interesse in den letzten Jahren, ein Themenbereich, welcher große Forschungslücken aufweist. Um den Mangel an Daten zu verringern, wurde am Arbeitsbereich Klinische Psychologie und Sexualmedizin die „Sex@Brain-Study“ initiiert. Als Voruntersuchung dieses Projektes wurde eine Onlinestudie zum Zusammenhang zwischen Sexsucht, Depression und sexueller Gewalt durchgeführt.

Wissenschaftliche Arbeitsziele des Vorhabens

Die Studie setzte sich hierbei mit den Zusammenhängen von Sexsucht mit Depressionen sowie mit sexueller Gewalt

und Gewaltfantasien auseinander. Die Daten wurden im Rahmen einer Online-Studie erhoben, in der spezifische Fragebögen (HBI-19 (Sexsucht), PHQ-9 (Depression)) und weitere auf sexuelle Gewalt bezogene Items verwendet wurden. Es wurde vermutet, dass Personen mit Sexsuchtsymptomen häufiger unter Depressionen leiden als Personen ohne Sexsucht. Zudem wurde eine positive Korrelation zwischen Sexsucht und angewandter sexueller Gewalt sowie dem Fantasieren über sexuelle Gewalt vermutet. An der Online-Befragung nahmen 238 Personen im Alter von 17 bis 77 Jahren ($M = 30,9$, $SD = 11,4$) teil. Unter den Teilnehmenden waren 161 Frauen (67,6%) und 77 Männer (32,4%). Unterschiede zeigten sich hinsichtlich der Häufigkeit von Depressionen: sexsüchtige Personen berichteten signifikant häufiger hiervon. Weiterhin zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Häufigkeit der Anwendung sexueller Gewalt. Sexsüchtige Personen berichteten jedoch häufiger von sexuellen Gewaltfantasien. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Sexsüchtige nicht nur einen deutlich erhöhten Leidensdruck erleben, welcher unter anderem durch komorbide Depressionen ausgelöst wird, sondern möglicherweise auch eine Risikogruppe darstellen, die vermehrt über sexuelle Gewalt fantasiert.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden in die weiterführenden Arbeiten der Sex@Brain-Study einbezogen. Zudem werden Personen, die ihre Einwilligung zur Kontaktaufnahme gegeben haben, zur Stichprobengenerierung der Sex@Brain-Study gewonnen. Es ist geplant eine umfangreiche klinische Erhebung mit standardisierten Fragebögen, die Durchführung einer neuropsychologischen Testbatterie und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) durchzuführen. Ziel ist es Sexsucht mit Hilfe bewährter Verfahren der Suchtforschung mit weiteren substanzungebundenen Süchten zu vergleichen.

■ Projektleitung: Hartmann, Uwe (Prof. Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Psych.); Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Hillemacher, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: European Society for Sexual Medicine

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Neurobiologische Grundlagen von Pädophilie und sexuellen Missbrauchsverhalten gegen Kinder (NeMUP-Nord)

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Beier, Klaus (Prof. Dr. med. Dr.phil.), Charité Universitätsmedizin Berlin; Walter, Martin (PD Dr. med.), Leibniz-Institut für Neurobiologie Magdeburg; Schiffer, Boris (Dr. rer. nat. Dipl.-Psych.), LVR-Klinikum Essen; Ponseti, Jorge (PD Dr. phil. Dipl.-Psych.), Universitätsklinikum Schleswig Holstein; Walter, Henrik (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Charité Universitätsmedizin Berlin; Förderung: BMBF

Präventionsprojekt zur Verhinderung sexuellen Kindesmissbrauchs im Dunkelfeld (Präventionsprojekt Dunkelfeld, PPD)

■ Projektleitung: Hartmann, Uwe (Prof. Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Psych.); Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Präventionsnetzwerk „Dunkelfeld“ mit 9 weiteren Standorten; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration; Volkswagen Stiftung

Model Driven Computation of Treatments for Infertility Related Endocrinological Diseases (PAEON): Entwicklung mathematischer Modelle des normalen und gestörten weiblichen Zyklus zur klinischen Anwendung bei Kinderwunschbehandlungen

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Tronci, Enrico, Università 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.), LVR-Klinikum Essen; 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

Prävention und Behandlung dysregulierter Sexualität

■ Projektleitung: Hartmann, Uwe (Prof. Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Psych.); Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration

Sex Addiction in men: Clinical characterization and alterations of brain structure and function (sex@ brain)

■ Projektleitung: Hartmann, Uwe (Prof. Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Psych.); Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Hillemacher, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: European Society for Sexual Medicine

Sexualität in der Partnerschaft: Was beeinflusst die Partnerschaftszufriedenheit in langjährigen Partnerschaften mit (a) leidenschaftlicher und (b) abgekühlter Sexualität. Eine empirische Vergleichsstudie

■ Projektleitung: Hartmann, Uwe (Prof. Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Psych.)

Originalpublikationen

Jung S, Prose M, Kahl KG, Krüger TH, Wollmer MA The New Hamburg-Hannover Agitation Scale in Clinical Samples: Manifestation and Differences of Agitation in Depression, Anxiety, and Borderline Personality Disorder. *Psychopathology* 2016;49(6):420-428

Kahl KG, Herrmann J, Stubbs B, Krüger TH, Cordes J, Deuschle M, Schweiger U, Hüper K, Helm S, Birkenstock A, Hartung D Pericardial adipose tissue and the metabolic syndrome is increased in patients with chronic major depressive disorder compared to acute depression and controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;72:30-35

Kargel C, Massau C, Weiss S, Walter M, Borchardt V, Krueger TH, Tenbergen G, Kneer J, Wittfoth M, Pohl A, Gerwinn H, Ponseti J, Amelung T, Beier KM, Mohnke S, Walter H, Schiffer B Evidence for superior neurobiological and behavioral inhibitory control abilities in non-offending as compared to offending pedophiles. *Hum Brain Mapp* 2017;38(2):1092-1104

Kruger TH, Grob C, de Boer C, Peschel T, Hartmann U, Tenbergen G, Schedlowski M Placebo and Nocebo Effects in Sexual Medicine: An Experimental Approach. *J Sex Marital Ther* 2016;42(8):721-739

Kruger THC & Hartmann U. Comorbid Persistent Genital Arousal Disorder and Premature Ejaculation: Killing Two Birds with One Stone. *J Sex Marital Therapy* 2016 Jan 2;42(1):1-3.

Kruger THC, Magid M, Wollmer MA. Can Botulinum Toxin Help Patients with Borderline Personality Disorder? *American Journal of Psychiatry*, 2016, 173(9): 940–941.

Reichenberg JS, Hauptman AJ, Robertson HT, Finzi E, Kruger TH, Wollmer MA, Magid M. Botulinum Toxin for Depression: Does patient appearance matter?? *J Am Acad Dermatol.* 2016 Jan; 74(1):171-173

Schmidt K, Forkmann K, Sinke C, Gratz M, Bitz A, Bingle U The differential effect of trigeminal vs. peripheral pain stimulation on visual processing and memory encoding is influenced by pain-related fear. *Neuroimage* 2016;134:386-395

Sinke C, Forkmann K, Schmidt K, Wiech K, Bingle U Expectations impact short-term memory through changes in connectivity between attention- and task-related brain regions. *Cortex* 2016;78:1-14

Sinke C, Schmidt K, Forkmann K, Bingle U Expectation influences the interruptive function of pain: Behavioural and neural findings. *Eur J Pain* 2017;21(2):343-356

Szycik GR, Mohammadi B, Hake M, Kneer J, Samii A, Münte TF, Te Wildt BT Excessive users of violent video games do not show emotional desensitization: an fMRI study. *Brain Imaging Behav* 2016;DOI: 10.1007/s11682-016-9549-y

Übersichtsarbeiten

Buchbeiträge, Monografien

Ehrig R, Dierkes T, Schäfer S, Röblitz S, Tronci E, Mancinini T, Salvo I, Alimghuzin V, Mari F, Melatti I, Massini A, Kruger THC, Egli M, Illes F, Leeners B An integrative approach for model driven computation of treatments in reproductive medicine. In: *Mondaini RP*

[Hrsg.]: Biomat 2015: proceedings of the International Symposium on Mathematical and Computational Biology. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd, 2016. S. 67-88

Kneer J, Walter H, Beier KM, Schiffer B, Ponsetti J, Walter M, Krüger T Tatenlos tätig - das Gehirn im Ruhezustand. In: Müller JL, Briken P, Rösler M, Fromberger P, Jordan K [Hrsg.]: EFPPP Jahrbuch 2016: Empirische Forschung in der forensischen Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie. 1. Auflage, neue Ausgabe Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2016. S. 9-17 (EFPPP Jahrbuch)

Ristow I, Walter H, Beier KM, Krüger T, Schiffer B, Ponsetti J, Walter M Pädophilie und sexueller Kindesmissbrauch - Neurobiologische Korrelate einer außergewöhnlichen Neigung. In: Müller JL, Briken P, Rösler M, Fromberger P, Jordan K [Hrsg.]: EFPPP Jahrbuch 2016: Empirische Forschung in der forensischen Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie. 1. Auflage, neue Ausgabe Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2016. S. 1-8 (EFPPP Jahrbuch)

Abstracts

2016 wurden 7 Abstracts publiziert.

Promotionen

Jung, Stefanie (Dr. rer. biol. hum.): Anwendung von Botulinumtoxin A in der Behandlung von affektiven Störungen - Entwurf und Validierung eines Messinstruments zur Erfassung von Agitation als störungsübergreifendes Symptom und als Prädiktionsinstrument.

von Johnn-Adler, Janina (Dr. rer. biol. hum.): Eine Pilotstudie zur Untersuchung einer manualisierten Paarsexualtherapie zur Behandlung sexueller Appetenzstörungen der Frau.

Diplome

Engel, Jannis: Prevention Projects Dunkelfeld Hannover and Regensburg: Reduction of risk factors for pedophilic sexual offending.

Bachelor

Kessler, Andrea Melanie (B.Sc.): Wenn Lust belastet: Zusammenhänge zwischen Sexsucht, Depression und sexueller Gewalt.

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.): Fachgutachter für internationale wissenschaftliche Zeitschriften.

Philippsohn, Susanne (Dr. med.): Fachgutachter für internationale wissenschaftliche Zeitschriften.

Sinke, Christopher (Dr. rer. nat.): Fachgutachter für internationale wissenschaftliche Zeitschriften.

Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie

■ Direktor: Prof. Dr. Martina de Zwaan

Tel.: 0511/532-6570 • E-Mail: dezwaan.martina@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/psychosomatik.html

■ Keywords: Essstörungen Adipositas Psychoonkologie Transplantationsmedizin substanzungebundene Süchte Lebensqualität

Forschungsprofil

Zu den Forschungsschwerpunkten der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie zählen Essstörungen und Adipositas, Psychoonkologie, Psychosoziale Aspekte in der Transplantationsmedizin und substanzungebundene Abhängigkeitserkrankungen.

Essstörungen und Adipositas

Die Abteilung ist Mitglied im Kompetenznetz Adipositas (KNA) und hat in diesem Rahmen bereits mehrere drittmittelgeförderte Projekte durchgeführt. 2016 konnte eine vom BMBF geförderte Studie zur Entwicklung und Validierung eines sogenannten Patient Related Outcome (PRO) Instrumentes zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten vor und nach Adipositaschirurgie abgeschlossen werden. Angesichts steigender Operationszahlen besteht ein hoher Evaluationsbedarf für bariatrische Operationen, der über das Erheben biologischer und physischer Maße hinausgeht und unbedingt auch die subjektive Sichtweise der betroffenen Patienten inkludiert. Der erkrankungs- bzw. interventionsspezifische Fragebogen eignet sich als patientenorientierter Endpunkt zur Verlaufsmessung und zur Beurteilung des Behandlungserfolgs der chirurgischen Adipositasbehandlung und ist ein wichtiger Beitrag zur Verbesserung der Versorgung von Adipositaschirurgie-Patienten.

In einem weiteren, gleichfalls vom BMBF geförderten, Projekt wurde die Interaktion zwischen kognitiven Funktionen, körperlicher Alltagsaktivität und Adipositas untersucht. Aktuell laufen vom Institut DANONE Ernährung für Gesundheit e.V. geförderte Studien, die der Frage nachgehen, ob es sich bei Adipositas phänomenologisch um eine Suchterkrankung handelt und wie groß der Anteil derjenigen Patienten ist, die nach Adipositaschirurgie eine Verlagerung ihres vormals nahrungsmittelbezogenen Suchtverhaltens auf nicht-nahrungsbezogene Süchte berichtet. Alle Projekte erfolgen in enger Zusammenarbeit mit den Adipositaszentren der Region.

Psychosomatik in der Onkologie und Transplantationsmedizin

Im Bereich der Psychoonkologie richten sich die Forschungsschwerpunkte auf die Analyse der psychischen Belastungen sowohl für die Patienten als auch für die Angehörigen. In einer aktuellen Studie in Kooperation mit der Strahlenklinik der MHH werden Belastungen in Bezug auf das Körperbild und Progredienzangst sowie das Dyadische Coping bei Patienten mit Prostata- und Kehlkopfkrebs und ihren Partnern untersucht. Darüber hinaus ist in Kooperation mit dem Klinikum Wolfsburg in einer weiteren Studie die subjektiv empfundene Angst bei Patienten in der onkologischen Viszeralchirurgie Forschungsgegenstand.

Im Bereich der Transplantationsmedizin sind verschiedene Aspekte der Adhärenz an die immunsuppressive Medikation sowie psychosoziale Prädiktoren für den Verlauf nach Transplantation von Interesse. 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 werden hinsichtlich des Einflusses auf die Adhärenz gemessen.

Im Rahmen des Innovationsfondsprojektes „Nieren Tx 360°“ soll die Adhärenz wiederholt und standardisiert

bei allen Patienten nach Transplantation erfasst und bei Bedarf eine entsprechende Behandlung angeboten werden. Mittels strukturierter Interviews (TERS) sollen zudem psychosoziale Aspekte erhoben und deren prädiktiver Wert für das Überleben nach der Transplantation untersucht werden. Ein entsprechendes Projekt führen wir schon seit 2 Jahren bei Patienten vor Lungentransplantation durch.

Substanzungebundene Abhängigkeitserkrankungen

Der Forschungsschwerpunkt substanzungebundene Abhängigkeitserkrankungen beschäftigt sich vor allem mit den Themen Kaufsucht, Internetsucht und Sportsucht. Aktuelle Projekte zum Thema Kaufsucht erforschen Inhibitions- und Wahrnehmungsprozesse in Bezug auf kaufspezifische, belohnungsassoziierte Reize. Methodisch werden verschiedene experimentelle neuropsychologische Paradigmen genutzt, die in der Forschung zu substanzgebundenen Süchten (z.B. Alkoholabhängigkeit) und anderen potentiellen nicht-stoffgebunden Süchten (z. B. spezifische Formen der Internetsucht) bereits erfolgreich angewendet wurden.

Im Bereich Internetsucht besteht eine überregionale wissenschaftliche Kooperation mit anderen Forschungszentren in Deutschland und eine aktive Mitwirkung in verschiedenen Expertengremien. Beispielsweise ist Frau Prof. Astrid Müller, leitende Psychologin der Abteilung, Mitglied der Arbeitsgruppe „Prävention von Internetbezogenen Störungen“, die 2016 Empfehlungen für den Drogen- und Suchtrat der Bundesregierung erarbeitet hat.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Adhärenz mit immunsuppressiver Medikation (IS) nach Nierentransplantation (NTx)

Aufgrund des demographischen Wandels nimmt die Prävalenz der Niereninsuffizienz in der Bevölkerung zu und führt zu erhöhter Inanspruchnahme von Hämodialyse und Transplantation. Nach der Transplantation kommt es zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität. Trotz der immensen Entlastung, die Patienten nach der langen Wartezeit und dem Gelingen einer Nierentransplantation erleben, ist ihre Adhärenz nicht optimal, sowohl i.S. eines Weglassens der Medikamente, als auch einer selbständigen Modifizierung.

Unter den Transplantationspatienten ist die Nicht-Adhärenz bei Patienten nach NTx am häufigsten. Pro Jahr sind 35,6% der nierentransplantierten Patienten nicht adhärenz mit der immunsuppressiven Therapie. Die Nicht-Adhärenz ist mit einem um 60% erhöhten Risiko des Transplantatversagens assoziiert. Nicht-Adhärenz beginnt bereits frühzeitig nach der Transplantation, nimmt mit der Zeit zu und ist bei jüngeren Patienten häufiger. Nicht-Adhärenz mit IS nach NTx ist also ein weit verbreitetes, aber bisher kaum behandeltes Problem, das prinzipiell zu vermeiden wäre. Die Ursachen können komplexe Medikationsregimes, Nebenwirkungen, geringes oder verlorenes Wissen über die Medikamente, Einsetzen einer nachlässigen Haltung nach ersten erfolgreichen Jahren der Transplantation und schließlich depressive Symptome sein. Hinzu kommt, dass die subjektiv wahrgenommene Wirksamkeit im Erleben der Patienten geringfügig ist, es aber auf Grund des spürbaren Spektrums an Nebenwirkungen zu einer negativen Beeinflussung des physischen und psychischen Wohlbefindens kommen kann. Die Patienten befinden sich in einer Situation, in der immer wieder, und für sie spürbar, ein Gleichgewicht zwischen gewünschter „Hauptwirkung“ und unerwünschten „Nebenwirkungen“ hergestellt werden muss. Solange es nicht zu einer Abstoßungsreaktion kommt, wird die diesbezügliche Bedrohung nicht wahrgenommen. Eine gute Transplantatfunktion kann daher zu einem sorgloseren Umgang und auch zu Zweifeln, ob die Medikation „noch notwendig sei“, führen. Im Folgenden werden die Ergebnisse eigener Studien zur Adhärenz bei Patienten nach TNx vorgestellt.

1. Arzteinschätzung der Adhärenz mit IS bei Patienten nach NTx

Aus anderen Bereichen der Medizin ist bekannt, dass Ärzte dazu neigen, die nicht-Adhärenz ihrer Patienten zu unterschätzen. Über Korrelate der Arzteinschätzung bei nierentransplantierten Patienten ist wenig bekannt. Wir haben daher die Häufigkeit der Einschätzung von Nicht-Adhärenz durch Ärzte am Transplantationszentrum MHH erfasst. Zudem wurden Korrelationen zwischen Arzt-Einschätzung und anderen Adhärenzmaßen (Selbsteinschätzung, Talspiegel der

IS, Abstoßungstherapie) und Korrelate der Arzteinschätzung mit soziodemographischen Patienten-Merkmalen, medizinischen Patientendaten und psychologischen Patienten-Merkmalen bei 238 erwachsenen Patienten, die vor mehr als 1 Jahr transplantiert wurden, untersucht.

Die Ärzte am Transplantationszentrum der MHH schätzten 9,2% (n=22) der Patienten als nicht-adhärenz ein. In der Selbsteinschätzung gaben 37,4% (n=89) Adhärenzprobleme an, eine Abstoßungstherapie (als indirektes Maß der Adhärenz) lag bei 13,4% (n=32) der Patienten vor. Die Ärzte gaben nicht nur die niedrigste Einschätzung ab, es gab auch keine Übereinstimmung zwischen der Arzteinschätzung und den anderen Adhärenzmaßen.

Ärzte schätzten Frauen, Patienten mit höheren, subjektiv berichteten Depressions- und Angstwerten und geringerer sozialer Unterstützung und Patienten, deren Muttersprache nicht Deutsch ist, eher als nicht-adhärenz ein (Tabelle 1).

	Regression coefficient B	Standard error	Wald	df	p-value	Odds ratio	95% confidence interval	
Alter (Jahre)	-.011	.018	.345	1	.557	.989	.955	1.025
Geschlecht (weiblich)	1.156	.506	5.220	1	.022	3.178	1.179	8.569
Dauer Schulbesuch (≥ 12 J.)	.309	.683	.205	1	.651	1.362	.357	5.200
Muttersprache (nicht Deutsch)	1.191	.605	3.875	1	.049	3.290	1.005	10.767
Depression	1.410	.504	7.812	1	.005	4.096	1.524	11.009

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;79:364-371.

Tab. 1: Logistische Regressionsanalyse: Assoziationen mit der Arzteinschätzung der Adhärenz (abhängige Variable)

Zusammenfassend muss man diskutieren, ob Ärzte die Adhärenz ihrer Patienten korrekt einschätzen. Wie auch in anderen Bereichen der Medizin beschrieben, scheinen Ärzte die Nicht-Adhärenz zu unterschätzen. Zudem liegt möglicherweise ein unbewusster Bias bei der Einschätzung vor. Eine Schulung von Ärzten und Studierenden zur besseren Einschätzung von Adhärenz und zur Wahrnehmung unbewusster Vorurteile erscheint indiziert. Auch eine höhere Arztbindung am Transplantationszentrum und die Unterstützung der Ärzte durch eine Teameinschätzung (Pflege, Psychologen, etc.) könnten die Güte der Adhärenzeinschätzung verbessern.

Das hohe Maß an selbstberichteter Nicht-Adhärenz deutet darauf hin, dass es Unterstützungsangebote für Patienten geben sollte. Diese sollten sowohl Maßnahmen zur Verbesserung der Gesundheitskompetenz als auch psychologische Therapieangebote beinhalten.

2. Gesundheitskompetenz bei Patienten nach NTx

Die Adhärenz ist als eine spezifische Gesundheitskompetenz bei nierentransplantierten Patienten zu betrachten. Gesundheitskompetenz wird als wichtige Fähigkeit zur Erhaltung der Gesundheit erachtet und besteht aus kognitiven und sozialen Fähigkeiten. Neben der allgemeinen Gesundheitskompetenz sollten bei chronisch Kranken spezielle Gesundheitskompetenzen, wie die Adhärenz, trainiert werden.

In einer eigenen Untersuchung konnten wir feststellen, dass das Wissen über IS bei Patienten nach NTx erstaunlich gering war; 239 Patienten wurden gebeten, 8 multiple choice Fragen zu IS zu beantworten (Tabelle 2). Nur 17 Patienten (7.1%) konnten alle 8 Fragen korrekt beantworten; 190 (79.5%) Patienten beantworteten mehr als 50% der Fragen korrekt. Im Durchschnitt wurden 5,66 (SD 1,4) Fragen richtig beantwortet. Es fand sich ein negativer Zusammenhang

mit der Zeit seit der Transplantation, was dafür spricht, dass Informationsvermittlung wiederholt angeboten werden sollte. Frauen hatten signifikant bessere Resultate. Patienten, die nach der NTx einen Rehabilitationsaufenthalt in Anspruch genommen haben, hatten hingegen kein besseres Ergebnis. Auch Ärzte und Pflegepersonen sollten über neueste Erkenntnisse regelmäßig informiert werden, um diese korrekt an die Patienten weitergeben zu können.

Frage	% der Patienten, die diese Antwort gewählt haben
1) Welche der folgenden Nahrungsmittel können ihre Medikamentenspiegel beeinflussen? <ul style="list-style-type: none"> ➤ Kiwi ➤ Grapefruit ➤ Schokolade ➤ Kaffee ➤ Granatapfel ➤ Johanniskraut-Tee ➤ Banane ➤ Pfefferminztee 	<ul style="list-style-type: none"> 6,2% 83% 5,8% 5,8% 12% 36,9% 10,4% 1,7%
2) Wann werden die Medikamentenspiegel bestimmt? <ul style="list-style-type: none"> ➤ vor der Tabletteneinnahme ➤ während der Tabletteneinnahme ➤ nach der Tabletteneinnahme ➤ unabhängig von der Tabletteneinnahme 	<ul style="list-style-type: none"> 88% 0,8% 8,3% 5%
3) Wann sollten die Immunsuppressiva eingenommen werden? <ul style="list-style-type: none"> ➤ 1-2 Stunden vor dem Essen ➤ direkt vor dem Essen ➤ zum Essen ➤ 1-2 Stunden nach dem Essen ➤ mehr als 2 Stunden nach dem Essen 	<ul style="list-style-type: none"> 29% 18,7% 21,6% 33,6% 7,1%
4) Was sollten Sie machen, wenn Sie die Einnahme des Immunsuppressivums vergessen haben? <ul style="list-style-type: none"> ➤ ganz weglassen ➤ schnell noch einnehmen ➤ vorsichtshalber die doppelte Dosis einnehmen ➤ erst Medikamentenspiegel bestimmen lassen und dann entscheiden 	<ul style="list-style-type: none"> 88,4% 89,6% 1,2% 12,0%
5) Was sollten Sie machen, wenn es nach der Einnahme des Immunsuppressivums im Tagesverlauf zu Durchfällen oder Erbrechen kommt? <ul style="list-style-type: none"> ➤ Tabletteneinnahme weiter wie bisher ➤ sofort eine zusätzliche Dosis einnehmen ➤ vorsichtshalber bei der nächsten Einnahme die doppelte Dosis einnehmen ➤ erst Medikamentenspiegel bestimmen lassen und dann entscheiden 	<ul style="list-style-type: none"> 65,5% 3,7% 0,8% 38,2%
6) Bei Durchfall kann der Cyclosporin- oder Tacrolimuspiegel deutlich verändert sein. <ul style="list-style-type: none"> ➤ richtig ➤ falsch 	<ul style="list-style-type: none"> 80,9% 19,1%
7) Bei Reisen gehören die Medikamente wegen der besseren Kühlung in den Koffer. <ul style="list-style-type: none"> ➤ richtig ➤ falsch 	<ul style="list-style-type: none"> 19,1% 80,9%
8) E in Wechsel zwischen verschiedenen Herstellern von Cyclosporin oder Tacrolimus ist problemlos möglich <ul style="list-style-type: none"> ➤ richtig ➤ falsch 	<ul style="list-style-type: none"> 39,8% 60,2%

Bertram A, Pabst S, Zimmermann T, Schiffer M, de Zwaan M. How can you be adherent if you don't know how? Transpl Int 2016; 29: 830-832.

Tab. 2: Wissenstest über Immunsuppressiva (richtige Antworten sind grau unterlegt)

3. Therapieprogramm zur Verbesserung der Adhärenz bei Patienten nach NTx

Aufgrund der Komplikationen (Organverlust, Re-Dialyse) stellt die Nicht-Adhärenz mit IS einen bedeutenden Kostenfaktor für die Versorgung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung dar. Interventionen, die die Adhärenz optimieren, haben ein immenses Verbesserungspotenzial in Bezug auf das individuelle Therapie-Ergebnis der Betroffenen, aber auch in Bezug auf gesundheitsökonomische Optimierung der Versorgung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung.

Im „SMAART-Active“ Projekt werden wir daher in einer offenen Pilotstudie die Akzeptanz eines neuen Therapieprogramms zur Verbesserung der Adhärenz bei Patienten nach NTx prüfen. Das SMAART-Active-Projekt ist in Kooperation zwischen der Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen (Förderung durch das Kuratorium für Hemodialyse [KFH] an Fr. Dr. Bertram) und der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie entstanden. Ziel dieses Projekts ist die Entwicklung eines Programms, das im Rahmen mehrerer Therapiesitzungen die Adhärenz und die Lebensqualität nach Nierentransplantation verbessert. Es wurde bereits eine „tool box“ mit psychologischen Interventionen entwickelt, die viele unterschiedliche Bereiche betreffen: Wissen und subjektive Überzeugungen bezüglich der immunsuppressiven Medikation, Umgang mit Nebenwirkungen, Akzeptanz des Transplantats, Reduktion existentieller Ängste, Aufbau sozialer Unterstützung, Verbesserung depressiver Symptome oder Verbesserung des Kontakts mit den somatischen Behandlern, um nur einige zu nennen. Vorgesehen sind insgesamt 8 Therapiesitzungen in einem Zeitraum von 3 Monaten bei 16 Patienten. Dieses Programm soll auch im Rahmen des Innovationsfondsprojekts „Nierentransplantation NTx 360°“ eingesetzt werden. Perspektivisch soll darauf basierend eine multizentrische, randomisiert-kontrollierte Studie bei Patienten nach Nierentransplantation durchgeführt werden.



Abb. 1: Logo

Literatur

- Bertram A, Pabst S, Zimmermann T, Schiffer M, de Zwaan M. How can you be adherent if you don't know how? *Transpl Int* 2016; 29: 830-832.
- Bunzel B, Laedarach-Hofmann K. Solid organ transplantation: are there predictors for posttransplant noncompliance? A literature overview. *Transplantation* 2000; 15: 711-716.
- Chilcot J, Spencer BW, Maple H, Mamode N., Depression and kidney transplantation. *Transplantation* 2014; 97: 717-721.
- Denhaerynck K, et al., Clinical consequences of non adherence to immunosuppressive medication in kidney transplant patients. *Transpl Int* 2009; 22: 441-446.
- Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation* 2007; 15: 858-873.
- Molnar-Varga M, et al. Health-related quality of life and clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 444-452.
- 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: 364-371.
- Pinsky BW, et al., Transplant outcomes and economic costs associated with patient noncompliance to immunosuppression. *Am J Transplant* 2009; 9: 2597-2606.
- Prendergast MB, Gaston RS. Optimizing medication adherence: an ongoing opportunity to improve outcomes after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1305-1311.

Schäfer-Keller P, Garzoni D, Dickenmann M, De Geest S. Medikamentöse Nicht-Adhärenz - Prädiktive Faktoren und Diagnostik. Therap Umschau 2010; 67: 283-288.

Schmid-Mohler G, et al. Non-adherence to immunosuppressive medication in renal transplant recipients within the scope of the Integrative Model of Behavioral Prediction: a cross-sectional study. Clin Transplant 2010; 24: 213-222.

Sellares J, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. Am J Transplant 2012; 12: 388-399.

Viswanathan M, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. Ann Intern Med 2012; 157: 785-795.

■ Projektleitung: de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie; Kooperationspartner: Schiffer, Mario (Prof. Dr. med.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen Bertram, Anna (Dr. med.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen; Förderung: Klinisches StrucMed Programm Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

„Addiction Transfer“ nach Adipositaschirurgie

■ Projektleitung: Müller, Astrid (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Leukefeld, Crispin (Doktorand), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Wilhelm, Julia (PD Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Köhler, Hinrich (Dr. med.), Chirurgische Klinik, Herzogin-Elisabeth-Hospital Braunschweig; Mall, Julian (Prof. Dr. med.), KRH Klinikum Nordstadt; Förderung: Institut DANONE Ernährung für Gesundheit e.V.

Food Addiction und Eating Addiction

■ Projektleitung: Albayrak, Özgür (Dr. med.), de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Förderung: Institut DANONE Ernährung für Gesundheit e.V.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei bariatrischer Chirurgie

■ Projektleitung: Müller, Astrid (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Osterhues, Alexandra (Doktorandin Klinisches StrucMed), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Mall, Julian (Prof. Dr. med.), KRH Klinikum Nordstadt; Förderung: Klinisches StrucMed Programm, Else-Kröner-Fresenius Stiftung

Prävalenz und Ausprägungsgrad einer Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose

■ Projektleitung: de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Ebel, Leonie (Doktorandin Klinisches StrucMed), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Förderung: Klinisches StrucMed Programm, Else-Kröner-Fresenius Stiftung

Emotionales Familienklima und Adhärenz nach Nierentransplantation

■ Projektleitung: Zimmermann, Tanja (Prof. Dr. rer. nat.), Weusthoff, Sarah (Dr. rer. nat.), Franke, Laura (Doktorandin KlinStrucMed IFB-Tx), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Förderung: Klinisches StrucMed Programm, IFB-Tx

Überarbeitung der S3-Leitlinie Essstörungen: Nicht näher bezeichnete Essstörungen

■ Projektleitung: Müller, Astrid (Prof. Dr. med. Dr. phil.), de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.); Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie; Kooperationspartner: Hartmann-Firnkorn, Andrea (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Osnabrück; Herpertz, Stephan (Prof. Dr. med.), LWL Universitätsklinikum Bochum; Förderung: Christina Barz-Stiftung

Ambulante internet-basierte angeleitete Selbsthilfe versus ambulante Einzeltherapie in der Behandlung übergewichtiger und adipöser Patientinnen und Patienten mit Binge-Eating-Störung (INTERBED)

■ Projektleitung: de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Hilbert,

Anja (Prof. Dr. rer. nat.), Universitätsklinik Leipzig; Kooperationspartner: Universitäten Tübingen, Heidelberg, Freiburg, Fribourg/CH, Erlangen-Nürnberg, Bochum, Leipzig, Hannover

Entwicklung und Validierung eines Lebensqualitätsfragebogens für Patienten vor und nach Adipositaschirurgie

■ Projektleitung: de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Selle, Janine (M. Sc. Psych.), Müller, Astrid (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Meyer, Thorsten (Prof. Dr. phil.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, MHH; Crosby, Ross D. (Prof.), Neuropsychiatric Research Institut, University of North Dakota, USA; Mall, Julian (Prof. Dr. med.), KRH Klinikum Nordstadt

Inhibitionsfähigkeit und Belohnungsabhängigkeit bei Kaufsucht

■ Projektleitung: Müller, Astrid (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Vogel, Birte, StrucMed Doktorandin, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Brand, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Duisburg-Essen; Löber, Sabine (Prof. Dr. sc. hum.), Universität Bamberg

Individuelle und dyadische Belastungen bei Paaren mit Prostata, Kehlkopf- und Brustkrebs

■ Projektleitung: Zimmermann, Tanja (Prof. Dr. rer. nat.); Doktorandinnen: Rauch, Sophie-Luise, Horschke, Sophia, Muldbücker, Pia, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Kooperationspartner: Christiansen, H. (Prof. Dr. med.), Steinmann, Diana (PD. Dr. Dr.), Klinik für Strahlentherapie, MHH

Exekutivfunktionen und körperliche Aktivität bei Adipositas

■ Projektleitung: Müller, Astrid (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Bartsch, Merle (M. Sc. Psych.), Langenberg, Svenja, StrucMed Doktorandin, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Marschollek, Michael (Prof. Dr. med. Dr. ing.), Schulze, Mareike, Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik, MHH; Köhler, Hinrich (Dr. med.), Chirurgische Klinik, Herzogin-Elisabeth-Hospital Braunschweig

Originalpublikationen

Archonti C, de Zwaan M. Schematherapie bei Essstörungen - Ein integrativer Ansatz zur Verbesserung des Therapieoutcomes. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2016;66(7):275-279

Bartsch M, Langenberg S, Gruner-Labitzke K, Schulze M, Köhler H, Crosby RD, Marschollek M, de Zwaan M, Müller A. Physical Activity, Decision-Making Abilities, and Eating Disturbances in Pre- and Postbariatric Surgery Patients. *Obes Surg* 2016;26(12):2913-2922

Berg L, Meyer S, Ipaktchi R, Vogt PM, Müller A, de Zwaan M. Psychosoziale Belastungen zu verschiedenen Zeitpunkten nach Brandverletzung. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2016;DOI: 10.1055/s-0042-111006

Claes L, Müller A, Luyckx K. Compulsive buying and hoarding as identity substitutes: The role of materialistic value endorsement and depression. *Compr Psychiatry* 2016;68:65-71

Egger N, Wild B, Zipfel S, Junne F, Konnopka A, Schmidt U, de Zwaan M, Herpertz S, Zeeck A, Lowe B, von Wietersheim J, Tagay S, Burgmer M, Dinkel A, Herzog W, König HH. Cost-effectiveness of focal psychodynamic therapy and enhanced cognitive-behavioral therapy in out-patients with anorexia nervosa. *Psychol Med* 2016;46(16):3291-3301

Föcker M, Stalder T, Kirschbaum C, Albrecht M, Adams F, de Zwaan M, Hebebrand J, Peters T, Alabayrak Ö. Hair Cortisol Con-

centrations in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa are Lower Compared to Healthy and Psychiatric Controls. *Eur Eat Disord Rev* 2016;24(6):531-535

Hartmann A, Zeeck A, Herzog W, Wild B, de Zwaan M, Herpertz S, Burgmer M, von Wietersheim J, Tagay S, Dinkel A, Löwe B, Resmark G, Orlinsky D, Zipfel S. The Intersession Process in Psychotherapy for Anorexia Nervosa: Characteristics and Relation to Outcome. *J Clin Psychol* 2016;72(9):861-879

Herrmann-Lingen C, Beutel ME, Bosbach A, Deter HC, Fritzsche K, Hellmich M, Jordan J, Jünger J, Ladwig KH, Michal M, Petrowski K, Pieske B, Ronel J, Söllner W, Stöhr A, Weber C, de Zwaan M, Albus C, SPIRR-CAD Study Group. A Stepwise Psychotherapy Intervention for Reducing Risk in Coronary Artery Disease (SPIRR-CAD): Results of an Observer-Blinded, Multicenter, Randomized Trial in Depressed Patients With Coronary Artery Disease. *Psychosom Med* 2016;78(6):704-715

Hinney A, Kesselmeier M, Jall S, Volckmar AL, Focker M, Antel J, GCAN, WTCCC3, Heid IM, Winkler TW, GIANT, Grant SF, EGG, Guo Y, Bergen AW, Kaye W, Berrettini W, Hakonarson H, Price Foundation Collaborative Group, Children's Hospital of Philadelphia/Price Foundation, Herpertz-Dahlmann B, de Zwaan M, Herzog W, Ehrlich S, Zipfel S, Egberts KM, Adan R, Brandys M, van Elburg A, Boraska Perica V, Franklin CS, Tschop MH, Zeggini E, Bulik CM,

- Collier D, Scherag A, Muller TD, Hebebrand J. Evidence for three genetic loci involved in both anorexia nervosa risk and variation of body mass index. *Mol Psychiatry* 2017;22(2):192-201
- Hübner C, Baldofski S, Crosby RD, Müller A, de Zwaan M, Hilbert A. Weight-related teasing and non-normative eating behaviors as predictors of weight loss maintenance. A longitudinal mediation analysis. *Appetite* 2016;102:25-31
- Hübner C, Schmidt R, Selle J, Köhler H, Müller A, de Zwaan M, Hilbert A. Comparing Self-Report Measures of Internalized Weight Stigma: The Weight Self-Stigma Questionnaire versus the Weight Bias Internalization Scale. *PLoS One* 2016;11(10):e0165566
- Junne F, Zipfel S, Wild B, Martus P, Giel K, Resmark G, Friederich HC, Teufel M, de Zwaan M, Dinkel A, Herpertz S, Burgmer M, Tagay S, Rothermund E, Zeeck A, Ziser K, Herzog W, Löwe B. The relationship of body image with symptoms of depression and anxiety in patients with anorexia nervosa during outpatient psychotherapy: Results of the ANTOP study. *Psychotherapy (Chic)* 2016;53(2):141-151
- Kesselmeier M, Pütter C, Volckmar AL, Baurecht H, Grallert H, Illig T, Ismail K, Ollikainen M, Silen Y, Keski-Rahkonen A, Bulik CM, Collier DA, Zeggini E, Hebebrand J, Scherag A, Hinney A, GCAN and WTCCC3. High-throughput DNA methylation analysis in anorexia nervosa confirms TNXB hypermethylation. *World J Biol Psychiatry* 2016;1-13
- Meule A, de Zwaan M, Müller A. Attentional and motor impulsivity interactively predict 'food addiction' in obese individuals. *Compr Psychiatry* 2017;72:83-87
- Meule A, Müller A, Gearhardt AN, Blechert J. German version of the Yale Food Addiction Scale 2.0: Prevalence and correlates of 'food addiction' in students and obese individuals. *Appetite* 2016;DOI: 10.1016/j.appet.2016.10.003
- Mooney MA, McWeeney SK, Faraone SV, Hinney A, Hebebrand J, IMAGE2 Consortium, German ADHD GWAS Group, Nigg JT, Wilmot B. Pathway analysis in attention deficit hyperactivity disorder: An ensemble approach. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2016;171(6):815-826
- Müller A, Claes L, Smits D, Brähler E, de Zwaan M. Prevalence and Correlates of Self-Harm in the German General Population. *PLoS One* 2016;11(6):e0157928
- Müller A, de Zwaan M, Mitchell JE, Zimmermann T. Pathological buying and partnership status. *Psychiatry Res* 2016;239:122-123
- Müller A, Smits D, Claes L, Jasper S, Berg L, Ipaktchi R, Vogt PM, de Zwaan M. Validation of the German version of the Perceived Stigmatization Questionnaire/Social Comfort Questionnaire in adult burn survivors. *Burns* 2016;42(4):790-796
- Nagl M, Hilbert A, de Zwaan M, Braehler E, Kersting A. The German Version of the Dutch Eating Behavior Questionnaire: Psychometric Properties, Measurement Invariance, and Population-Based Norms. *PLoS One* 2016;11(9):e0162510
- Rudolph A, Hellbardt M, Baldofski S, de Zwaan M, Hilbert A. Evaluation des einjährigen multimodalen Therapieprogramms DOC WEIGHT(R) 1.0 zur Gewichtsreduktion bei Patienten mit Adipositas Grad II und III. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2016;66(8):316-323
- Wild B, Friederich HC, Zipfel S, Resmark G, Giel K, Teufel M, Schellberg D, Löwe B, de Zwaan M, Zeeck A, Herpertz S, Burgmer M, von Wietersheim J, Tagay S, Dinkel A, Herzog W. Predictors of outcomes in outpatients with anorexia nervosa - Results from the ANTOP study. *Psychiatry Res* 2016;244:45-50
- Zander H, Claes L, Voth EM, de Zwaan M, Müller A. Impulsive Behaviors in Patients With Pathological Buying. *J Behav Addict* 2016;5(3):457-464
- Zeeck A, Hartmann A, Wild B, De Zwaan M, Herpertz S, Burgmer M, Von Wietersheim J, Resmark G, Friederich HC, Tagay S, Dinkel A, Loewe B, Teufel M, Orlinsky D, Herzog W, Zipfel S, Antop Study Group. How do patients with anorexia nervosa „process“ psychotherapy between sessions? A comparison of cognitive-behavioral and psychodynamic interventions. *Psychother Res* 2016;1-14
- Zientek F, Winter K, Müller A, Rullmann M, Luthardt J, Becker GA, Bresch A, Patt M, Sabri O, Hilbert A, Hesse S. Effortful control as a dimension of temperament is negatively associated with prefrontal serotonin transporter availability in obese and non-obese individuals. *Eur J Neurosci* 2016;44(7):2460-2466
- Zimmermann T, Pabst S, Bertram A, Schiffer M, de Zwaan M. Differences in emotional responses in living and deceased donor kidney transplant patients. *Clin Kidney J* 2016;9(3):503-509

Übersichtsarbeiten

Albayrak Ö, de Zwaan M. Alimentär bedingte Adipositas: eine Suchtkrankheit? *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(25):1835-1839

Brei C, Amann-Gassner U, de Zwaan M. Milch und Milchfrischprodukte. Teil 3: Konsum von Milchfrischprodukten und Diabetes mellitus. *Ernaehr Umsch* 2016;63(9):M536-M541

Holthausen-Markou Sophia, Schippert Cordula. Unerfüllter Kinderwunsch aus gynäkologisch-psychosomatischer Perspektive. *Frauenheilkunde up2date* 2016;10(3):223-238

Klemann C, Wagner L, Stephan M, von Hörsten S. Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4's (DPP4) entanglement in the immune system. *Clin Exp Immunol* 2016;185(1):1-21

Stephan M. EMDR in der Psychotherapie: Einsatzmöglichkeiten, Wirksamkeit und Begrenzungen. *PSYCH up2date* 2016;10(4):327-334

Zimmermann T. Kommunikation in der Familie: Beratungskonzepte für die Pädiatrie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2016;164(7):565-573

Buchbeiträge, Monografien

Albayrak Ö. Essen und Psyche: Erfahrungen aus der Arbeit mit Jugendlichen. In: DrRainer Wild-Stiftung [Hrsg.]: *Jugend und Ernährung zwischen Fremd- und Selbstbestimmung*. 1. Auflage-Heidelberg: Dr. Rainer Wild-Stiftung, 2016. S. 53-67

de Zwaan M. Essstörungen: Diagnose und Psychopathologie. In: Archonti C, Roediger E, De Zwaan M [Hrsg.]: Schematherapie bei Essstörungen. 1. Auflage Weinheim Basel: Beltz Verlag, 2016. S. 22-42

de Zwaan M, Herpertz-Dahlmann B. Essstörungen (ICD-10 F50). In: Voderholzer U, Hohagen F [Hrsg.]: Therapie psychischer Erkrankungen: State of the Art 2016. 11. Auflage München: Urban & Fischer, Elsevier, 2016. S. 325-338

de Zwaan M, Zeeck A. Essstörungen und Adipositas. In: Herpertz S, Caspar F, Lieb K [Hrsg.]: Psychotherapie: Funktions- und störungsorientiertes Vorgehen. 1. Auflage München: Elsevier, 2017. S. 455-470

Müller A, de Zwaan M. Deutsche Fassung der Compulsive Buying Scale. In: Geue K, Strauß B, Brähler E [Hrsg.]: Diagnostische Verfahren in der Psychotherapie. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage Göttingen: Hogrefe, 2016. S. 99-101 (Diagnostik für Klinik und Praxis)

Müller A, de Zwaan M. Deutsche Fassung der Material Values Scale. In: Geue K, Strauß B, Brähler E [Hrsg.]: Diagnostische Verfahren in der Psychotherapie. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage Göttingen: Hogrefe, 2016. S. 326-328 (Diagnostik für Klinik und Praxis)

Müller A, de Zwaan M. Fragebogen zum zwanghaften Horten. In: Geue K, Strauß B, Brähler E [Hrsg.]: Diagnostische Verfahren in der Psychotherapie. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage Göttingen: Hogrefe, 2016. S. 188-191 (Diagnostik für Klinik und Praxis)

Herausgeberschaften

Archonti C, Roediger E, de Zwaan M [Hrsg.]: Schematherapie bei Essstörungen. 1. Auflage. Weinheim Basel: Beltz Verlag, 2016. 208 S.

Abstracts

2016 wurden 45 Abstracts publiziert.

Promotionen

Berger, Nikolas Alexander Arne (Dr. med.): Association of symptoms of attention-deficithyperactivity disorder with symptoms of excessive exercising in an adult general population sample.

Icken, Dina (Dr. med.): Caffeine intake is related to successful weight loss maintenance.

Langenberg, Svenja (Dr. med.): Körperliche Aktivität und neurokognitive Performanz bei präbariatrischen Patienten sind nicht assoziiert.

Pabst, Christian (Dr. med.): Lebensqualität und psychosoziale Belastungen bei Patientinnen und Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie.

Söchtig, Johanna (Dr. med.): Zusammenhang zwischen exzessivem Sportverhalten und anderen pathologischen Verhaltensweisen.

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; Geschäftsführer des Deutschen Kollegiums für Psychosomatische Medizin; Mitglied der DZL-BREATH Faculty, Mitglied der AG Psychosomatik/Psychologie der Deutschen Transplantations-Gesellschaft.

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.

Müller, Astrid (Prof. Dr. med. Dr. phil.): Associate Editor von Frontiers in Eating Behavior; Editorial Board-Mitglied von Journal of Behavioral Addictions; Wissenschaftlicher Beirat der Zeitschrift für Psychosomatik, Psychotherapie und medizinische Psychologie; Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Verhaltensmedizin und Verhaltensmodifikation; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Adipositasgesellschaft; Mitglied des wissenschaftlichen Arbeitskreises „Langeooger Psychotherapiewoche“ der Ärztekammer Niedersachsen.

Zimmermann, Tanja (Prof. Dr. rer. nat.): Mitglied der Sprechergruppe „Klinische Psychologie und Psychotherapie“ der Deutschen Gesellschaft für Psychologie.

Holthausen-Markou, Sophia (Dr. med): Beiratsmitglied Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe.

Stephan, Michael (Dr. med.): Vizevorsitzender der niedersächsischen DGPM (Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin).

Klinik für Augenheilkunde

■ Direktor: Prof. Dr. Carsten Framme

Tel.: 0511/532-3060 • E-Mail: augenklinik.sekretariat@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/augenklinik.html

- Keywords: Klinische Forschung, Retina, Imaging, Altersabhängige Makuladegeneration (AMD), Diabetische Retinopathie, Makulaödem, retinale Gefäßverschlüsse, Mikrochirurgie, Angiogenese, microRNA, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Zellkultur

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.

Ein Forschungsschwerpunkt liegt in dem neu aufgebauten grundlagenwissenschaftlichen Labor unter der Leitung von Herrn Dr. Heiko Fuchs. Mit zahlreichen modernsten und hochspezialisierten Methoden können Fragestellungen u.a. in Zellkulturen untersucht werden. Erste Zellkulturexperimente finden zu dem Thema „Inhibierung der Angiogenese und VEGF-Sekretion durch microRNAs“ statt.

Einen weiteren Schwerpunkt bilden die klinischen Studien unter der Leitung von Frau Dr. Amelie Pielen. 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, die Gynäkologie und die Neonatologie.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Prozessoptimierung des Patientenflows bei intravitrealen Injektionen (IVOM)

In einem von der Fa. Novartis gesponserten Projekt soll versucht werden, den Patientenflow bei der intravitrealen Injektionstherapie für verschiedene Makulaerkrankungen zu optimieren und schließlich digital zu begleiten. Durch eine hohe Standardisierung der Abläufe kann somit die Wartezeit zwischen den einzelnen Untersuchungs- und Therapieschritten reduziert, und die Patientenzufriedenheit sowie die Qualität der Behandlung erhöht werden. Dieses ist

enorm wichtig, da die Patienten in der Regel aufgrund des chronischen Charakters ihrer Erkrankung kontinuierlich immer wieder behandelt werden müssen. Die digitale Abbildung des Flows soll zukünftig helfen, die notwendigen Formalien wie Medikamentenbestellung, Rezeptausstellung, Arztbrieferstellung und Terminvergabe zu vereinfachen.

Das Projekt ist über 3 Jahre geplant und hat zur Zeit den ersten Meilenstein erreicht. Zu Beginn wurde eine Basisanalyse durch zwei unabhängige Messmethoden durchgeführt. Bei der ersten Methode handelt es sich um eine Messung von definierten Zeiträumen und Zeitpunkten an einem Kollektiv von 250 Patientenvorstellungen über mehrere Wochen anhand einer eigens entwickelten Software zur Visualisierung des ambulanten Patientenflows. Die zweite Methode beinhaltet eine zweitägige Beobachtung der zugrunde liegenden Abläufe bei den intravitrealen Injektionen inklusive Zeiterfassung und Erörterung der räumlichen, zeitlichen und strukturellen Optimierungsmöglichkeiten. Die letztere Methode wurde durch zwei Experten des Unternehmens Q_PERIOR durchgeführt. Dadurch konnte bereits erfolgreich objektiviert werden, welche Stufen des Patientenflows optimal oder suboptimal verlaufen und wo es auch im Sinne der Patientensicherheit Optimierungspotential gibt.

Im nun folgenden Schritt wird eine Prozessoptimierung umgesetzt. Anschließend findet eine zweite umfassende Analyse anhand der o.g. Methoden statt, um die angestrebte Verbesserung im Poliklinikablauf zu evaluieren. Für den optimierten Prozess wird dann eine begleitende Software zur Digitalisierung des Patientenflows programmiert.

■ Projektleitung: Framme, Carsten (Prof. Dr. med., MBA); Greb, Oliver; Hufendiek, Katerina (Dr. med.); Junker, Bernd (Dr. med.); Kooperationspartner: ZIMT, MHH, Q Perior; Förderung: Novartis

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

SUPER-Trial: SGLT2-inhibition with Empagliflozin reduces progression of diabetic retinopathy in patients with high risk of diabetic macular edema

■ Projektleitung: Pielen, Amelie (Dr. med.), Schindler, Christoph (Prof. Dr. med.), Framme, Carsten (Prof. Dr. med., MBA), May, Marcus (Dr. med.); Kooperationspartner: Schindler, Christoph (Prof. Dr. med.), Clinical Research Center (CRC) Hannover, Core Facility, May, Marcus (Dr. med.), CRC; Förderung: Sponsor nach AMG: MHH, Förderung: Böhlinger Ingelheim

CHROMA-Studie: A phase III, multicenter, randomized, double-masked, sham-controlled study to assess the efficacy and safety of lampalizumab administered intravitreally to patients with geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration

■ Projektleitung: Pielen, Amelie (Dr. med.), Junker, Bernd (Dr. med.), Framme, Carsten (Prof. Dr. med., MBA); Kooperationspartner: Schindler, Christoph (Prof. Dr. med.), Clinical Research Center (CRC) Hannover; Förderung: Roche

ARIES-Studie: Managing neovascular age-related macular degeneration (nAMD) over 2 years with a Treat and Extend (T&E) regimen of 2 mg intravitreal (IVT) aflibercept - a randomized, open-label, active-controlled, parallel-group phase IV/IIIb study (ARIES)

■ Projektleitung: Pielen, Amelie (Dr. med.), Junker, Bernd (Dr. med.), Framme, Carsten (Prof. Dr. med., MBA); Kooperationspartner: Schindler, Christoph (Prof. Dr. med.), Clinical Research Center (CRC) Hannover; Förderung: Bayer AG

COLUMBUS-Studie: EFFICACY AND SAFETY OF THE BIOSIMILAR RANIBIZUMAB FYB201 IN COMPARISON TO LUCENTIS IN PATIENTS WITH NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION (COLUMBUS-AMD)

■ Projektleitung: Pielen, Amelie (Dr. med.), Junker, Bernd (Dr. med.), Framme, Carsten (Prof. Dr. med., MBA); Kooperationspartner: Schindler, Christoph (Prof. Dr. med.), Clinical Research Center (CRC) Hannover; Förderung: bioeq

TREND-Studie: A 12-month, phase IIIb, randomized, visual acuity assessor-masked, multicenter study assessing the efficacy and safety of ranibizumab 0.5mg in treat and extend regimen compared to monthly regimen, in patients with neovascular age-related macular degeneration

■ Projektleitung: Pielen, Amelie (Dr. med.), Junker, Bernd (Dr. med.), Framme, Carsten (Prof. Dr. med., MBA); Kooperationspartner: Schindler, Christoph (Prof. Dr. med.), Clinical Research Center (CRC) Hannover; Förderung: Novartis Pharma GmbH

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. med.); 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: LKP: Pielen, Amelie (Dr. med.), Hufendiek, Karsten (Dr. med.); Kooperationspartner: Bohnhorst, Bettina (Prof. Dr. med.), Neonatologie, MHH; Förderung: Novartis

RAINBOW extension study: an extension study to evaluate the long term efficacy and safety of Ranibizumab compared with Laser therapy for the treatment of INfants BOrn prematurely With retinopathy of prematurity (ROP)

■ Projektleitung: LKP: Pielen, Amelie (Dr. med.), Hufendiek, Karsten (Dr. med.); Kooperationspartner: Bohnhorst, Bettina (Prof. Dr. med.), Neonatologie, MHH; Förderung: Novartis

DIVERSE-Studie: A 12-months, randomized, VA-assessor blinded, multicenter, controlled phase IV trial to investigate non-inferiority of two treatment algorithms (discretion of the investigator vs. pro re nata) of 0.5 mg ranibizumab in patients with visual impairment due to diabetic macula edema

■ Projektleitung: Pielen, Amelie (Dr. med.), Junker, Bernd (Dr. med.), Framme, Carsten (Prof. Dr. med., MBA); Kooperationspartner: Schindler, Christoph (Prof. Dr. med.), Clinical Research Center (CRC) Hannover; Förderung: Novartis Pharma GmbH

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. med.); Framme, Carsten (Prof. Dr. med., MBA); Pielen, Amelie (Dr. med.); 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. med., MBA); Greb, Oliver; Hufendiek, Katerina (Dr. med.); Junker, Bernd (Dr. med.); Kooperationspartner: ZIMT MHH; Q Perior; 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. med.), Klinik für Neurologie; Pielen, Amelie (Dr. med.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie, MHH; 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. med.), Klinik für Neurologie; Pielen, Amelie (Dr. med.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie, MHH; Förderung: Novartis Pharma GmbH

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. med.), Stangel, Martin (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie; Pielen, Amelie (Dr. med.); Kooperationspartner: Sühs, Kurt-Wolfram (Dr. med.), Stangel, Martin (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie, MHH; Förderung: BMBF

EIGER: A Phase 2, Open-Label Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamic Activity of Titrating-Dose Lonafarnib in Combination with Ritonavir in Patients Chronically Infected with Hepatitis Delta Virus (LOWR-4)

■ Projektleitung: Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr. med.), Innere Medizin, Hepatologie, MHH; Pielen, Amelie (Dr. med.); Kooperationspartner: Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr. med.), Innere Medizin, Hepatologie, MHH; Förderung: EIGER Biopharmaceuticals

CBYL719Z2102: A phase Ib dose-finding study of BYL719 plus everolimus and BYL719 plus everolimus plus exemestane in patients with advanced solid tumors, with dose-expansion cohorts in renal cell cancer (RCC), pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs), and advanced breast cancer (BC) patients

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Prof. Dr. med.), Innere Medizin, Hämatologie, MHH; Pielen, Amelie (Dr. med.); Kooperationspartner: Grünwald, Viktor (Prof. Dr. med.), Innere Medizin, Hämatologie, MHH; Förderung: Novartis

BGJ398X2101: A phase I, open-label, multi-center, dose escalation study of oral BGJ398, a pan FGF-R kinase inhibitor, in adult patients with advanced solid malignancies

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Prof. Dr. med.), Innere Medizin, Hämatologie, MHH; Pielen, Amelie (Dr. med.); Kooperationspartner: Grünwald, Viktor (Prof. Dr. med.), Innere Medizin, Hämatologie, MHH; Förderung: Novartis

CBGJ398X2101: A phase I, open-label, multi-center, dose escalation study of oral BGJ398, a pan FGF-R kinase inhibitor, in adult patients with advanced solid malignancies

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Prof. Dr. med.), Innere Medizin, Hämatologie, MHH; Pielen, Amelie (Dr. med.); Kooperationspartner: Grünwald, Viktor (Prof. Dr. med.), Innere Medizin, Hämatologie, MHH; Förderung: Novartis

VERTEX 108: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in combination with Ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, heterozygous for the F508del-CFTR Mutation, and a second allele with a CFTR Mutation predicted to have a residual function

■ Projektleitung: Ringshausen, Felix (Dr. med.), Pneumologie; Pielen, Amelie (Dr. med.); Kooperationspartner: Ringshausen, Felix (Dr. med.), Pneumologie, MHH, Tuemmler, Burkhard (Prof. Dr. med.), Pädiatrische Pneumologie; Förderung: Vertex Pharmaceuticals

VERTEX 105: A phase 3 study to evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in adult subjects with cystic fibrosis

■ Projektleitung: Tuemmler, Burkhard (Prof. Dr.), Pädiatrische Pneumologie, Junge, Sybille (Dr. med.), Pädiatrische Pneumologie; Pielen, Amelie (Dr. med.); Kooperationspartner: Tuemmler, Burkhard (Prof. Dr.), Pädiatrische Pneumologie,

Junge, Sybille (Dr. med.), Pädiatrische Pneumologie; Förderung: Vertex Pharmaceuticals

VERTEX 109: A phase 3 study to evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in young subjects with cystic fibrosis

■ Projektleitung: Tuemmler, Burkhard (Prof. Dr.), Pädiatrische Pneumologie, Junge, Sybille (Dr. med.), Pädiatrische Pneumologie; Pielen, Amelie (Dr.med.); Kooperationspartner: Junge, Sybille (Dr. med.), Pädiatrische Pneumologie, Tuemmler, Burkhard (Prof. Dr.), Pädiatrische Pneumologie; Förderung: Vertex Pharmaceuticals

MEDI2070: A Phase 2b Double-blind, Multi-dose, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI2070 in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease Who Have Failed or Are Intolerant to Anti-tumor Necrosis Factor-alpha Therapy

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr. med.), Gastroenterologie; Pielen, Amelie (Dr. med.); Kooperationspartner: Seidler, Ursula (Prof. Dr. med.), Gastroenterologie, MHH; Förderung: MedImmune Limited, subsidiary of AstraZeneca

ROP Register: Deutsches Frühgeborenenretinopathie-Register zur Erfassung und systematischen Auswertung der Krankheitsverläufe aller Kinder mit behandlungsbedürftiger ROP

■ Projektleitung: Pielen, Amelie (Dr. med.); Akman, Stella; Stahl, Andreas (PD Dr. med.), Universitäts-Augenklinik Freiburg; Kooperationspartner: Bohnhorst, Bettina (Prof. Dr.), Neonatologie, MHH; Stahl, Andreas (PD Dr. med.), Universitäts-Augenklinik Freiburg; Walz, Johanna, Universität Regensburg; Förderung: Retina.net, Retinologische Gesellschaft, Jackstädt Stiftung

Vergleich der optischen Makulapigmentdichte bei Glaukompatienten und gesunden Kontrollen

■ Projektleitung: Junker, Bernd (Dr. med.); Pielen, Amelie (Dr. med.); Framme, Carsten (Prof. Dr. med., MBA); Förderung: Niedersachsen Vorab

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. med.); Framme, Carsten (Prof. Dr. med., MBA); Förderung: Niedersachsen Vorab

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. med.), Figueiredo, Constanca (PD Dr.), Institut für Transfusionsmedizin; Kooperationspartner: Institut für Transfusionsmedizin; Förderung: Stiftung für Immuntherapie

Messung retinaler Schichtdicken in der Optischen Kohärenztomographie (OCT) und der Makulapigmentdichte bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS)

■ Projektleitung: Pul, Refik (Dr. med.), Neurologie, MHH und Neurologie Universitätsklinik Essen; Yildiz, Özlem (Dr. med.), Neurologie, MHH, Pielen, Amelie (Dr. med.), Brockmann, Dorothee (Dr. med.); Kooperationspartner: Pul, Refik (Dr. med.), Neurologie, MHH und Neurologie Universitätsklinik Essen; Yildiz, Özlem (Dr. med.), Neurologie, MHH; Förderung: Niedersachsen Vorab

Inhibierung der Angiogenese und VEGF-Sekretion durch mircoRNAs

■ Projektleitung: Fuchs, Heiko (Dr.)

Originalpublikationen

Abri Aghdam K, Reznicek L, Soltan Sanjari M, Framme C, Bajor A, Klingenstein A, Kernt M, Seidensticker F. Peripheral retinal non-perfusion and treatment response in branch retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol* 2016;9(6):858-862

Abri Aghdam K, Seidensticker F, Pielen A, Framme C, Junker B. The short-term effects of aflibercept on the size of choroidal neovascularization lesion in treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration as determined by spectral-domain optical coherence tomography. *Lasers Surg Med* 2016;48(7):668-677

Aghdam KA, Pielen A, Framme C, Junker B. Visual and anatomic outcomes after conversion to aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Eur J Ophthalmol* 2016;26(5):473-478

Bajor A, Luhr A, Brockmann D, Suerbaum S, Framme C, Sedlacek L. *Listeria monocytogenes* endophthalmitis - case report and review of risk factors and treatment outcomes. *BMC Infect Dis* 2016;16:332

Danzmann LM, Pielen A, Bajor A. Anti-VEGF Therapy for Retinal Vein Occlusion. *Int J Ophthalmic Res* 2016;2(1):110-116

Diem R, Molnar F, Beisse F, Gross N, Drüscher K, Heinrich SP, Joachimsen L, Rauer S, Pielen A, Sühs KW, Linker RA, Huchzermeyer C, Albrecht P, Hassenstein A, Aktas O, Guthoff T, Tonagel F, Kernstock C, Hartmann K, Kumpfel T, Hein K, van Oterendorp C, Grotejohann B, Ihorst G, Maurer J, Müller M, Volkmann M, Wildemann B, Platten M, Wick W, Heesen C, Schiefer U, Wolf S, Lagreze WA. Treatment of optic neuritis with erythropoietin (TONE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial-study protocol. *BMJ Open* 2016;6(3):e010956

Greb O, Abou Moulig W, Hufendiek K, Junker B, Framme C. Elektronische Visualisierung des ambulanten Patientenflusses in einer Universitäts-Augenklinik. *Ophthalmologie* 2016;DOI: 10.1007/s00347-016-0316-7

Hattenbach LO, Framme C, Junker B, Pielen A, Agostini H, Maier M. Intraoperative Echtzeit-OCT in der Makulachirurgie. *Ophthalmologie* 2016;113(8):656-662

Hoerauf H, Feltgen N, Weiss C, Paulus EM, Schmitz-Valckenberg S, Pielen A, Puri P, Berk H, Eter N, Wiedemann P, Lang GE, Rehak M, Wolf A, Bertelmann T, Hattenbach LO, COMRADE-C Study Group. Clinical Efficacy and Safety of Ranibizumab versus Dexamethasone for Central Retinal Vein Occlusion (COMRADE C): A European Label Study. *Am J Ophthalmol* 2016;169(258):267

Hufendiek K, Pielen A, Framme C. Injektionsstrategien bei der Anwendung intravitrealer VEGF-Inhibitoren: „Pro Re Nata versus Treat and Extend“. *Klin Monbl Augenheilkd* 2017;DOI: 10.1055/s-0042-122340

Januschowski K, Feltgen N, Pielen A, Spitzer B, Rehak M, Spital G, Dimopoulos S, Bevacizumab Study Group Venous Occlusion, Meyer CH, Szurman GB. Predictive factors for functional improvement fol-

lowing intravitreal bevacizumab injections after central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(3):457-462

Junker B, Maier M, Agostini H, Hattenbach LO, Pielen A, Framme C. Intraoperative optische Kohärenztomographie bei Ablatio retinae. *Ophthalmologie* 2016;113(8):663-667

Matthias B, Zabic M, Brockmann D, Krüger A, Ripken T. Adaptive optics assisted and optical coherence tomography guided fs-laser system for ophthalmic surgery in the posterior eye. *J Biomed Opt* 2016;21(12):121512

Pul R, Osmanovic A, Schmalstieg H, Pielen A, Pars K, Schwenkenbecher P, Sühs KW, Yildiz Ö, Frank B, Stangel M, Skripuletz T. Fingolimod Associated Bilateral Cystoid Macular Edema-Wait and See? *Int J Mol Sci* 2016;17(12):E2106

Pul R, Saadat M, Morbiducci F, Skripuletz T, Pul Ü, Brockmann D, Sühs KW, Schwenkenbecher P, Kahl KG, Pars K, Stangel M, Trebst C. Longitudinal time-domain optical coherence study of retinal nerve fiber layer in IFNbeta-treated and untreated multiple sclerosis patients. *Exp Ther Med* 2016;12(1):190-200

Szurman GB, Januschowski K, Szurman P, Feltgen N, Spitzer B, Pielen A, Rehak M, Spital G, Dimopoulos S, Bevacizumab Study Group Venous Occlusion, Meyer CH. Injection scheme for intravitreal bevacizumab therapy for macular oedema due to central retinal vein occlusion: results of a multicentre study. *Acta Ophthalmol* 2016;DOI: 10.1111/aos.12976

Todt M, Awe M, Roesler B, Germerott T, Debertin AS, Fieguth A. Häusliche Gewalt. *Rechtsmedizin* 2016;26(6):499-506

Walter P, Hellmich M, Baumgarten S, Schiller P, Limburg E, Agostini H, Pielen A, Helbig H, Lommatzsch A, Rossler G, Mazinani B, VIPER Study Group. Vitrectomy with and without encircling band for pseudophakic retinal detachment: VIPER Study Report No 2-main results. *Br J Ophthalmol* 2016;DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309240

Walz JM, Bemme S, Pielen A, Aisenbrey S, Breuss H, Alex AF, Wangenfeld L, Schiedel S, Krohne TU, Stahl A, Retinanet ROP Registry. The German ROP Registry: data from 90 infants treated for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2016;94(8):e744-e752

Buchbeiträge, Monografien

Framme C. Myope Makuladegeneration und myope CNV. In: Maier M [Hrsg.]: *Diagnose und Therapie der pathologischen Myopie*. 2., neubearbeitete Auflage Bremen: UNI-MED, 2016. S. 37-42

Pielen A, Junker B, Feltgen N. Retinal Vein Occlusion. In: Stahl A [Hrsg.]: *Anti-Angiogenen Therapie in Ophthalmologie*. Berlin: Springer, 2016. S. 131-138 (Essentials in Ophthalmology)

Abstracts

2016 wurden 15 Abstracts publiziert.

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

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde

■ Direktor: Prof. Dr. Thomas Lenarz

Tel.: 0511/532-6565 • E-Mail: lenarz.thomas@mh-hannover.de • www.mhh-hno.de

Forschungsprofil

Die Klinik für HNO-Heilkunde ist international führend in der Hörforschung. Das Forschungsspektrum umfasst Ursachen, Diagnostik und Therapie von Hörstörungen aller Art. Von besonderer Bedeutung ist das Gebiet der funktionellen Wiederherstellung des Hörvermögens durch auditorische Implantate. Dazu zählen die Cochlea-Implantate bei Ausfall des Innenohrs, die zentral auditorischen Implantate im Bereich von Mittelhirn und Hirnstamm bei neuraler Taubheit und die implantierbaren Hörgeräte bei Mittel- und Innenohrschwerhörigkeit. Damit einher gehen Arbeiten zur Regeneration des Innenohrs, der lokalen Pharmakotherapie von Hörstörungen, die Entwicklung neuartiger Gehörknöchelchenprothesen und die Signalverarbeitung im auditorischen System. Diese Arbeiten werden grundlegend fundiert durch physiologische Untersuchungen zur Auswirkung von Hörstörungen auf die Entwicklung und Funktion des auditorischen Systems einschließlich der Plastizitätsvorgänge. Mit den Laboratories of Experimental Otology (LEO), dem Verbundinstitut für Audioneurotechnologie und Nanobiomaterialien (VIANNA) und dem Deutschen Hörzentrum Hannover (DHZ) bildet die Klinik für HNO-Heilkunde die gesamte Innovationskette von der Grundlagenforschung über die Translationsforschung bis zur klinischen Forschung und Produktentwicklung in Kooperation mit der Industrie ab. In Zusammenarbeit mit den international führenden Herstellern können so Ergebnisse der Grundlagenforschung in neuartige Methoden umgesetzt und verwertet werden. Zu nennen sind hier neuartige Cochlea-Implantat-Elektroden zur Hörerhaltung bei partieller Taubheit, das auditorische Mittelhirnimplantat sowie physiologisch basierte Sprachverarbeitungsalgorithmen. Produkte können anschließend unmittelbar in klinischen Studien auf ihre Wertigkeit für eine verbesserte klinische Versorgung Gehörgeschädigter überprüft werden. Basis dafür ist das weltweit größte Programm für implantierbare Hörhilfen (Cochlea-Implantat, implantierbare Hörgeräte) mit mehreren Tausend bereits versorgter Patienten. Aus diesem Bereich stammen eigene Entwicklungen wie moderne Sprachverarbeitungsalgorithmen, non-invasive und invasive Methoden der Hördiagnostik, atraumatische Cochlea-Implantat-Elektroden und neuartige Innenohrimplantate. Die Klinik ist ebenfalls an vorderster Front bei der Neuentwicklung moderner Operationsverfahren tätig. Die computer- und roboterassistierte Chirurgie wird es zukünftig erlauben, unter Verwendung aktiver Elektrodensysteme eine atraumatische Insertion von Reizelektroden und mechanischen Aktuatoren in das Innenohr und in das zentrale Hörsystem auszuführen. Hierzu zählen auch neuartige optoakustische Hörimplantate für die Stimulation der Hörsinneszellen im Innenohr durch Laserpulse. In dem Bereich der Tumorforschung ist die Klinik führend auf dem Gebiet der In-vivo-Differenzierung von Geweben und Zellen sowie dem lasergesteuerten gezielten Gewebeabtrag.

Im Bereich der Nasennebenhöhlenchirurgie werden degradable Stents zur permanenten Belüftung des Nasennebenhöhlensystems entwickelt. Die Forschung ist ausgezeichnet durch zahlreiche Forschungsverbünde. Die internationale Spitzenstellung wird wiedergespiegelt durch das Exzellenzcluster „Hearing4all“ (stv. Sprecher: Prof. Dr. T. Lenarz). Zu den weiteren Forschungsprojekten zählen die BMBF Projekte RoboJig, FINAMI und FlowTrobe und die DFG Projekte ElgAM, AkvaMed, Cochlea-Implantation. Seit letztem Jahr ist zudem, neben Klinik und Lehre, auch in der Forschung der HNO ein QM-System implementiert worden, 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

Intracochleäre Messung von Schalldrücken

Für die Mehrzahl der 12 Millionen Schwerhörigen in Deutschland sind konventionelle Hörgeräte eine einfache und erfolgreiche Therapie. Da diese aber nicht für alle Patienten und Schwerhörigkeiten in Frage kommen, haben sich in den vergangenen Jahren neben Cochlea-Implantaten sogenannte implantierbare Hörgeräte etabliert. Insbesondere bei Patienten, die keine Hörgeräte tragen können, oder bei kombinierten Schwerhörigkeiten, bei denen das Mittelohr mitbetroffen ist, zeichnen sich diese Geräte durch zahlreiche Vorteile aus und gehören seit vielen Jahren zu den Behandlungsoptionen in der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde.

Um nun die Effizienz und den möglichen Ausgangspegel von Mittelohrimplantaten (IMEHDs) zu bestimmen, kann nach ASTM Standard F2504-05 (ASTM, 2005) die laservibrometrisch gemessene Vibrationsantwort der Stapesfußplatte (SFP) *in vitro* im humanen Felsenbein verwendet werden. Diese Methode liefert zuverlässige Ergebnisse, wenn die Ossikel stimuliert werden und das Innenohr unversehrt bleibt. Nun haben sich in den vergangenen Jahren die Anwendungen bei kombinierter Schwerhörigkeit, bei denen das Mittelohr und die Ossikel gestört oder nicht vorhanden sind, als besonders erfolgreich erwiesen. Bei diesen anderen Stimulationsbedingungen, wie z. B. der Stimulation des runden Fensters (Abbildung 1A), der Stimulation der Innenohrflüssigkeit mit einem Direkten Akustischen Cochlea-Implantat (DACI) durch die perforierte SFP (Abbildung 1D) oder Stimulationen, bei denen die SFP verdeckt ist (Abbildung 1C), sind laservibrometrische Methoden nicht oder nur sehr eingeschränkt anwendbar.

Eine Alternative ist die Messung der intraochleären Schalldruckdifferenz zwischen den beiden Innenohrgängen *scala vestibuli* (SV) und *scala tympani* (ST), da diese *in vivo* mit der Anregung des Innenohres korreliert (Dancer and Franke, 1980). Zwar sind heute geeignete Drucksensoren verfügbar (Olson et al. 1999), deren Herstellung und Anwendung ist jedoch so anspruchsvoll, dass sich diese Messungen auf eine Handvoll Labore weltweit beschränken.

Im Rahmen dieses Forschungsprojektes konnte eine Methode entwickelt werden, um intracochleäre Schalldrücke im Felsenbein mit kommerziell verfügbaren Drucksensoren zu messen. Damit können intracochleäre Schalldrücke dazu verwendet werden, um die klinische Effizienz und Ausgangsleistung von mechanischen Stimulationen in Felsenbeinversuchen verlässlich vorherzusagen. Zu diesem Zweck wurde die Effizienz eines Aktuators (T2, Cochlear™ Ltd.) eines IMEHD (MET® System, Cochlear™ Ltd.) am Ambosskörper (Inkus) im Frequenzbereich von 0,1 bis 10 kHz. IMEHD im Felsenbeinversuch experimentell bestimmt und mit klinischen Daten verglichen. Während der Aktuatorstimulation wurden die intracochleären Schalldruckdifferenzen mit kommerziell verfügbaren Drucksensoren (FOP-M260, FISO Inc.) und die Vibrationsantwort der SFP mit einem Laser Doppler Vibrometer (LDV, Polytec) gemessen. Anhand vorheriger akustischer Referenzmessungen wurden die gemessenen Stimulationsantworten in sogenannte äquivalente Schalldruckpegel (eq. SPL) bei 1 Vrms Eingangsspannung [dB eq. SPL @1 Vrms] konvertiert.

Zusätzlich wurden von 24 Patienten mit einem solchen MET System und Inkusankopplung die klinischen Knochenleitungsschwellen und die *in-situ* Schwellen ermittelt und in eq. SPL bei 1 Vrms Eingangsspannung umgerechnet.

Ein Vergleich der im Felsenbeinversuch erzielten mittleren eq. SPL (Abbildung 2) zeigt, dass die mittleren Ausgangspegel, die anhand der gemessenen intracochleären Schalldruckdifferenzen berechnet wurden, nahezu identisch sind mit den Ausgangspegeln, die anhand der Vibrationsantworten der SFP berechnet wurden. Außerdem stimmen die in den Felsenbeinversuchen ermittelten Ausgangspegel weitgehend mit den klinischen Ergebnissen überein und zeigten eine vergleichbare Frequenzabhängigkeit.

Unsere Ergebnisse demonstrieren, dass intracochleäre Schalldruckdifferenzen geeignet sind, um die klinische Ausgangsleistung von IMEHDs in Felsenbeinversuchen vorherzusagen. Damit konnte nicht nur die Vergleichbarkeit beider Methoden zum ersten Mal demonstriert werden, sondern auch, dass sich damit klinische Ergebnisse weitgehend vorhersagen lassen. Um zu überprüfen, ob dies auch bei anderen Stimulationsarten wie der Rundfensterstimulation

oder der direkten Innenohrstimulationen der Fall ist, werden gegenwärtig weitere Versuche in diesem laufenden Projekt durchgeführt.

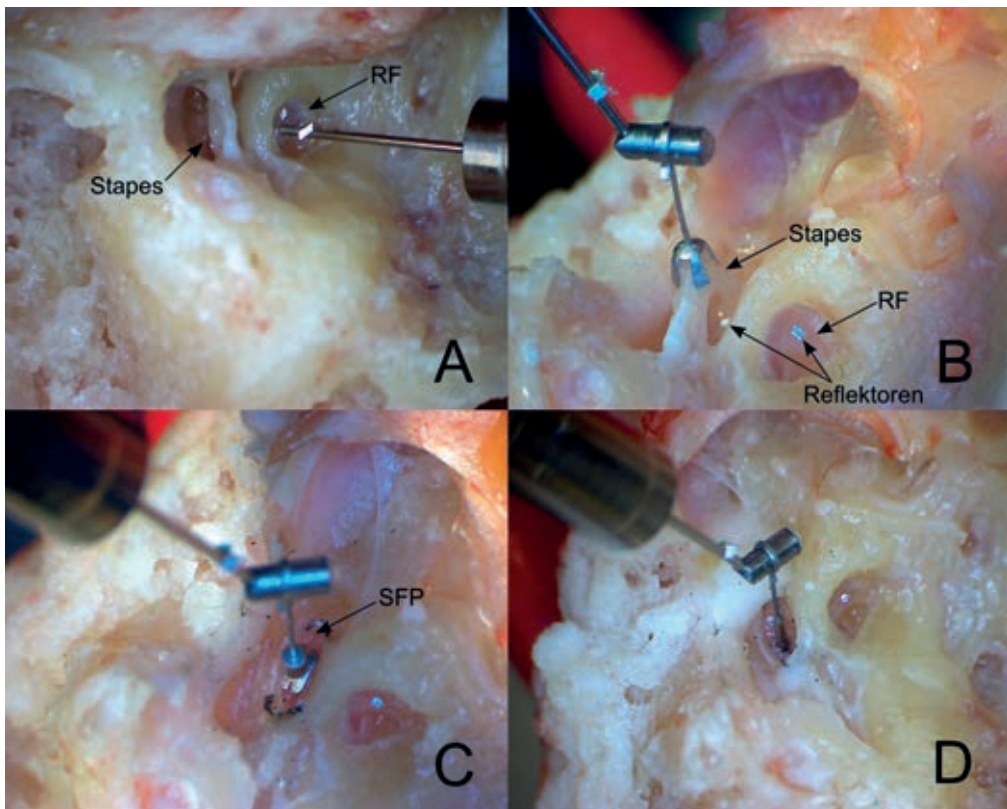


Abb. 1: Verschiedene Möglichkeiten zur mechanischen Stimulation des Mittel- und Innenohres. A: Stimulation des runden Fensters (RF). B: Stimulation des Stapes. C: Stimulation der Stapesfußplatte (SFP). D: Direkte Stimulation der Innenohrflüssigkeit durch die perforierte SFP. (Grossöhmichen et al., 2015).

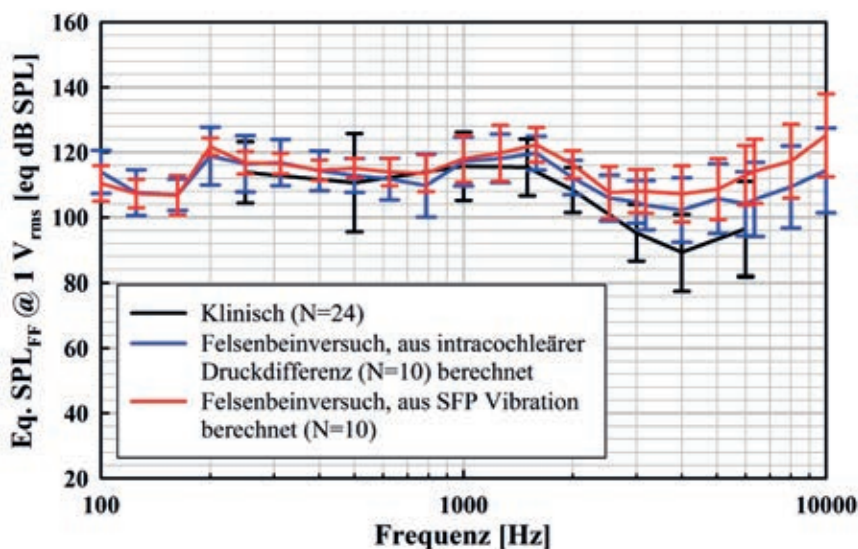


Abb. 2: Äquivalente Schalldruckpegel der Inkus-Stimulation mit einem T2 Aktuator im Felsenbein (blau und rot) und im Patienten (schwarz). Gezeigt sind die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichungen.

Literatur

ASTM, 2005. F 2504 - 05 Standard Practice for Describing System Output of Implantable Middle Ear Hearing Devices.

Dancer, A., Franke, R., 1980. Intracochlear sound pressure measurements in guinea pigs. *Hear. Res.* 2, 191-205.

Grossöhmichen, M., Salcher, R., Kreipe, H.-H., Lenarz, T., Maier, H., 2015. The Codacs™ Direct Acoustic Cochlear Implant Actuator: Exploring Alternative Stimulation Sites and Their Stimulation Efficiency. *PLoS One* 10, e0119601.

Olson ES. Direct measurement of intra-cochlear pressure waves. *Nature* 1999;402:526-529.

■ Projektleitung: Maier, H. (Prof. Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: Cochlear Ltd., Hearing4All

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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

Feasibility Trial of a new Power Saving Strategy

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Förderung: Advanced Bionics AG

Codacs vs. Conventional

■ Projektleitung: Maier, H. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Büchner, A. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. Cochlear

Vergleich zweier Kodierungsstrategien mit unterschiedlicher Anzahl an Feinstrukturkanälen

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Schwebs, M.; Förderung: MED-EL

Cognitive ability & listening effort - A study on postlingually deafened Cochlear Implant users

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Förderung: Oticon

Optimization of Bimodal Fitting

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Förderung: Advanced Bionics

Präklinische Realisierung einer ganzheitlich minimalinvasiven Cochlea-Implantat-Versorgung durch patientenspezifische Bohrschablonen (RoboJig) Teilvorhaben: Anwendungsorientierte Implementierung

■ Projektleitung: Majdani, O. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Lexow, J.; Rau, Th. S.; Kluge, M.; Förderung: BMBF, VDI

Entwicklung von Neuroimplantaten unter Einsatz von 3D Druck von Silikon für Steckverbinder und Elektroden (FINAMI)

■ Projektleitung: Doll, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Stieghorst, J.; Förderung: BMBF AiF

Application of nanotube electrodes in multimodal detection and activation of neuronal signals (Flowtrode)

■ Projektleitung: Doll, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Tegtmeyer, K.; Förderung: BMBF VDI

Zwanzig20 - RESPONSE -Verbundvorhaben: Grundlegende Arbeiten zu Innovationen bei Implantaten, Diagnostik- und Applikationssystemen für das Herz-Kreislauf-System, Auge und Ohr (Basisvorhaben 1) - Teilvorhaben E

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Stein, J. (Dr.), Paasche, G. (Dr.), Buchholz, A., Schuon, R. (Dr.), Wilfling, T. (Dr.), Diedrich, V. (Dr.), Bohlmann, J., Pohl, F. (Dr.), Schwieger, J.; Förderung: BMBF - Projektträger Jülich

Zwanzig20 - RESPONSE -Verbundvorhaben: System- und Innovationsforschung als Voraussetzung für die Planung von F&E Prozessen bei Implantatinnovationen (Basisvorhaben 3) - Teilvorhaben D

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Stein, J. (Dr.), Paasche, G. (Dr.), Buchholz, A., Schuon, R. (Dr.), Wilfling, T. (Dr.), Diedrich, V. (Dr.), Bohlmann, J., Pohl, F. (Dr.), Schwieger, J.; Förderung: BMBF - Projektträger Jülich

Zwanzig20 - Response - Verbundvorhaben: Stentbasierte Therapieperspektiven für Patienten mit chronischer Mittelohrentzündung (FV8)

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Stein, J. (Dr.), Paasche, G. (Dr.), Buchholz, A., Schuon, R. (Dr.), Wilfling, T. (Dr.), Diedrich, V. (Dr.), Bohlmann, J., Pohl, F. (Dr.), Schwieger, J.; Förderung: BMBF - Projektträger Jülich

Digitales Unterstützungssystem für die patientenspezifische Cochlea-Implantat-Therapie (my-CI) - Datenaufbereitung und -auswertung für Prädiktionsmodelle der zu erwartenden postoperativen Hörerfolge

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Steffens, M. (Dr.), Götze, C.; Förderung: BMBF - VDI

Etablierung einer Implantat-gebundenen Alginate-Matrix zur zellvermittelten Neuronenprotektion (ElgAM)

■ Projektleitung: Scheper, V. (Dr.); Mitarbeiter: Schwieger, J.; Förderung: DFG

Situnahes mechatronisches Assistenzsystem für hochgenaue Eingriffe am Schädel (MiniHex II)

■ Projektleitung: Majdani, O. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Lexow, J.; Rau, T.; Kluge, M.; Kooperationspartner: Ortmaier, T. (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Mechatronische Systeme; Förderung: DFG

Cochlea-Implantation: Evaluation der Dissolution der Platin-Elektroden und Entwicklung stabiler Elektrodenparameter für die neurale Stimulation

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Durisin, M. (Dr.); Bach, F.-W. (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Aktiv-verformbare, hydraulisch-aktuierte, nachgiebige Mechanismen für schonende Implantate und Instrumentarien: AkvaMed

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Majdani, O. (Prof. Dr.), Rau, T. S.; Hügl, S.; Förderung: DFG

Entwicklung neuartiger Strategien zum Schutz des Restgehörs bei EAS-versorgten Patienten: In vitro- Untersuchungen zum Einfluss der elektrischen Stimulation in Kombination mit oto- und neuroprotektiven Substanzen auf das Conti-Organ

■ Projektleitung: Warnecke, A. (PD Dr.); Förderung: DFG

Improved inner ear diagnostics - non-invasive spectroscopy and invasive perilymph analysis

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Morgner, U. (Prof. Dr.); LUH; Mitarbeiter: Durisin, M. (Dr.); Maier, H. (Prof. Dr.); Lilli, G. (Dr.); Reuter, G. (Prof. Dr.); Schmitt, H. (Dr.); Kooperationspartner: Wollweber, M. (Dr.), LUH; Höhl, M., LUH; Förderung: DFG, Hearing4all, A1.8

Theragnostic inner ear probe

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Maier, H. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Büchner, A. (Prof. Dr.); Busch, S. (Dr.); Haumann, S. (Dr.); Kral, A. (Prof. Dr.); Lilli, G. (Dr.); Majdani, O. (Prof. Dr.); Reuter, G. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Morgner, U. (Prof. Dr.), LUH; Rissing, L. (Prof. Dr.), LUH; Wallaschek, J. (Prof. Dr.), LUH; Förderung: DFG, Hearing4all, A1.9

Intra-operative monitoring methods for optimization and fitting of middle ear implants

■ Projektleitung: Maier, H. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kludt, E. (Dr.); Lilli, G. (Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all, A1.10

Functional characterisation of the central hearing system by emission tomography

■ Projektleitung: Berding, G. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all, A1.11

Electromechanical Stimulation of the cochlea (EMS)

■ Projektleitung: Majdani, O. (Prof. Dr.); Maier, H. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Schurzig, D., Rau, T.; Lexow, G.J.; Großöhmichen, M.; Salcher, R. (Dr.), Würfel, W. (Dr.); Kooperationspartner: Rissing, L. (Prof. Dr.), LUH; Wurz, M.C. (Dr.), LUH; Wallaschek, J. (Prof. Dr.), LUH; Neubauer, M. (Dr.), LUH; Förderung: DFG, Hearing4all, A2.1

Behavioural and electrophysiological investigations on electrical/optogenetic stimulation in the auditory midbrain

■ Projektleitung: Kral, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kral, Quass, G., A. (Prof. Dr.); Krauss, J. (Prof. Dr.); Schwabe, K. (Prof. Dr.); Pietsch, M. (Dr.); Kooperationspartner: Hildebrandt, J. (Prof. Dr.), Uni Oldenburg; Förderung: DFG, Hearing4all, A2.2

Cortical evoked potentials in individuals with central auditory implants

■ Projektleitung: Kral, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Büchner, A. (Prof. Dr.); Dengler, R. (Prof. Dr.); Finke, M. (Dr.); Haumann, S. (Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kral, A. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Debener, S. (Prof. Dr.), Uni Oldenburg; Förderung: DFG, Hearing4all, A2.3

Improvement of electrode-nerve interaction

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Warnecke, A. (PD Dr.); Mitarbeiter: Aliuos, P. (Dr.); Wissel, K. (Dr.); Paasche, G. (Dr.); Würfel, W. (Dr.); Kooperationspartner: Behrens, P. (Prof. Dr.), LUH; Zeilinger, C. (PD Dr.), LUH; Förderung: DFG, Hearing4all, A2.4

Development of carbon nanotubes-based CI electrodes for higher electrode contact numbers as well as decreased stiffness of electrode carriers

■ Projektleitung: Doll, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Stieghorst, J.; Tegtmeier, K.; Warnecke, A. (PD Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all, A2.5

Development of a biohybrid electrode with regenerative potential and for a local drug delivery in the inner ear

■ Projektleitung: Warnecke, A. (PD Dr.); Mitarbeiter: Wissel, K. (Dr.); Kranz, K. (Dr.); Scheper, V. (Dr.); Kooperationspartner: Behrens, P. (Prof. Dr.), LUH; Ehlert, N. (Dr.), LUH; Burblies, N., LUH; Kreisköther, K.D., LUH; Werner, D., LUH; Nolte, K., LUH; Heemeier, T., LUH; Wendt, N., LUH; Schwarz, H.-C., LUH; Förderung: DFG, Hearing4all, A2.6

Development of a robust sensor system for the measurement of the inner ear pressure; Selection of a piezo-electric actuator concept for the stimulation of the cochlea

■ Projektleitung: Maier, H. (Prof. Dr.); Rissing, L. (Prof. Dr.), LUH; Kooperationspartner: Wurz, M.C. (Dr.), LUH; Förderung: DFG, Hearing4all, A2.7

Optoacoustic, optical stimulation: Excitation pattern in inferior colliculus and interaction with electrical stimulation

■ Projektleitung: Kral, A. (Prof. Dr.); Ertmer, W. (Prof. Dr.), LUH; Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Sato, M. (Dr.), Baumhoff, P.; Balster, S. (Dr.); Schuon, R. (Dr.); Kooperationspartner: Heisterkamp, A. (Prof. Dr.), LZH; Kallweit N., LZH; Ripken, T. (Dr.), LZH; Krüger, A. (Dr.), LZH; Förderung: DFG, Hearing4all, A2.8

Improved biointegration of electrode surfaces

■ Projektleitung: Behrens, P. (Prof. Dr.), LUH; Mitarbeiter: Warnecke, A. (PD Dr.); 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.); Schwabe, K. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Beck A.-K.; Förderung: DFG, Hearing4all, A2.12

Cortical plasticity after sensory deprivation and cochlear implantation

■ Projektleitung: Kral, A. (Prof. Dr.); Dengler, R. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Büchner, A. (Prof. Dr.); Finke, M. (Dr.); Kral, A. (Prof. Dr.); Wittfoth-Schardt, D.M. (Dr.); Kooperationspartner: Debener, S. (Prof. Dr.), Uni Oldenburg; 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.); Mitarbeiter: Bauernfeind, X. (Dr.); Haumann, S. (Dr.); Finke, M. (Dr.); Münzel, F. (Dr.); Dengler, R. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all, A3.6

Individualized Speech Intelligibility Model for CI users/CI user model release

■ Projektleitung: Nogueira, W. (Prof. Dr.); Büchner, A. (Prof. Dr.); Jürgens, T. (Prof. Dr.), Uni Oldenburg; Förderung: DFG, Hearing4all, B4.8

Music signal processing for cochlear implants (MuSIProCI)

■ Projektleitung: Nogueira, W. (Prof. Dr.); Mitarbeiter; Förderung: DFG, Hearing4all, B4.9

Assessing and predicting the individual outcome for Cochlea Implants, Middle Ear implants & Bone Conduction Instruments

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Maier, H. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Haumann, S. (Dr.); Busch, S. (Dr.); Kludt, E. (Dr.); Würfel, W. (Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all, B5.2

Individual Model of a Cochlear Implant "IndiMoCI"

■ Projektleitung: Nogueira, W. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Büchner, A. (Prof. Dr.); Würfel, W. (Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all, B5.6

Electrophysiological correlates of speech perception in noise in cochlear-implant users

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Finke, M. (Dr.); Sandmann, P. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ruigendijk E. (Prof. Dr.), Universität Oldenburg; Förderung: DFG, Hearing4all, B5.11

Invasive recordings in cochlear implant users

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Haumann, S. (Dr.), Helmstädter, V. (Dr.); Kooperationspartner: Debener, S. (Prof. Dr.), Bleichner, M. (Dr.), Universität Oldenburg; Förderung: DFG, Hearing4all, C7.5

Phase 1 Safety Study for a new Two-Shank Auditory Midbrain Implant (AMI)

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Schlanstedt-Jahn, U. (Dr.), Dyballa, K.-H.; Kooperationspartner: Lim, H. (Prof.), HCTC, Universität Minnesota; Förderung: NIH, Universität Minnesota

Biofabrication for NIFE, Modul "Klinische Translation" (M3)

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Voigt, H. (Dr.), Duda, F. (Dr.); Förderung: MWK ZN2860

BIO-Middle Ear MUCosa

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Duda, F. (Dr.); Kooperationspartner: Brandes, G. (Dr.), Institut für Zellbiologie im Zentrum Anatomie; Scheper, T. (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Technische Chemie; Förderung: MWK

Future of Hearing Restauration

■ Projektleitung: Doll, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Stieghorst, J.; Tegmeier; Förderung: NFB (Niederösterreich)

Stellungnahme "Medizintechnik und individualisierte Medizin" (Acatech)

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Duda, F. (Dr.); Kooperationspartner: Brandes, G. (Dr.), Institut für Zellbiologie im Zentrum Anatomie; Scheper, T. (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Technische Chemie; Förderung: Leopoldina Acatech

Kognitive Fähigkeiten von älteren hörbehinderten Menschen vor und nach einer Cochlea-Implantation

■ Projektleitung: Illg, A. (Dr.); Förderung: Internationale Hörstiftung

Originalpublikationen

Aliuos P, Schulze J, Schomaker M, Reuter G, Stolle SR, Werner D, Ripken T, Lenarz T, Warnecke A Magnetic Beads Enhance Adhesion of NIH 3T3 Fibroblasts: A Proof-of-Principle In Vitro Study for Implant-Mediated Long-Term Drug Delivery to the Inner Ear. *PLoS One* 2016;11(2):e0150057

Alzhrani F, Lenarz T, Teschner M Facial palsy following cochlear implantation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(12):4199-4207

Bauernfeind Günther, Sabine Haumann, Thomas Lenarz. fNIRS for future use in auditory diagnostics. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2016;2(1):229

Burbles N, Schulze J, Schwarz HC, Kranz K, Motz D, Vogt C, Lenarz T, Warnecke A, Behrens P Coatings of Different Carbon Nanotubes on Platinum Electrodes for Neuronal Devices: Preparation, Cyto-compatibility and Interaction with Spiral Ganglion Cells. *PLoS One* 2016;11(7):e0158571

Burke WF, Warnecke A, Schöner-Heinisch A, Lesinski-Schiedat A, Maier H, Lenarz T Prevalence and audiological profiles of GJB2 mutations in a large collective of hearing impaired patients. *Hear Res* 2016;333:77-86

Busch S, Lenarz T, Maier H Comparison of Alternative Coupling Methods of the Vibrant Soundbridge Floating Mass Transducer. *Audiol Neurootol* 2017;21(6):347-355

Duda F, Lipokatic-Takacs E, Loos A, Lütke N, Wilhelmi M, Kampmann A, Voigt H, Schubert C, Elff M, Lenarz T, Haverich A Institutional and sociopolitical factors in supporting clinical translation: the case of biomedical implant research in Hannover, Germany. *BioNanoMat* 2016;17(1-2):89-92

Dyballa KH, Hehrmann P, Hamacher V, Lenarz T, Buechner A Transient Noise Reduction in Cochlear Implant Users: a Multi-Band Approach. *Audiol Res* 2016;6(2):154

Eifler R, Seitz JM, Weber CM, Grundke S, Reifenrath J, Kietzmann M, Lenarz TH, Maier HJ, Klose C, Durisin M MgNd2 alloy in contact with nasal mucosa: an in vivo and in vitro approach. *J Mater Sci Mater Med* 2016;27(2):25

Finke M, Billinger M, Büchner A Toward Automated Cochlear Implant Fitting Procedures Based on Event-Related Potentials. *Ear Hear* 2017;38(2):e118-e127

- Finke M, Büchner A, Ruigendijk E, Meyer M, Sandmann P On the relationship between auditory cognition and speech intelligibility in cochlear implant users: An ERP study. *Neuropsychologia* 2016;87:169-181
- Finke M, Sandmann P, Bönitz H, Kral A, Büchner A Consequences of Stimulus Type on Higher-Order Processing in Single-Sided Deaf Cochlear Implant Users. *Audiol Neurootol* 2016;21(5):305-315
- Gärtner L, Lesinski-Schiedat A, Büchner A, Lenarz T Kopfschmerzen und Abnahme des Sprachverstehens bei einem Patienten mit einseitigem Cochlea-Implantat. *Laryngorhinootologie* 2016;95(8):559-560
- Genzel S, Sen Richter A, Reich U, Menzel H, Reuter G, Lenarz T, Paasche G Fibroblast growth on patterned polymeric coatings. *Phys Status Solidi A Appl Mater Sci* 2016;213(6):1456-1462
- Gerdes T, Salcher RB, Schwab B, Lenarz T, Maier H Comparison of Audiological Results Between a Transcutaneous and a Percutaneous Bone Conduction Instrument in Conductive Hearing Loss. *Otol Neurotol* 2016;37(6):685-691
- Ghoncheh M, Lilli G, Lenarz T, Maier H Outer ear canal sound pressure and bone vibration measurement in SSD and CHL patients using a transcutaneous bone conduction instrument. *Hear Res* 2016;340:161-168
- Grossöhmichen M, Salcher R, Lenarz T, Maier H The Effect of Simulated Mastoid Obliteration on the Mechanical Output of Electromagnetic Transducers. *Otol Neurotol* 2016;37(7):919-925
- Grossöhmichen M, Salcher R, Püschel K, Lenarz T, Maier H Differential Intracochlear Sound Pressure Measurements in Human Temporal Bones with an Off-the-Shelf Sensor. *Biomed Res Int* 2016;2016:6059479
- Hadler C, Aliuos P, Brandes G, Warnecke A, Bohlmann J, Dempwolf W, Menzel H, Lenarz T, Reuter G, Wissel K Polymer Coatings of Cochlear Implant Electrode Surface - An Option for Improving Electrode-Nerve-Interface by Blocking Fibroblast Overgrowth. *PLoS One* 2016;11(7):e0157710
- Haumann S, Bauernfeind G, Bleichner MG, Teschner MJ, Debener SD, Lenarz T Epidural Recordings of Auditory Evoked Potentials in Cochlear Implant Users: First Experiences. *Journal of Otology & Rhinology* 2016;5(5):DOI: 10.4172/2324-8785.1000292
- Hügl S, Eckardt F, Lexow GJ, Majdani O, Lenarz Th, Rau Th S Increasing the resolution of morphological 3D image data sets through image stitching: application to the temporal bone. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization* 2016;1-8
- Hügl S, Griebel S, Zentner L, Lenarz T, Majdani O, Rau T Analysis of Fluid-Actuated Cochlear Implant Electrode-Carrier. *caMe* 2016;7(1):23-26
- Illg A, Haack M, Esser-Leyding B, Büchner A Langzeitergebnisse, schulische und berufliche Perspektiven bei Cochlea-Implantat-Trägern. *Hörgeschädigtenpädagogik* 2016;70(5):187-192
- Kludt E, Büchner A, Schwab B, Lenarz T, Maier H Indication of direct acoustical cochlea stimulation in comparison to cochlear implants. *Hear Res* 2016;340:185-190
- Koch T, Lenarz T, Stolle S Nasennebenhöhlenoperation mit gleichzeitiger Rhinoplastik - Indikation, Risiken und Chancen. *Laryngorhinootologie* 2016;95(6):399-403
- Kuru I, Maier H, Müller M, Lenarz T, Lueth TC A 3D-printed functioning anatomical human middle ear model. *Hear Res* 2016;340:204-213
- Lamm H, Müller-Kortkamp C, Warnecke A, Pohl F, Paasche G, Lenarz T, Stolle SR Concurrent hyperbaric oxygen therapy and intratympanic steroid application as salvage therapy after severe sudden sensorineural hearing loss. *Clin Case Rep* 2016;4(3):287-293
- Lenarz T Technologie. Hightech-Zentrum Krankenhaus. *Trendscout. f & w* 2015;32(12):1103
- Lexow GJ, Schurzig D, Gellrich NC, Lenarz T, Majdani O, Rau TS Visualization, measurement and modelling of the cochlea using rotating midmodiolar slice planes. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2016;11(10):1855-1869
- Lytenski S, Schwab B, Lenarz T, Salcher R, Majdani O Impact of the surgical wound closure technique on the revision surgery rate after subtotal petrosectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(11):3641-3646
- Nogueira W, Litvak L, Landsberger DM, Büchner A Loudness and Pitch Perception using Dynamically Compensated Virtual Channels. *Hear Res* 2017;344:223-234
- Nogueira W, Rode T, Büchner A Optimization of a Spectral Contrast Enhancement Algorithm for Cochlear Implants Based on a Vowel Identification Model. *Adv Exp Med Biol* 2016;894:93-104
- Nogueira W, Rode T, Büchner A Spectral contrast enhancement improves speech intelligibility in noise for cochlear implants. *J Acoust Soc Am* 2016;139(2):728-739
- Nogueira W, Schurzig D, Büchner A, Penninger RT, Würfel W Validation of a Cochlear Implant Patient-Specific Model of the Voltage Distribution in a Clinical Setting. *Front Bioeng Biotechnol* 2016;4:84
- Pohl F, Paasche G, Lenarz T, Schuon R Tympanometric measurements in conscious sheep - a diagnostic tool for pre-clinical middle ear implant studies. *Int J Audiol* 2017;56(1):53-61
- Pons J, Janer J, Rode T, Nogueira W Remixing music using source separation algorithms to improve the musical experience of cochlear implant users. *J Acoust Soc Am* 2016;140(6):4338-4349
- Raths S, Lenarz T, Lesinski-Schiedat A, Flessa S Kostenanalyse der unilateralen Cochlea-Implantatversorgung bei Erwachsenen. *Laryngorhinootologie* 2016;95(4):251-257
- Rau TS, Harbach L, Pawsey N, Kluge M, Erfurt P, Lenarz T, Majdani O Insertion trauma of a cochlear implant electrode array with Nitinol inlay. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(11):3573-3585

Roemer A, Köhl U, Majdani O, Klöß S, Falk C, Haumann S, Lenarz T, Kral A, Warnecke A Biohybrid cochlear implants in human neurosensory restoration. *Stem Cell Res Ther* 2016;7(1):148

Roger Y, Schäck LM, Koroleva A, Noack S, Kurselis K, Krettek C, Chichkov B, Lenarz T, Warnecke A, Hoffmann A Grid-like surface structures in thermoplastic polyurethane induce anti-inflammatory and anti-fibrotic processes in bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2016;148:104-115

Schäck L, Budde S, Lenarz T, Krettek C, Gross G, Windhagen H, Hoffmann A, Warnecke A Induction of neuronal-like phenotype in human mesenchymal stem cells by overexpression of Neurogenin1 and treatment with neurotrophins. *Tissue Cell* 2016;48(5):524-532

Scheper V, Leifholz M, von der Leyen H, Keller M, Denkena U, Koch A, Karch A, Miller J, Lenarz T ACEMg-mediated hearing preservation in cochlear implant patients receiving different electrode lengths (PROHEARING): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016;17:394

Schurzig D, Lexow GJ, Majdani O, Lenarz T, Rau TS Three-dimensional modeling of the cochlea by use of an arc fitting approach. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2016;19(16):1785-1799

Schurzig D, Rau TS, Wallaschek J, Lenarz T, Majdani O Determination of optimal excitation patterns for local mechanical inner ear stimulation using a physiologically-based model. *Biomed Microdevices* 2016;18(2):36

Schwieger J, Esser KH, Lenarz T, Scheper V Establishment of a long-term spiral ganglion neuron culture with reduced glial cell number: Effects of AraC on cell composition and neurons. *J Neurosci Methods* 2016;268:106-116

Sennaroğlu L, Colletti V, Lenarz T, Manrique M, Laszig R, Rask-Andersen H, Göksu N, Offeciers E, Saeed S, Behr R, Bayazit Y, Casselman J, Freeman S, Kileny P, Lee DJ, Shannon RV, Kameswaran M, Hagr A, Zarowski A, Schwartz MS, Bilginer B, Kishore A, Sennaroğlu G, Yücel E, Saraç S, Ataş A, Colletti L, O'Driscoll M, Moon IS, Gärtner L, Huarte A, Nyberg G, Mocan BÖ, Atay G, Bajin MD, Çınar BÇ, Batuk MÖ, Yarıllı M, Aydınli FE, Aslan F, Kirazlı MC, Özkan HB, Hans JM, Kosaner J, Polak M Consensus statement: Long-term results of ABI in children with complex inner ear malformations and decision making between CI and ABI. *Cochlear Implants Int* 2016;17(4):163-171

Stieghorst J, Doll T Dispersed Hydrogel Actuator for Modiolar Hugging Cochlear Implant Electrode Arrays. *IEEE Trans Biomed Eng* 2016;63(11):2294-2300

Stieghorst J, Majaura D, Wevering H, Doll T Toward 3D Printing of Medical Implants: Reduced Lateral Droplet Spreading of Silicone Rubber under Intense IR Curing. *ACS Appl Mater Interfaces* 2016;8(12):8239-8246

Suhling MC, Majdani O, Salcher R, Leifholz M, Büchner A, Lesinski-Schiedat A, Lenarz T The Impact of Electrode Array Length on Hearing Preservation in Cochlear Implantation. *Otol Neurotol* 2016;37(8):1006-1015

Teschner M Evidenz und Evidenzlücken zur Behandlung der gestörten Mittelohrbelüftung sowie der Otitis media. *Laryngorhinootologie* 2016;95 Suppl 1:S136-54

Teschner M, Lenarz T Marketing von Gesundheitsleistungen in Hals-, Nasen-, Ohrenkliniken. *Laryngorhinootologie* 2016;95(7):470-476

Teschner MJ, Seybold BA, Malone BJ, Hüning J, Schreiner CE Effects of Signal-to-Noise Ratio on Auditory Cortical Frequency Processing. *J Neurosci* 2016;36(9):2743-2756

Thiel CM, Özyurt J, Nogueira W, Puschmann S Effects of Age on Long Term Memory for Degraded Speech. *Front Hum Neurosci* 2016;10:473

van Drunen WJ, Schurzig D, Kiewning M, Schwartendahl S, Wallaschek J, Rau TS, Lenarz T, Majdani O Feasibility Analysis of a piezoelectric cochlear implant. *caMe* 2016;7(1):27-33

Wilk M, Hessler R, Mugridge K, Jolly C, Fehr M, Lenarz T, Scheper V Impedance Changes and Fibrous Tissue Growth after Cochlear Implantation Are Correlated and Can Be Reduced Using a Dexamethasone Eluting Electrode. *PLoS One* 2016;11(2):e0147552

Zentner L, Hügl S, Wystup C, Griebel S, Issa M, Rau TS, Majdani O Compliant electrode carrier for cochlear implant with fluidic actuation. *Forsch Ingenieurwes* 2016;80(1):57-69

Abstracts

2016 wurden 21 Abstracts publiziert.

Promotionen

Burke, William Francis (Dr. med.): Prevalence and audiological profiles of patients with mutations of the GJB2 gene.

Hüning, Jana Lea (Dr. med. dent.): Überprüfung der Nonmonotonitätshypothese des primären auditorischen Cortex AI mit Hilfe des HSM- und Freiburger-Satztestes.

Janssen, Heike Christine Anne (Dr. med. vet.): Elektrophysiologische Untersuchung des Effektes neurotropher Behandlungen bei gehörlosen Katzen.

Pohl, Friederike (PhD): Stenting of the Tuba auditiva Eustachii as a valid treatment concept in chronic otitis media, chronic auditory tube dysfunction and its sequelae implementation of a large animal model.

Sandmann, Tobias (Dr. med. dent.): Morphometrische Betrachtung der Anatomie sowie der intracochleären Elektrodenlage bei Cochlea-Implantat-Trägern anhand der digitalen Volumetomografie im Vergleich zum Resthörvermögen.

Wieselmann, Boris (Dr. med. dent.): Untersuchungen zum Einfluss des Cochlea-implantat-Elektrodentyps auf das Auftreten postoperativen Schwindels eine prospektive Studie.

Wuttke, Katharina (Dr. med. dent.): Untersuchungen zur Korrelation von Impedanzwerten nach Cochlea-Implantation mit den T- und C-Leveln.

Wissenschaftspreise

Lenarz, Thomas (Prof. Dr. med.): Förderpreis der Professor Dr. Ludwig Haymann-Stiftung.

Billinger, M; Büchner, Andreas (Prof. Dr.); Finke, M: Posterpreis: DGA, 2. Platz.

HNO Klinik der MHH und Deutsche Hörzentrum Hannover: 6. Niedersächsischen Gesundheitspreis für Remote Care.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Lenarz, Thomas (Prof. Dr. med.): Funktionen und Positionen: Sprecher des Sonderforschungsbereiches 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen“ an der MHH; Sprecher des Kopfzentrums Medizinischen Hochschule Hannover; Regional Secretary EAONO/Member of the Steering Committee EAONO; Mitglied im Vorstand des Exzellenzclusters Hearing and its Disorders des Landes Niedersachsen; AWMF-Vereiner der Deutschen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie und Audiologie; Vorstand Zentrum für Hörforschung Hannover - Oldenburg; Koordination des PhD-Programms „Hören“; Mitglied im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik; Sprecher Hannover Exzellenzcluster „Hearing4all“ Oldenburg-Hannover; Fachbeirat der Initiative „Beat the silence“; Kurator des Fraunhofer-Instituts für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM; Präsidenschaften: 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“ Gutachterstätigkeit für Zeitschriften: Otolology & Neurotology; HNO; Laryngo-Rhino-Otologie; The Laryngoscope; European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck; BMC Neurology; Acta Otorhinolaryngologica Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie; Deutsche Gesellschaft für Audiologie (DGA), Vorstand, Past President; Euro-

pean 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; European Society For Artificial Organs (ESAO); The Royal Society of Medicine (RSM), Overseas's Fellow Korrespondierende Mitgliedschaften: American Association of Otolaryngology seit 1997; Slowakische HNO-Gesellschaft seit 1998; Österreichische HNO-Gesellschaft seit 2005; Belgische HNO-Gesellschaft seit 2006.

Patente

Lenarz, Thomas (Prof. Dr. med); Rau, Thomas (Dr. Ing.); Majdani, Omid (Prof. Dr. med.); Ortmaier, T.; Kobler, J.-P.; Kluge, M., John, S.: Positionierhilfe für chirurgische Eingriffe (Deutsche Patentanmeldung).

Lenarz, Thomas (Prof. Dr. med); Rau, Thomas (Dr. Ing.); Majdani, Omid (Prof. Dr. med.); Ortmaier, T.; Kobler, J.-P.; Kluge, M., John, S.: Positionierhilfe für chirurgische Eingriffe (Europäische Patentanmeldung).

Stieghorst, Jan (kand. Dr.-Ing.); Doll, Theodor (Dr.-Ing. habil): Verfahren zur Herstellung eines Bauteils mittels eines generativen Fertigungsprozesses, Anlage zur Herstellung eines Bauteils mittels eines generativen Fertigungsprozesses und patientenindividuell erzeugtes medizinisches Implantat.

Stieghorst, Jan (kand. Dr.-Ing.); Doll, Theodor (Dr.-Ing. habil): Schaltbares formadaptives Implantat und Verwendung einer Signalquelle.

Schurzig, Daniel (Dipl. Ing.); Majdani, Omid (Prof. Dr. med.); Lenarz, Thomas (Prof. Dr. med.): Mittelohrimplantat zur direkten und effizienten Stimulation der Perilymphe, (filed).

Abteilung Experimentelle Otologie

■ Leiter: Prof. Dr. Andrej Kral

Tel.: 0511/532-7272 • 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. Im Jahr 2016 konnten wir Arbeiten in einigen renommierten Zeitschriften veröffentlichen, darunter *Lancet Neurol* (IF 24), *Cereb Cortex* (IF 9) und zwei Arbeiten in *J Neurosci* (IF 6), und dies trotz Umzugs in neue Räumlichkeiten.

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). 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 et al., 2016b). Die Entwicklung von subcortikalen Strukturen (Hirnstamm) scheint nicht grundsätzlich durch Gehörlosigkeit verändert zu sein, was im Kontrast mit corticalen sensiblen Phasen steht (ibid.). In einer neuen Untersuchung konnten wir nachweisen, dass einseitige Hörerfahrung zur Veränderung der interauralen Zeitanalyse führt (Tillein et al., 2016). Zusätzlich konnten wir zeigen, dass bei kongenitaler einseitiger Gehörlosigkeit keine Anzeichen für ein Tinnitus am gehörlosen Ohr zu finden sind (Eggermont and Kral, 2016).

Auf dem Gebiet der kognitiven Folgen von Gehörlosigkeit konnten wir eine Arbeit im renommierten Blatt *Lancet Neurology* veröffentlichen (Kral et al., 2016a). Diese Arbeit zeigt das gehörlose, mit Cochlea-Implantaten früh ausgestattete Kinder, trotzdem eine höhere Varianz in kognitiven Funktionen zeigen. Dies ist von zentraler Bedeutung, da dies ein Grund für die interindividuelle Variation in dem Erfolg der Cochlea-Implantate sein könnte. Neuronale Fussspuren dieser Effekte kann man mit Hilfe von EEG identifizieren (Finke et al., 2016).

Wir konnten zusätzlich die ersten Ableitungen aus einem visuell übernommenen corticalen Areal präsentieren, und zwar mit visueller, auditorischer und bimodaler Stimulation (Land et al., 2016a). Wir konnten zum ersten mal eindeutig zeigen, dass zwar das untersuchte sekundäre auditive Areal visuelle Aktivität zeigt, aber die auditorisch evozierte Aktivität keinesfalls dadurch wesentlich reduziert ist. Damit haben wir eine Lehrbuchmeinung widerlegt.

Auf dem Bereich des gesunden Alterns haben wir ein eigene Forschungsrichtung mit Unterstützung der Industrie entwickelt. In der ersten vorbereitenden Veröffentlichung konnten wir unsere methodische Ansätze an der Maus erfolgreich etablieren (Land et al., 2016b).

Neuroprothetik: In den letzten Jahren brachte der Einsatz von Cochlea-Implantaten einen beträchtlichen Fortschritt in der Therapie von Gehörlosigkeit. Cochlea-Implantate selbst können weiter verbessert werden: Das elektrische Feld breitet sich (bei homogener Umgebung) kugelförmig im Raum aus, und kann nur rudimentär auf einen Ort gezielt werden. Neuroprothetik erfordert aber häufig eine sehr gezielte Stimulation. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu lösen,

bietet die Stimulation mit kohärentem „Licht“ (Laser). Im Rahmen des EU Projekts (ACTION) wurde die Entwicklung einer neuen Prothese ist, die Laserlicht mit nutzt. Ein weiterer Schwerpunkt auf diesem Gebiet wäre die Entwicklung von neuen objektiven Messmethoden zur Diagnostik des Hörnervzustands. Das könnte helfen, Bereiche der starken Degeneration vom Hörnerv bei der Stimulation zu vermeiden. Dazu wurden Untersuchungen zur Laser-Gewebe Interaktion durchgeführt (Kallweit et al., 2016) und Untersuchungen die unterschiedliche physikalische Phänomene zur Schallerzeugung nutzen. Diese Arbeiten wurde in Zusammenarbeit mit dem Laser Zentrum e.V. durchgeführt.

Im weiteren verbundenen Projekt untersuchten wir, wie elektrische und akustische Stimulation bei Restgehör interagieren (Sato et al., 2016). 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. 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, im solche Effekte zu generieren, was von grossen Bedeutung für experimentelle Forschung ist.

Ein weiterer Erfolg ist uns in Zusammenarbeit mit dem DHZ gelungen: wir konnten nachweisen, wie sich neuronale Aktivität unterscheidet, die mit Hilfe von zentralen auditorischen Prothesen (Hirnstammimplantat; Mittelhirnimplantat) von der Aktivität unterscheidet, die mit Cochlea-Implantaten erzeugt wird (Schierholz et al., 2017). Diese Arbeit eröffnet ein Fenster in die Erforschung von zentralen Prothesen, die wir als einen neuen Schwerpunkt der Abteilung weiterverfolgen wollen.

Unsere Arbeiten zur Variabilität der menschlichen Cochlea haben wir erfolgreich fortgeführt. Wir konnten nachweisen, dass die cochleäre Form auch Auswirkungen auf die Kräfteprofile während der Insertion eines Cochlea-Implantats hat (Avci et al., 2016). Dadurch konnten wir cochleäre Trauma mit der Variabilität der cochleären Form verknüpfen.

Literatur

Avci E, Nauwelaers T, Hamacher V, Kral A (2016) Three-Dimensional Force Profile During Cochlear Implantation Depends on Individual Geometry and Insertion Trauma. *Ear Hear* (in press)

Eggermont JJ, Kral A (2016) Somatic memory and gain increase as preconditions for tinnitus: Insights from congenital deafness. *Hear Res* 333:37-48.

Finke M, Sandmann P, Bönitz H, Kral A, Büchner A (2016) Consequences of Stimulus Type on Higher-Order Processing in Single-Sided Deaf Cochlear Implant Users. *Audiol Neurootol* 21:305-315.

Kallweit N, Baumhoff P, Krueger A, Tinne N, Kral A, Ripken T, Maier H (2016) Optoacoustic effect is responsible for laser-induced cochlear responses. *Sci Rep* 6:28141.

Kral A, Kronenberger WG, Pisoni DB, O'Donoghue GM (2016a) Neurocognitive factors in sensory restoration of early deafness: a connectome model. *Lancet Neurol* 15:610-621.

Kral A, Yusuf PA, Land R (2016b) Higher-order auditory areas in congenital deafness: Top-down interactions and corticocortical decoupling. *Hear Res* (in press)

Land R, Baumhoff P, Tillein J, Lomber SG, Hubka P, Kral A (2016a) Cross-Modal Plasticity in Higher-Order Auditory Cortex of Congenitally Deaf Cats Does Not Limit Auditory Responsiveness to Cochlear Implants. *J Neurosci* 36:6175-6185.

Land R, Burghard A, Kral A (2016b) The contribution of inferior colliculus activity to the auditory brainstem response (ABR) in mice. *Hear Res* 341:109-118.

Sato M, Baumhoff P, Kral A (2016) Cochlear Implant Stimulation of a Hearing Ear Generates Separate Electrophonic and Electroneural Responses. *J Neurosci* 36:54-64.

Schierholz I, Finke M, Kral A, Büchner A, Rach S, Lenarz T, Dengler R, Sandmann P (2017) Auditory and audio-visual processing in patients

with cochlear, auditory brainstem, and auditory midbrain implants: An EEG study. Hum Brain Mapp (in press)

Tillein J, Hubka P, Kral A (2016) Monaural Congenital Deafness Affects Aural Dominance and Degrades Binaural Processing. Cereb Cortex 26:1762-1777.

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 kortikale binaurale Repräsentation durch kongenitale Gehörlosigkeit beeinträchtigt wird. Mit Komplexitätsanalysen der Einzelzellantworten untersuchen wir, ob das naive neuronale Netzwerk bei binauraler Stimulation eine einfachere („zufällig zusammengesetzte“) funktionale Architektur aufweist. Um eine vermutete Entkopplung der höheren Areale vom primären Feld in Gehörlosigkeit (Kral and Eggermont, 2007) nachzuweisen, wird die funktionale Kopplung von PAF und DZ mit A1 unter elektrischer binauraler Stimulation und visuellen/somatosensorischer Stimulation untersucht. Korrelations- und Kausalitätsanalysen der Aktivität sollen die Stärke der funktionalen Kopplung während der binauralen Verarbeitung schichtspezifisch bei hörenden und gehörlosen Tieren vergleichen. Die Daten würden Rückschlüsse über Mechanismen der Defizite bei angeborener Gehörlosigkeit, besonders in Schallquellenlokalisierung, ermöglichen.

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.); Kooperationspartner: Sharma, Anu (Prof. Dr.), University of Colorado, USA, Tillein, Jochen, Dr., MedEl Comp. Innsbruck, Österreich; Stephen G. Lomber, Univ. of Western Ontario, Canada; Förderung: Exzellenzcluster Hearing4All und DAAD

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Presbycusis: zentrale Mechanismen

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.); Förderung: MedEl Comp., Innsbruck, Österreich.

Infrarotstimulation des Innenohres

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.); Förderung: Exzellenzcluster Hearing4All; EU Projekt ACTION; Cochlea-Implantat Industrie (MedEl Comp., Innsbruck, Österreich)

Originalpublikationen

Avci E, Nauwelaers T, Hamacher V, Kral A. Three-Dimensional Force Profile During Cochlear Implantation Depends on Individual Geometry and Insertion Trauma. Ear Hear 2016;DOI: 10.1097/AUD.0000000000000394

Blödow A, Begandt D, Bader A, Becker A, Burghard A, Kühne D, Kral A, Ngezahayo A. ATP-sensitive K(+) channels (Kir6.1/SUR1) regulate gap junctional coupling in cochlear-supporting cells. Pflugers Arch 2016;468(7):1215-1222

Butler BE, Chabot N, Kral A, Lomber SG. Origins of thalamic and cortical projections to the posterior auditory field in congenitally deaf cats. Hear Res 2017;343:118-127

Eggermont JJ, Kral A. Somatic memory and gain increase as preconditions for tinnitus: Insights from congenital deafness. Hear Res 2016;333:37-48

Finke M, Sandmann P, Bönitz H, Kral A, Büchner A. Consequences of Stimulus Type on Higher-Order Processing in Single-Sided Deaf Cochlear Implant Users. Audiol Neurootol 2016;21(5):305-315

Kallweit N, Baumhoff P, Krueger A, Tinne N, Kral A, Ripken T, Maier H. Optoacoustic effect is responsible for laser-induced cochlear responses. Sci Rep 2016;6:28141

Konerding WS, Zimmermann E, Bleich E, Hedrich HJ, Scheumann M. Female cats, but not males, adjust responsiveness to arousal in the voice of kittens. BMC Evol Biol 2016;16(1):157

Kral A. Pathophysiologie des Hörverlusts: Klassifikation und Therapieoptionen. HNO 2016;DOI: 10.1007/s00106-016-0183-1

Kral A, Kronenberger WG, Pisoni DB, O'Donoghue GM. Neurocognitive factors in sensory restoration of early deafness: a connectome model. Lancet Neurol 2016;15(6):610-621

Kral A, Yusuf PA, Land R. Higher-order auditory areas in congenital deafness: Top-down interactions and corticocortical decoupling. *Hear Res* 2017;343:50-63

Land R, Baumhoff P, Tillein J, Lomber SG, Hubka P, Kral A. Cross-Modal Plasticity in Higher-Order Auditory Cortex of Congenitally Deaf Cats Does Not Limit Auditory Responsiveness to Cochlear Implants. *J Neurosci* 2016;36(23):6175-6185

Land R, Burghard A, Kral A. The contribution of inferior colliculus activity to the auditory brainstem response (ABR) in mice. *Hear Res* 2016;341:109-118

Roemer A, Köhl U, Majdani O, Klöß S, Falk C, Haumann S, Lenarz T, Kral A, Warnecke A. Biohybrid cochlear implants in human neurosensory restoration. *Stem Cell Res Ther* 2016;7(1):148

Tillein J, Hubka P, Kral A. Monaural Congenital Deafness Affects Aural Dominance and Degrades Binaural Processing. *Cereb Cortex* 2016;26(4):1762-1777

Abstracts

2016 wurden 8 Abstracts publiziert.

Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Ptok

Tel.: 0511/532-9104 • E-Mail: ptok.martin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/paedaud.html

■ Keywords: Sprachstörungen, Stimmstörungen, kindliche Hörstörung, Dysphagie

Forschungsprofil

Während in früheren Generationen die Unfähigkeit zu manueller Tätigkeit den Krankheitsbegriff wesentlich geprägt hat, gewinnen heutzutage kommunikative Fähigkeiten zunehmend an Bedeutung. Untersuchungen haben gezeigt, dass der volkswirtschaftliche Verlust durch die Beeinträchtigung der Kommunikationsfähigkeit alleine in den USA jährlich in einer Größenordnung von mehr als 100 Mrd. US\$ liegt. Es hat sich gezeigt, dass unter Arbeitslosen diejenigen besonders schwer in eine Arbeitsstelle zu vermitteln sind, deren sprachliche Kommunikation eingeschränkt ist. Dabei spielen sowohl Beeinträchtigungen der impressiven (Hören) als auch expressiven (Sprache, Sprechen, Stimme) Kommunikation eine Rolle. Ganz unabhängig davon ist es für die Betroffenen und deren Angehörige ein schwerer Schicksalsschlag, wenn durch Hör-, Sprach-, Sprech- oder Stimmstörungen der Informationsaustausch gravierend beeinträchtigt ist. Insbesondere bei kindlichen Hörstörungen kann eine nicht oder zu spät behandelte Hörstörung zu irreversiblen Schäden führen, die nicht nur die Entwicklung auf sprachlicher, sondern auch auf intellektueller, sozialer und emotionaler Ebene bleibend behindert. Denn die Einschränkung der Sprech- und Sprachfähigkeiten hat nach heutigem Wissen auch häufig alltagsrelevante Auswirkungen auf die Schriftsprach- und Lesekompetenzen. Ausreichende Fertigkeiten in diesem Bereich sind aber in der gesamten Arbeitswelt nicht mehr wegzudenken.

Schluckstörungen sind nicht nur lebensqualitätsmindernd, sondern führen aufgrund des Risikos von Aspirationen auch zu einer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate. 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. h.c.); Kooperationspartner: Firma Physiomed Elektromedizin AG; Förderung: AIF Projekt GmbH

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Entwicklung eines Therapieverfahrens zur Behandlung chronischer Sinusitis auf Basis der Elektrostimulation

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Firma Physiomed Elektromedizin AG; Förderung: AIF Projektform: Kooperationsprojekt

Evaluation des laryngealen Adduktionsreflexes mit einem mechatronischen Mikrotropfen-Laryngoskop

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Institut für Mechatronische Systeme (imes); Förderung: DFG

Hochauflösungsmanometrische Untersuchungen zum velopharyngealen Abschluß

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr. h.c.)

Originalpublikationen

Jungheim M, Busche A, Miller S, Schilling N, Schmidt-Thieme L, Ptok M Calculation of upper esophageal sphincter restitution time from high resolution manometry data using machine learning. *Physiol Behav* 2016;165:413-424

Jungheim M, Donner S, Bleeker S, Ripken T, Krueger A, Ptok M Effect of saline inhalation on vocal fold epithelial morphology evaluated by optical coherence tomography. *Laryngoscope* 2016;126(10):E332-6

Kühn D, Miller S, Ptok M Phonetisch-phonologische Störungen: Diagnostik und Therapie aus phoniatischer Sicht. *Forum HNO* 2016;(6)309

Ptok M, Kuhn D, Miller S, Jungheim M, Schroeter S Larynxreflexe und larynxassoziierte Reflexe. *HNO* 2016;64(6):435-444

Ptok M, Kühn D, Miller S, Koch T, Jungheim M Diagnostik auditiver Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen. *Sprachförderung und Sprachtherapie in Schule und Praxis* 2016;(3)114-119

Ptok M, Schroeter S Charakterisierung des laryngealen Adduktionsreflexes durch Stimulation mit Mikrotropfen-Impulsen (microdroplet impulse testing). *Laryngorhinootologie* 2016;95(7):482-489

Ptok M, Schroeter S Gezielte Auslösung des laryngealen Adduktionsreflexes per Mikrotropfenabgabe: Entwicklung einer Vorrichtung. *HNO* 2016;64(3):149-155

Übersichtsarbeiten

Ptok M, Miller S, Kühn D Diagnostik auditiver Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen bei Kindern. *HNO* 2016;64(4):271-83; quiz 284-5

Abstracts

2016 wurden 10 Abstracts publiziert.

Promotionen

Clemens, Eva Helene Melanie (Dr. med. dent.): Untersuchungen zur kortikalen pharyngo-ösophagealen Projektion.

Schroeter, Sarah (Dr. med. dent.): Hochgeschwindigkeits- und elektrotomographische Analyse des laryngealen Adduktionsreflexes.

Klinik für Kieferorthopädie

■ Direktor: Prof. Dr. Rainer Schwestka-Polly

Tel.: 0511/532-4846 • E-Mail: schwestka-polly.rainer@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/kieferorthopaedie.html

■ 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

Lückenschluss von distal bei nicht angelegten Prämolaren im Unterkiefer mit einer vollständig individuellen linguale Apparatur in Kombination mit der Herbst-Apparatur

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 (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.

Nichtanlagen von Zähnen betreffen häufig zweite Prämolaren im Unterkiefer. Eine Therapiemöglichkeit ist, Lücken aufgrund dieser nicht angelegten Zähne durch Mesialbewegung der weiter distal stehenden Zähne ohne eine Ausgleichsextraktion im Oberkiefer zu schließen. Dazu ist eine Verankerung der anterior stehenden Zähne im Unterkiefer erforderlich. Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Verifizierung der Möglichkeit des Lückenschlusses von distal bei nicht angelegten zweiten Prämolaren im Unterkiefer ohne Ausgleichsextraktion im Oberkiefer mit einer vollständig individuellen linguale Apparatur in Kombination mit einer Herbst-Apparatur als Verankerung (Abb. 1 bis 4).



Abb. 1: Vollständig individuelle linguale Apparatur im Unterkiefer in situ, zweite Prämolaren nicht angelegt



Abb. 2: Herbst-Apparatur zur Verankerung der unteren anterioren Zähne in situ



Abb. 3: Kieferorthopädische Mechanik zum Lückenschluss von distal im Bereich der zweiten Prämolaren



Abb. 4: Vollständiger Lückenschluss im Bereich der zweiten Prämolaren, Retentionsdrähte in situ

Bei 15 konsekutiv behandelten jugendlichen Patienten mit insgesamt 21 nicht angelegten zweiten Unterkiefer-Prämolaren sollten jeweils die beiden Unterkiefer-Molaren mesialisiert werden. Zur Verankerung wurde eine vollständig individuelle linguale Apparatur nach Wiechmann mit einer Herbst-Apparatur kombiniert. Die Effizienz und Zuverlässigkeit dieses Konzeptes wurden anhand von Modellen und intraoralen Fotos zu den Zeitpunkten Behandlungsbeginn (T0), Beginn der Herbst-Phase (T1), Ende der Herbst-Phase (T2) und Behandlungsende (T3) anhand folgender Parameter überprüft: Größe der jeweiligen Lücke, Bisslage (Eckzahnbeziehung), Geschwindigkeit des Lückenschlusses (mm / Monat) und Dauer der Behandlung.

Zu Beginn des Lückenschlusses betrug die Größe der rein von distal zu schließenden Lücken im Durchschnitt 6,4 mm und der Distalbiss im Eckzahnbereich der betreffenden Seite 2,9 mm. In allen Fällen konnten die Lücken komplett körperlich geschlossen und eine neutrale Eckzahnbeziehung eingestellt werden. Die Molaren wurden im Durchschnitt 0,6 mm / Monat mesialisiert. Die Gesamtbehandlungsdauer lag bei 37,2 Monaten.

Beide Unterkiefermolaren einer Seite können bei nicht angelegten zweiten Prämolaren mit der Herbst-Apparatur in Kombination mit einer vollständig individuellen linguale Apparatur zuverlässig mesialisiert werden. Bei gleichzeitiger Distalbisslage ist zudem eine Einstellung in den Neutralbiss möglich. Die bei derartig großen Zahnbewegungen naturgemäß überdurchschnittlich lange Behandlungsdauer lässt den Einsatz linguale Apparaturen auch aufgrund kariesprophylaktischer Überlegungen sinnvoll erscheinen.

Somit kann bei der Behandlung mit einer vollständig individuellen linguale Apparatur das prognostizierte Endergebnis mit exzellenter Genauigkeit erreicht werden.

■ Projektleitung: Wiechmann, Dirk (Prof. Dr. med. dent. Dr. h.c.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Metzner, Rebecca Frederike (Dr. med. dent.): Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Vu, Julius (Dr. med. dent.): Kieferorthopädische Fachpraxis, Nordhorn; Förderung: Industrie

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Behandlungsgenauigkeit einer vollständig individuellen linguale Apparatur bei der Therapie von Kiefer- und Zahnfehlstellungen

■ Projektleitung: Wiechmann, Dirk (Prof. Dr. med. dent. Dr. h.c.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Metzner, Rebecca Frederike (Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Vu, Julius (Dr. med. dent.), Kieferorthopädische Fachpraxis, Nordhorn; 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 (PD Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde; Förderung: Industrie

Originalpublikationen

Bock NC, Ruf S, Wiechmann D, Jilek T. Herbst plus Lingual versus Herbst plus Labial: a comparison of occlusal outcome and gingival health. *Eur J Orthod* 2016;38(5):478-484

Daratsianos N, Bourauel C, Fimmers R, Jäger A, Schwestka-Polly R. In vitro biomechanical analysis of torque capabilities of various 0.018" lingual bracket-wire systems: total torque play and slot size. *Eur J Orthod* 2016;38(5):459-469

Melsen B. The role of orthodontics in the regeneration of the degenerated dentition. *J Oral Rehabil* 2016;43(3):226-237

Pauls A, Nienkemper M, Schwestka-Polly R, Wiechmann D. Behandlungsgenauigkeit der vollständig individuellen lingualen Apparat WLN: Eine retrospektive Kohortenstudie. *J Orofac Orthop* 2017;78(1):52-61

Abstracts

2016 wurden 6 Abstracts publiziert.

Promotionen

Metzner, Rebecca Frederike (Dr. med. dent.): Vergleichende Untersuchung zur Verankerungsqualität von Mikroschrauben und der Herbst-Apparatur in Kombination mit Lingualtechnik bei der Mesialisierung von Unterkiefermolaren ohne Ausgleichsextraktionen im Gegenkiefer.

Reuschl, Ralph Philip (Dr. med. dent.): Die digitale Modellanalyse von 3D Laser-gescannten Kiefermodellen im Vergleich mit der analogen Auswertung von Gipsmodellen.

Master

Hahn, Marion (M.Sc. Lingual Orthodontics): Orthodontic treatment of adolescents with a completely customized lingual appliance- practicability in daily routine.

Jacobs, Collin (M.Sc. Lingual Orthodontics): Single tooth torque correction in the lower frontal area by a completely customized lingual appliance.

Jacobs, Viviana (M.Sc. Lingual Orthodontics): Root resorptions after therapy with a completely customized lingual appliance with and without extratorque.

Kavanagh, Conal (M.Sc. Lingual Orthodontics): Seating forces produced by six different ligation modules for second order control with a completely customized lingual appliance.

Minch, Livia (M.Sc. Lingual Orthodontics): The effect of the forces and moments on maxillary anterior and posterior teeth and on occlusion with a completely customized lingual appliance - a FEM study.

Stipendium

Wiechmann, Dirk (Prof. Dr. med. dent. Dr. h.c.): Klinik für Kieferorthopädie: Ehrendoktor der Universität Montpellier, Frankreich („Docteur Honoris Causa“).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.): Klinik für Kieferorthopädie: Editorial Board Mitglied beim „Journal of Orofacial Orthopedics“; Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift „Kieferorthopädie“.

Wiechmann, Dirk (Prof. Dr. med. dent. Dr. h.c.): Klinik für Kieferorthopädie: Enseignant Emerite Associe der Universität Montpellier, Frankreich; Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift „Informationen aus Orthodontie und Kieferorthopädie“; Klinik für Kieferorthopädie: Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift „International Orthodontics“; Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift „Head and Face Medicine“.

Patente

Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.): Klinik für Kieferorthopädie: Verfahren zur Herstellung eines Operationssplints und Vorrichtung zur dreidimensionalen Einstellung eines Oberkiefermodells. Patentschrift DE 41 43 252 C2, München 1994.

Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.): Klinik für Kieferorthopädie: Articulator for cast surgery and method of use. United States Patent 5,281,135, Washington 1994.

Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Dr. Nils-Claudius Gellrich

Tel.: 0511/532-5033 • E-Mail: gellrich.nils-claudius@mh-hannover.de • www.mkg-hannover.de

■ Keywords: Tissue-Engineering, Computer-assistierte Chirurgie, biologisch adäquater Knochenersatz, Hybridimplantat, Patienten-spezifische Implantate, Wiederherstellung

Forschungsprofil

Ein wichtiger Aspekt der klinischen Tätigkeit der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ist der Ersatz knöcherner oder kombinierter Hart- und Weichgewebedefekte 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. 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 Hannover (MHH) 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

In vivo Modelle für die Evaluation regenerativer Strategien

Ein gravierendes Problem bei der Defektversorgung durch TE-Konstrukte ist die begrenzte Überlebensrate der auf die Scaffoldstrukturen ausgebrachten Zellen nach der Implantation, bedingt durch den nicht vorhandenen Anschluss an

die Mikrozirkulation im Defektbereich. Ein wesentlicher Schlüssel zur Erreichung einer hohen Überlebensrate von Zellen auf TE-Konstrukten und damit zum klinischen Erfolg der Defektversorgung, ist daher eine schnelle und vollständige Vaskularisation der Konstrukte. Zur Versorgung von Konstrukten in klinisch relevanter Größe reicht die anfängliche, nur auf Diffusion basierende, Zufuhr von Sauerstoff und Nährstoffen nicht aus. Im Rahmen einer Kooperation mit der Klinik für Plastische, Ästhetische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie und der Klinik für Herz-, Thorax, Transplantations- und Gefäßchirurgie innerhalb der Forschungsinitiative „Biofabrication for NIFE“ werden derzeit komplexe Konstrukte entwickelt, die auch für die Versorgung von größeren Defekten geeignet sind. Aufbauend auf den bisherigen Vorarbeiten und Erfahrungen der beteiligten Kooperationspartner wird ein Hybridimplanat entwickelt, das auf einer metallischen Gerüststruktur basiert und durch eine Besiedelung mit Zellen vitalisiert wird. Zur Versorgung des Konstruktes soll ein mikrochirurgischer Gefäßanschluss geschaffen werden (arterio-venöser Loop), der eine sofortige Verbindung des Konstruktes mit dem Gefäßsystem des Empfängerorganismus erlaubt.

Die zur Entwicklung eines derart komplexen Konstruktes notwendigen Untersuchungen können nur in einem geeigneten Tiermodell durchgeführt werden. Ein Nachstellen der im lebenden Organismus ablaufenden Vorgänge, wie sie bei der Integration von TE-Konstrukten auftreten, ist in einem in vitro Modell nicht möglich. Die ablaufenden Vorgänge der Angiogenese und Osteogenese sind streng regulierte Vorgänge, in die eine Vielzahl von Geweben und Zelltypen involviert sind, so dass es nicht möglich ist, entsprechende in vitro Modelle zu entwickeln. Die bisher in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie genutzten Untersuchungsmodelle bieten aufgrund von Größenbeschränkungen keine Möglichkeit eines mikrovaskulären Gefäßanschlusses. Daher wurde, aufbauend auf die bisherigen Untersuchungen, ein neues Kammermodell entwickelt (Abbildung 1). Am Versuchstier Ratte wird hierzu eine Beobachtungskammer am Femur angelegt, die den Anforderungen der Versuchsreihen in idealer Weise gerecht wird: Es ist die direkte Beobachtung des Defektes und der Vorgänge bei der Entwicklung einer Mikrozirkulation im implantierten Konstrukt ebenso möglich, wie die Schaffung eines mikrochirurgischen Gefäßanschlusses.



Abb. 1: Bestandteile der Beobachtungskammer am Rattenfemur, die Kammer wird mit Osteosyntheseschrauben, über die zugehörigen Bohrungen, mit dem Femur verschraubt. Dadurch ist die Kammer lagestabil über dem Defekt platziert und dient gleichzeitig zur laststabilen Fixierung des Defektes. Verschlössen wird die Kammer durch ein Deckglas (in der Abbildung nicht dargestellt), welches mit einem Sprengring gesichert wird. Der Metalldeckel dient zum Schutz des Deckglases und verhindert Manipulationen der Tiere an der Kammer.

Das Modell der Femurkammer an der Ratte ist ein chronisches Beobachtungsmodell. Durch das Deckglas, mit dem die Kammer verschlossen ist, ist eine repetitive Beobachtung der wachsenden Mikrozirkulation im Beobachtungsfeld, bzw. im implantierten TE-Konstrukt möglich. Verwendung findet hierfür die intravitale Fluoreszenzmikroskopie. Durch die repetitive Beobachtung der Vorgänge in einem Tier, ergibt sich ein genaues Bild der dynamischen Veränderungen

der Mikrozirkulation (Abbildung 2) und damit auch eine objektive Vergleichsmöglichkeit zwischen verschiedenen konfigurierten Konstrukten. Sichtbar werden im mikroskopischen Bild die wachsenden und sich neubildenden Mikrogefäße, weiterhin können hämodynamische Parameter (Scherrate, Fließgeschwindigkeit, Gefäßpermeabilität) und Leukozyten-/ Endothelinteraktionen (als Maß für die Biokompatibilität der Konstrukte) ermittelt werden. Da es sich um dynamische Prozesse handelt, erfolgt eine Aufzeichnung als Videodatei auf DVD zur späteren Auswertung. Durch die Trennung von Aufnahme und Auswertung wird die Beobachtungs- und Narkosezeit für die Versuchstiere möglichst kurz gehalten.

Genutzt werden kann das Modell der Femurkammer an der Ratte für die Untersuchung jeder Art von TE-Konstrukt

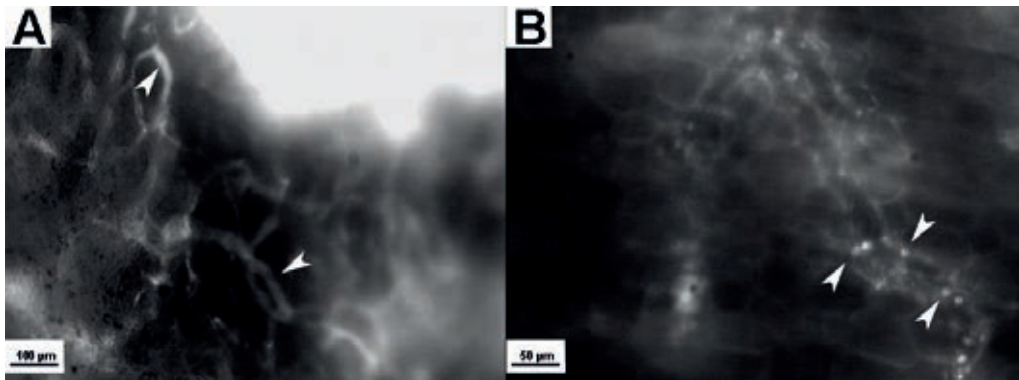


Abb. 2: Standbilder aus aufgezeichneten Videosequenzen als Beispiel für die Intravitalmikroskopie. A) Übersichtsaufnahmen mit geringer Vergrößerung dienen zur Längenmessung der wachsenden Mikrogefäße (Pfeile). B) Detailaufnahme mit hoher Vergrößerung. Leukozyten sind durch den Farbstoff Rhodamin markiert (Pfeile), u.a. kann so die Interaktion von Leukozyten mit dem Endothel quantifiziert werden.

oder Implantat, natürlich unter der Voraussetzung, dass die Abmessungen des Implantates den Dimensionen des Versuchstieres angepasst sind. Die Femurkammer hat den Vorteil, dass dieses Modell universell eingesetzt werden kann: Es ist möglich einen Defekt im Femur im Bereich der Kammer zu generieren und in diesen Defekt ein Implantat einzusetzen. Im Laufe der anschließenden Beobachtungszeit erfolgt dann die mikroskopische Analyse des Wachstums der Mikrogefäße, die Erfassung der oben genannten hämodynamischen Parameter und die abschließende Auswertung der intravitalmikroskopischen Videosequenzen.

Am Ende der Beobachtungszeit wird das TE-Konstrukt oder das Implantat mit dem umgebenden Gewebe entnommen und histologisch aufgearbeitet. Auch wenn diese abschließende histologische Bewertung, im Gegensatz zu den Videosequenzen, nur eine Momentaufnahme darstellt, kann durch den Einsatz unterschiedlicher histologischer und immunhistologischer Verfahren eine Bestätigung der vorher ermittelten *in vivo* Daten erfolgen (Abbildung 3 A + B).

Das Femurkammermodell bietet aber auch die Möglichkeit Implantate und deren Interaktion mit dem Knochen und dem Periost zu untersuchen ohne dass ein Defekt angelegt werden muss. Im Rahmen der DFG-Forschergruppe 2180 „Gradierte Implantate“ untersuchen wir im Teilprojekt 8 regenerative Strategien zur Behandlung von Sehndefekten an der Rotatorenmanschette. Das zu entwickelnde Implantat soll im Hinblick auf sein Einwachsverhalten, die ausgelöste Bildung von neuen Mikrogefäßen und die Biokompatibilität untersucht werden. Hier eignet sich die Femurkammer im besonderen Maße, da diese die Möglichkeit bietet, diese Parameter an dem wichtigen Übergang vom Implantat zum Knochen zu untersuchen (Abbildung 4).

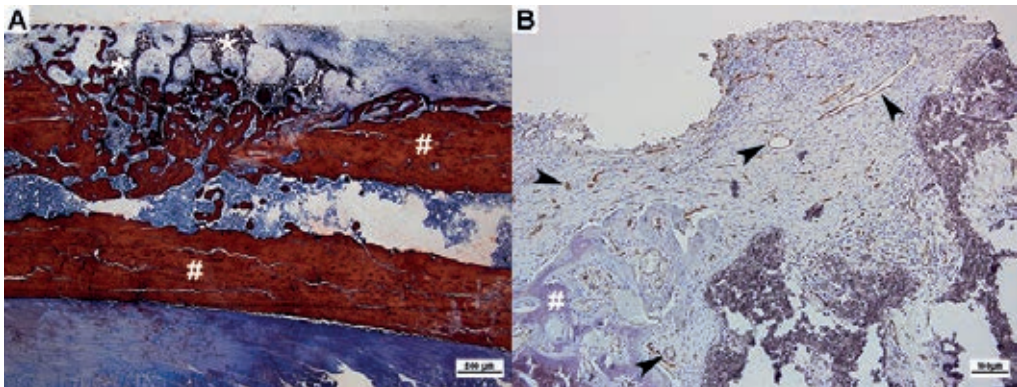


Abb. 3: Ergebnisse der histologischen Aufarbeitung der Proben aus der Femurkammer am Ende der Beobachtungszeit. A) Querschnitt durch einen Femurdefekt, durch die verwendete Alizarin-Färbung wird bestehende und neugebildete Knochensubstanz (#) rötlich angefärbt, Muskel- und Bindegewebe wird bläulich angefärbt. Als Implantat wurde hier ein auf β -Tricalciumphosphat basierendes Konstrukt verwendet (*). B) Immunhistologischer Nachweis von Mikrogefäßen. Durch den Nachweis von CD31 wird das Endothel der Gefäße (Pfeile) braun angefärbt. Durch die Gegenfärbung mit Hämalaun kann das umgebende Bindegewebe, neugebildete Knochensubstanz (#) und das β -Tricalciumphosphat-Konstrukt (*) angefärbt werden.

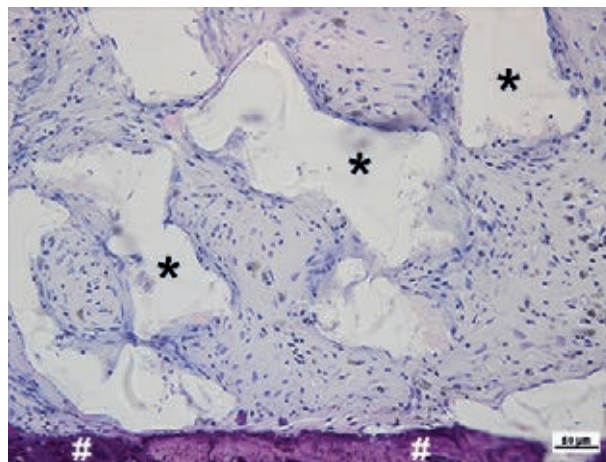


Abb. 4: Querschnitt durch ein Präparat eines Implantates für Sehndefekte am Ende der Beobachtungszeit in der Femurkammer, HE-Färbung. Knochensubstanz (#) blau-rötlich angefärbt, Muskel- und Bindegewebe wird bläulich dargestellt. Das Implantat (*) wird nicht angefärbt.

Kleintiermodelle, wie die Femurkammer an der Ratte, sind wichtige Hilfsmittel bei der Entwicklung neuartiger Implantate und Behandlungsstrategien. Diese Modelle zeichnen sich durch eine einfache Versuchsdurchführung aus und erlauben eine schnelle Weiterentwicklung neuartiger Konstrukte. Weiterhin ist eine umfangreiche histologische Aufarbeitung möglich, da die Präparate nur begrenzte Dimensionen aufweisen und vielfältige Antikörper für eine immunhistologische Untersuchung zur Verfügung stehen. Allerdings ist die strikte Begrenzung der Größe der Konstrukte, die sich aus der geringen Körpergröße der Versuchstiere ergibt, gleichzeitig auch eine deutliche Limitation.

Durch die geringe Größe der Versuchstiere besteht nicht die Möglichkeit, Konstrukte in klinisch relevanter Größe zu untersuchen. Als Alternative bieten sich hier verschiedene Großtiermodelle an, die eine Untersuchung in Dimensionen, die dem humanen Patienten entsprechen, zulassen. Zu beachten ist hierbei aber die deutlich komplexere Versuchsdurchführung, die sich aus den höheren medizinischen Ansprüchen der größeren Tierart, den deutlich höheren Kosten, der komplexeren Aufarbeitung der histologischen Proben usw. ergibt. In einem aktuellen Beispiel untersuchen wir

Möglichkeiten der Defektversorgung und prothetischen Rehabilitation bei großflächigen Defekten am Unterkiefer. Derzeitiger Goldstandard für die Versorgung dieser Defekte ist, wie oben beschrieben, die Transplantation von autologem Knochen. Die prothetische Versorgung auf dentalen Implantaten erfolgt dann sekundär nach einer Einheilungsphase. Für eine ausreichende Verankerung dieser Implantate ist eine entsprechende Knochenqualität notwendig; ist diese nicht vorhanden und kann auch mittels Augmentation oder Transplantation von Gewebe nicht erreicht werden, ist eine prothetische Versorgung des Patienten derzeit nicht möglich. Um diesen Limitationen zu begegnen und eine prothetische Versorgung auch bei komplexeren Fällen in atrophien, teilresezierten, bestrahlten Kieferanteilen oder bei Komorbiditäten zu ermöglichen, wurde in unserer Klinik die Versorgung mit subperiostalen Implantaten weiterentwickelt.

Diese Gerüststruktur-basierten Implantate werden als Weltneuheit Patienten-spezifisch im CAD/CAM-Verfahren anhand einer präoperativ erstellten 3D-Bildgebung geplant, additiv gefertigt und unter Verwendung multipler Osteosyntheseschrauben funktionsstabil am Knochen fixiert.

Für die Testung dieser Implantate ist ein Kleintiermodell aus den oben genannten Gründen nicht geeignet. Einzig sinnvoll ist der empirische Funktionsnachweis der weiterentwickelten Implantate in einem Großtiermodell, das Dimensionen aufweist, die denen der humanen Patienten ähnlich sind. Ein geeignetes Modell hierfür ist das LeWe Minipig, da hier verschiedene Vorteile miteinander verbunden sind: Größe und Gewicht der Tiere erlauben ein gutes Handling, der Unterkiefer weist eine Größe auf, welche einen direkten Vergleich mit dem humanen Patienten erlaubt. Des Weiteren ist die Belastung, welche die Implantate durch die Kaubewegung bei der Nahrungsaufnahme erfahren, mit der Situation beim Menschen vergleichbar (Abbildung 5).



Abb. 5: **A)** Präoperative Planung einer Defektversorgung mit dem innovativen subperiostalen Implantat. **B)** An die individuelle Defektsituation angepasstes subperiostales Implantat, additive Fertigung aus Titan. **C)** Einsatz des subperiostalen Implantates im Tiermodell LeWe Minipig, das Implantat wird durch Osteosyntheseschrauben last- und funktionsstabil am Unterkiefer befestigt.

■ Projektleitung: Jehn, Philipp (Dr. med. Dr. med. dent.), Spalthoff, Simon (Dr. med. dent.), Rahlf, Björn (Dr. med. dent.), Kampmann, Andreas (Dr. rer. nat.), Tavassol, Frank (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: DFG, MWK, Volkswagenstiftung, Förderstiftung MHH Plus

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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

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.

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)

Biofabrication for NIFE, Modul M1 Tissue Engineering, 2. Förderperiode

■ 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 (ZN3228)

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. in Dr. rer. nat.), Technische Universität Braunschweig, Institut für Pharmazeutische Technologie, Hoffmann, Andrea (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Orthopädie, Menzel, Henning (Prof. Dr. rer. nat.), Technische Universität Braunschweig, Institut für Technische Chemie, Rinas, Ursula (Prof. 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

Zwanzig 20 - smart3 - Smart-Implant, TP3 "Studie zur Machbarkeit von Implantaten mit integrierten Formgedächtnismaterialien für die Dentalchirurgie

■ Projektleitung: Göpel, Henry, Zahntechnik Leipzig; Böhme, Jörg (PD Dr. med.), Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Unfallchirurgie und Plastische Chirurgie Leipzig; Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Medizinische Hochschule Hannover; Härtel, Stefan, Asklepios Orthopädische Klinik Hohwald / Neustadt; Landes, Johannes (Dr.), Schneider, Franziska (Dr.), Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V.; Förderung: BMBF 03ZZ1009C

PSI Dental

■ Projektleitung: Spalthoff, Simon (Dr. med. dent.); Jehn, Philipp (Dr. med. Dr. med. dent.); Rahlf, Björn (Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prod. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Förderstiftung MHH Plus

Bestimmung der Membrandegeneration bei dentoalveolären Eingriffen in der Anwendung von zwei verschiedenen Instrumenten

■ Projektleitung: Rahlf, Björn (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Stoetzer, Markus (Dr. med. dent.), Bundeswehr Sanitätsdienst; Förderung: Wirtschaft: Geistlich

Auswerteeinheit IVM

■ Projektleitung: Tavassol, Frank (Prof. Dr. med, Dr. med. dent); Förderung: Förderstiftung MHH Plus

Originalpublikationen

Bormann KH, Weber K, Kloppenburg H, Koch A, Meiser P, Gellrich NC. Perioperative Bromelain Therapy after Wisdom Teeth Extraction - A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded, Three-Armed, Cross-Over Dose-Finding Study. *Phytother Res* 2016;30(12):2012-2019

Duda F, Lipokatic-Takacs E, Loos A, Lüdtke N, Wilhelmi M, Kampmann A, Voigt H, Schubert C, Elff M, Lenarz T, Haverich A. Institutional and sociopolitical factors in supporting clinical translation: the case of biomedical implant research in Hannover, Germany. *BioNanoMat* 2016;17(1-2):89-92

Lemound J, Schenk M, Keller G, Stucki-Koch A, Witting S, Kreipe H, Hussein K. Cytogenetic and immunohistochemical biomarker profiling of therapy-relevant factors in salivary gland carcinomas. *J Oral Pathol Med* 2016;45(9):655-663

Lexow GJ, Schurzig D, Gellrich NC, Lenarz T, Majdani O, Rau TS. Visualization, measurement and modelling of the cochlea using rotating midmodiolar slice planes. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2016;11(10):1855-1869

Lichtenstein JT, Zeller AN, Lemound J, Lichtenstein TE, Rana M, Gellrich NC, Wagner ME. 3D-Printed Simulation Device for Orbital Surgery. *J Surg Educ* 2017;74(1):2-8

Rahlf B, Ulmer F, Stiesch M, Gellrich NC, Pott PC. „Triple-Win“ in der Implantatprothetik durch koordinierte Kommunikation zwischen Patient, Zahnarzt und Chirurg. *ZWR* 2016;125(4):144-149

Rana M, Czerns F, Wingartz F, Gellrich NC, Rana M. Doctors' tacit knowledge on coping processes of oral cancer patients: A qualitative study. *J Craniomaxillofac Surg* 2016;44(12):1977-1983

Spalthoff S, Zimmerer R, Dittmann O, Tavassol F, Dittmann J, Gellrich NC, Jehn P. Piezoelectric surgery and navigation: a safe approach for complex cases of Eagle syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016;45(10):1261-1267

Spalthoff S, Zimmerer R, Jehn P, Gellrich NC, Handschel J, Krüskemper G. Neck Dissection's Burden on the Patient: Functional and Psychosocial Aspects in 1,652 Patients With Oral Squamous Cell Carcinomas. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;DOI: 10.1016/j.joms.2016.09.037

Stier R, Otte D, Müller C, Petri M, Gaulke R, Krettek C, Brand S. Effectiveness of Bicycle Safety Helmets in Preventing Facial Injuries in Road Accidents. *Arch Trauma Res* 2016;5(3):e30011

Stoetzer C, Papenberg B, Doll T, Völker M, Heineke J, Stoetzer

M, Wegner F, Leffler A. Differential inhibition of cardiac and neuronal Na(+) channels by the selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors duloxetine and venlafaxine. *Eur J Pharmacol* 2016;783:1-10

Zimmerer RM, Ellis E 3rd, Aniceto GS, Schramm A, Wagner ME, Grant MP, Cornelius CP, Strong EB, Rana M, Chye LT, Calle AR, Wilde F, Perez D, Tavassol F, Bittermann G, Mahoney NR, Alamillos MR, Basic J, Dittmann J, Rasse M, Gellrich NC. A prospective multicenter study to compare the precision of posttraumatic internal orbital reconstruction with standard preformed and individualized orbital implants. *J Craniomaxillofac Surg* 2016;44(9):1485-1497

Zimmerer RM, Jehn P, Kokemüller H, Abedian R, Lalk M, Tavassol F, Gellrich NC, Spalthoff S. In vivo tissue engineered bone versus autologous bone: stability and structure. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017;46(3):385-393

Abstracts

2016 wurden 69 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bokelmann, Barbara (Dr. med. dent.): In vivo Analyse der Mikrohämodynamik, der Inflammationsreaktion sowie der Defektheilung des Periostes und die Auswirkung von Ibuprofen mit Hilfe der intravitralen Fluoreszenzmikroskopie.

Hänschen, Madeleine (Dr. med. dent.): Die Effektivität von Recipro® bei der Revision von Wurzelfüllungen in geraden Kanälen im Vergleich mit zwei etablierten Methoden eine In-vitro-Studie.

Khoschdel, Maizam (Dr. med. dent.): Die Rolle von Lebensqualität und psychischer Belastung in der Krankheitsverarbeitung von Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom.

Ludwig, Nils (Dr. med.): Tumorangiogenese durch CD24+ Tumorstammzellen in Karzinomen der Kopf-Hals-Region in der Rückenhautkammer der NODSCID-Maus.

Madry, Anna-Friederike (Dr. med. dent.): Fluoreszenz- unterstützte Diagnostik von Tumorerkrankungen der Mundhöhle mit dem VELscope - eine prospektive, klinische Studie.

Reinke, Christiane (Dr. med. dent.): Einfluss des Umgebungsdrucks auf die Retentionskraft und Dichtigkeit verschiedener Wurzelkanalstifte.

Zimmerer, Rüdiger Martin (Dr. med. dent.): Mikrostruktur und biomechanische Evaluation vaskularisierter, präfabrizierter, bioartifizierbarer Konstrukte.

Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde

■ Direktor: Prof. Dr. Meike Stiesch

Tel.: 0511/532-4774 • E-Mail: stiesch.meike@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zpr-root.html

■ Keywords: Biomaterialien, Materialforschung, Implantate, Biofilm, Infektionen, Regenerative Medizin, Implantat-assoziierte Infektionen

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte der Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde liegen im Bereich der Zahnärztlichen Technologie und Biomaterialforschung, der Erforschung Implantat-assoziiierter Infektionen, der Erforschung von Interaktion oraler Infektionen mit systemischen Erkrankungen 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 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. 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 NGS-Sequenzierung) und mikroskopischen Methoden (u.a. CLSM - Konfokale Lasermikroskopie, AFM - Atomic Force Mikroskopie, REM - Rasterelektronenmikroskopie). Außerdem wurden In-vivo-Modelle etabliert, innerhalb derer Biofilme atraumatisch analysiert und orale und Implantat-assoziierte Infektionen erforscht werden können. Weiterhin werden in DFG-geförderten experimentellen und klinischen Studien sowie in einem Level 3-Projekt der Nationalen Kohorte Zusammenhänge zwischen oralen Infektionen und kardiovaskulären Erkrankungen erforscht.

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 stellt mit der Leitung des Forschungsbereichs Implantat-assoziierte Infektionen einen wesentlichen Bestandteil des Niedersächsischen Zentrums für Implantatforschung und Entwicklung (NIFE) dar.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Die Entwicklung Bakterien-abweisender Oberflächenfunktionalisierungen zur Steigerung der Infektionsresistenz von Implantaten“

In Deutschland werden jährlich knapp 2 Millionen Implantate als Ersatz für verlorengegangene Gewebe- bzw. Organstrukturen inseriert, davon allein 50% dentale Implantate. Seit vielen Jahren ist ein stetig steigender Bedarf an Implantatversorgungen zu verzeichnen, der auch weiter in die Zukunft prognostiziert wird. Gründe hierfür sind die demographische Entwicklung in Deutschland aber auch der gesellschaftlichen Anspruch, eine aktive Lebensführung bis ins hohe Alter beibehalten zu können. Diesen Erfordernissen muss bei der Entwicklung der kommenden Implantatgeneration Rechnung getragen werden, so dass die Verbesserung der Implantatsicherheit und Langzeitprognose Gegenstand der aktuellen Forschung sind. Trotz des in den letzten Jahren gestiegenen Forschungsaufwands, gehören Biofilm-assoziierte Implantatinfektionen nach wie vor zu den häufigsten Komplikationen, welche den langfristigen Erfolg einer Implantatversorgung gefährden. Im Biofilm sind Bakterien durch Einbettung in eine als Diffusionsbarriere-wirkende extrazelluläre Polymermatrix (EPS) sowie durch metabolische Adaption vor negativen Umwelteinflüssen geschützt. Aus diesem Grund bleiben die Immunantwort des Wirts und antimikrobielle Therapien zumeist wirkungslos. In vielen Fällen hat die Infektion daher den Verlust des Implantats zur Folge. Bislang konnte die erhöhte Infektionsanfälligkeit von Implantaten noch nicht durch den Einsatz weiterentwickelter Werkstofftechnologien in entscheidendem Maße reduziert werden. Aktuelle Forschungsansätze zeigen jedoch, dass neue Oberflächenfunktionalisierungen eine signifikant verbesserte Infektionsresistenz von Implantaten in greifbare Nähe rücken lassen.

In dem vorgestellten Projekt sollten antibakteriell-funktionalisierte Implantatoberflächen entwickelt werden, die der Gefahr einer bakteriellen Besiedlung und damit der Ausbildung entzündlicher Prozesse entgegenwirken. Diesen Ansatz verfolgt das Konzept der Slippery Liquid Infused Porous Surfaces (SLIPS). Dabei wird durch Immobilisierung eines inerten, zähflüssigen Lubrikanten auf einer Werkstoffoberfläche ein stark Bakterien-abweisender Effekt generiert. In dem Projekt wurde ein Verfahren zur Erzeugung von SLIPS auf Titanoberflächen entwickelt und die Wirkung der Funktionalisierung auf die bakterielle Anlagerung und Biofilmbildung unter verschiedenen experimentellen Bedingungen evaluiert. Dem Werkstoff Titan kommt in der zahnmedizinischen Implantologie, aber auch einer Vielzahl anderer chirurgischer Disziplinen, aufgrund seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften und der sehr guten Biokompatibilität, eine besondere Bedeutung zu. Eine antibakterielle Funktionalisierung dieses Werkstoffs ist daher von großem medizinischem Interesse. Die einzelnen Prozessschritte zur Erzeugung von Titan SLIPS sind in Abbildung 1A dargestellt. Mit Hilfe eines Laser-ablativen Verfahrens wurde zunächst eine kombinierte Mikro/Nanostrukturierung auf die Oberfläche aufgebracht, welche der Oberflächenstrukturierung von Lotusblättern nachempfunden ist (Abbildung 1B). Vor der Immobilisierung des Perfluorpolyether Lubrikanten auf der Oberfläche wurde diese zusätzlich mit einem Epilam behandelt, um ein

Zerfließen des Öls zu verhindern. Die Ergebnisse der Kontaktwinkelmessung bestätigten den hydrophoben Charakter der funktionalisierten Oberfläche (Abbildung 2). Zusätzlich zeigte sich das für SLIPS charakteristische Abrutschen eines Flüssigkeitstropfens von der Oberfläche, bereits für Winkelneigungen von wenigen Grad aus der Horizontalen. Die Wirkung der Oberflächen auf die bakterielle Anlagerung wurde mit dem oralen Bakterium *Streptococcus oralis* untersucht. Die in vitro Untersuchungen belegten eine deutlich verringerte Biofilmbildung von *S. oralis* auf Titan SLIPS (Abbildung 3, Biofilm). Weiterführende Experimente deuten darauf hin, dass dies ausschließlich auf die sehr schwachen Adhäsionskräfte zwischen Zelle und Ölphase zurückzuführen ist; ein bakterizide oder bakterio-statische Wirkung der SLIPS Komponenten konnte ausgeschlossen werden (Abbildung 3, Anlagerung). Dies macht den anti-adhäsiven Effekt unspezifisch und beeinflusst nicht nur die bakterielle Anlagerung sondern verhindert auch die für eine erfolgreiche Gewebeintegration entscheidende Ansiedlung körpereigener Zellen. Die SLIPS Funktionalisierung ist damit auf infektionsgefährdete Bereiche des Implantats begrenzt, bei denen eine Anlagerung körpereigener Zellen nicht erforderlich ist oder gezielt unterbunden werden soll. Ein für die Zahnmedizin beispielhaftes Anwendungsgebiet ist der Bereich der Innenverschraubung mehrteiligen Implantatsysteme, die keinen Kontakt zum umgebenden Gewebe hat. Kommt es zum Eintritt von Bakterien in das Implantatinnere, kann dies zur Bildung eines Bakterienreservoirs führen, welches die Entstehung von Infektionen am Implantat fördert. Daher muss das Einwandern von Bakteriengerichtet unterbunden werden.

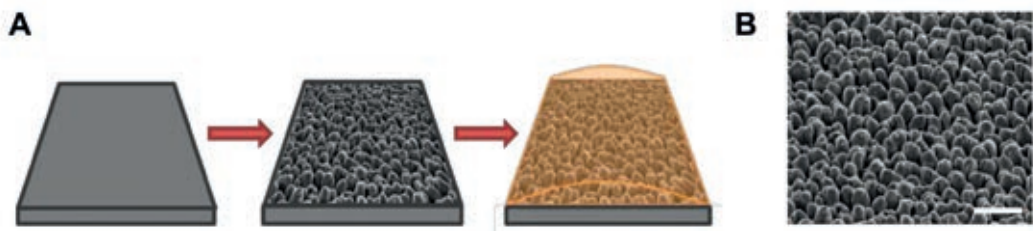


Abb. 1: **A** Schematische Darstellung des SLIPS Herstellungsprozesses. **B** Elektronenmikroskopische Aufnahme der Mikro-/ Nanostrukturierung, welche als SLIPS Grundlage genutzt wurde. Der Maßstabsbalken entspricht 50 µm.



Abb. 2: Kontaktwinkelmessung mit einem Wassertropfen auf Titan SLIPS. Der gemessene Winkel von $96,5^\circ$ weist die Oberfläche als hydrophob aus.

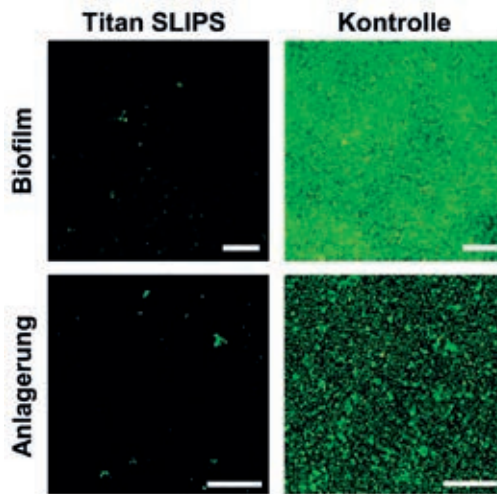


Abb. 3: Lasermikroskopische Aufnahmen der Besiedlung von Titan SLIPS und Kontrolloberflächen mit *S. oralis*. Die Bakterien wurden spezifisch lebend-tot gefärbt (grün – lebend, rot – tot). Die Maßstabsbalken der Biofilmaufnahmen entsprechen 200 µm, die Maßstabsbalken der Anlagerungsaufnahmen entsprechen 50 µm.

In einem weiteren Ansatz zur Implantatfunktionalisierung wurde der Effekt verschiedener Nanostrukturierungen auf die bakterielle Adhäsion untersucht. Analog zu Titan SLIPS wurde die Strukturierung durch ein Laser-ablatives Verfahren auf die Titanoberflächen aufgebracht. Im Rahmen des Projektes wurde ein Verfahren zur Erzeugung von Mikrostrukturen auf Titanoberflächen entwickelt und der Einfluss der Oberflächenmodifikation auf die Anlagerung von Bakterien untersucht. Als Leitstruktur wurde eine der Haihaut nachempfundene Oberflächenstruktur, die als Sharklet® Struktur bekannt ist, ausgewählt. In vitro konnte eine reduzierte bakterielle Besiedlung von Sharklet®-strukturierten Silikonoberflächen bereits gezeigt werden, für strukturidentische metallische Oberflächen stand dieser Nachweis bislang noch aus. Die Oberfläche war gekennzeichnet durch eine geordnete Mikrostruktur (Abbildung 4), bei der die Breite der Gräben zwischen den erhabenen Strukturelementen in etwa der doppelten Länge einer Bakterienzelle entsprach. Zu Vergleichszwecken wurden zwei weitere, geometrisch vereinfachte Oberflächenstrukturen (Graben- und Gitterstrukturen, Abbildung 4) erzeugt. Bei allen Oberflächenfunktionalisierungen war die Vergleichbarkeit der Größendimension charakteristischer Strukturelemente gegeben. Besiedelungsversuche der Oberfläche wurden mit *Staphylococcus aureus*, einem der Haupterreger nosokomialer und Implantat-assoziiierter Infektionen, über einen Zeitraum von 24 Stunden durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass an nanostrukturiertem Titan die Bakterienanlagerung im zeitlichen Verlauf geringer war als an unstrukturierten Oberflächen (Abbildung 5). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Strukturierungen Sharklet®, Graben und Gitter festgestellt werden. Folglich war ein Bakterien-reduzierender Effekt eher auf die Größendimension als auf die geometrische Anordnung der Struktur zurückzuführen.

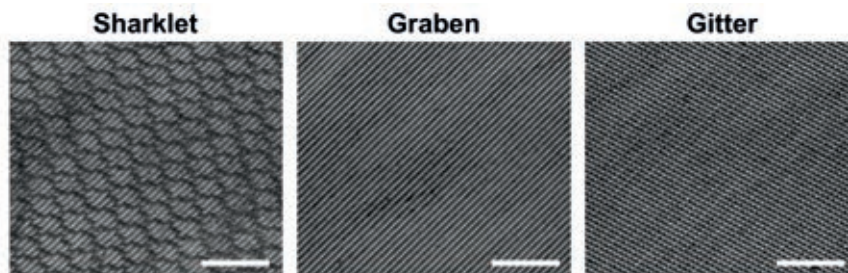


Abb. 4: Elektronenmikroskopische Aufnahmen der untersuchten Nanostrukturen. Der Maßstabsbalken entspricht 50 µm.

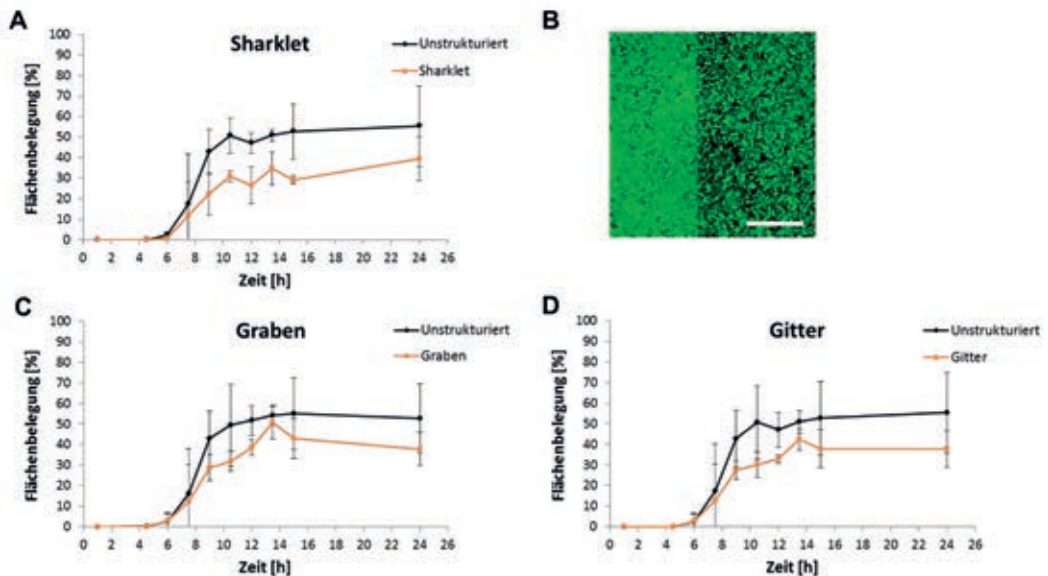


Abb. 5: Bakterielle Flächenbelegung auf verschiedenen Nanostrukturen (**A** Sharklet®, **C** Graben, **D** Gitter) im Vergleich zu unstrukturiertem Titan. **B** Lasermikroskopische Aufnahme der Grenzfläche zwischen Sharklet®-strukturiertem (rechts) und unstrukturierten (links) Titan nach 24-stündiger Besiedelung mit *S. aureus* und anschließender lebend-tot-Fluoreszenzfärbung (grün – lebend, rot – tot). Der Maßstabsbalken entspricht 50 µm.

Die beschriebenen Ansätze zur antibakteriellen Funktionalisierung von Oberflächen zeigen ein großes Potential für Implantatsysteme der kommenden Generation, wobei für deren klinischen Einsatz noch weitere Optimierungsarbeit notwendig ist. In Bezug auf die SLIPS Oberflächen muss die Langzeitstabilität der Ölphase evaluiert und gegebenenfalls weiter verbessert werden. Ziel muss es hierbei sein, eine Schutzfunktion über Monate oder sogar Jahre zu erreichen. Hierzu finden augenblicklich Untersuchungen mit verschiedenen hydrophoben Substanzen und Epilamisierungsreagenzien statt, die bereits über eine Zulassung im Bereich Medizinprodukteherstellung verfügen. Im Bereich der Oberflächenstrukturierung bedarf es einer weiteren Verstärkung des Bakterien-abweisenden Effektes. Die zukünftige Entwicklungsarbeit zielt darauf ab, die Strukturen sowohl durch iterative Optimierungsprozesse, ausgehend von den bereits identifizierten Strukturen, als auch durch Computer-gestütztes rationales Design weiter zu verbessern.

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Stumpp, Nico (Dr. rer. nat.); Doll, Katharina (M. Sc.); Kooperationspartner: Laser Zentrum Hannover, Abteilung Nanotechnologie; Förderung: Die Studie wurde im Rahmen des Verbundprojektes „Biofabrication for NIFE“ durch das Land Niedersachsen und die VolkswagenStiftung gefördert.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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

Analyse der Interaktionen von humanen Zellen und bakteriellen Biofilmen im Implantat-Gewebe-Bakterien-Modell

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Ingendoh-Tsakmakidis, Alexandra (M.Sc.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Laserzentrum Hannover; Förderung: BIOFABRICATION - Modul Biokompatibilität / Zell-Testsysteme

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

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

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

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)

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

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.), Kommerein, Nadine (M.Sc.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Laserzentrum Hannover, TWINCORE; Förderung: BIOFABRICATION - Modul Implantatassoziierte Infektionen und Immunreaktionen (Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur, Volkswagenstiftung)

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

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)

Untersuchung der antibakteriellen Wirkung von Laser-strukturierten UHMWPE-Oberflächen auf das Bakterium Staphylococcus aureus

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Stumpp, Nico (Dr. rer. nat.), Doll, Katharina (M.Sc.); Kooperationspartner: Laserzentrum Hannover, Implantcast GmbH; Förderung: Implantcast GmbH

In-vivo-Analyse implantatassoziiertes 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

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

Entwicklung und In-vitro-Analyse innovativer polykationischer 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

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

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)

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.), 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

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

Graduiertenprogramm zur Nachwuchsförderung

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (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)

In-vitro-Untersuchung zum Einfluss eines neuen universellen Primersystems auf die Verbundfestigkeit zwischen Zirkonium-dioxidkeramik oder Lithium-disilikatkeramik 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.), Rzasza 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

Experimentelle In-Vitro Untersuchung zum Einfluss von Plasmaaktivierung auf die verbindfestigkeit von Zirkonioxid-Komposit-Verbindungen

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (Prof. Dr. med. dent., PhD), Pott, Philipp-Cornelius (Dr. med. dent.); Förderung: Voco GmbH

Veränderung der Belastbarkeit von Zirkonium-dioxidabutments 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

Untersuchung der Haftverbundmechanismen zwischen Gerüst- und Verblendmaterial voll-keramischer Zahnrestorationen

■ Projektleitung: Greuling, Andreas (Dr. rer. nat.), Stiesch, Meike (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Breidenstein, Bernd (Dr. rer. nat.) Institut für Fertigungstechnik und Werkzeugmaschinen Hannover (IWF); Förderung: DFG-STI 184/11-1

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

Untersuchung von modifizierten Implantat-oberflächen mit antibakteriellen antiinflammatorischen Wirkstoffdepots

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Ismail, Fadi (Dr. med. dent.), Subh, Leana (M.Sc.); Förderung: Dr. Dorka Stiftung

The reduction of soft-tissue inflammation at dental implants by oral irrigation. A randomized controlled clinical trial

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Jasmin Grischke (Dr. med. dent.); Förderung: Waterpik Inc.

REBIRTH Aktiv

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Pott, Philipp-Cornelius (Dr. med. dent.), von Maltzahn, Nadine (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: DFG, REBIRTH Exzellenzcluster, Cortiss Stiftung

Identifizierung relevanter Biomarker für eine frühzeitige Diagnostik Biofilm-assoziiertes periimplantärer Infektionen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Stumpp, Nico (Dr. rer. nat.), Szafranski, Szymon Piotr (Dr. rer. nat.), Tiede, Christina (Dr. med. dent.), Grischke, Jasmin (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Häusler, Susanne (Prof. Dr. med.) Twincore; Förderung: COALITION Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

PAROCARD: Orale Gesundheit und Intima-Media-Dicke. Eine bevölkerungsrepräsentative Untersuchung zur Assoziation zwischen oraler Gesundheit und einem Surrogatmarker für kardiovaskuläre Erkrankungen.

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Krause, Gerard (Prof. Dr. med.) Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig, Heydecke, Guido (Prof. Dr. med. dent.) Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Kocher, Thomas (Prof. Dr. med. dent.) Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald; Förderung: Level 3 Projekt NAKO (Nationale Kohorte)

Epidemiologische Studien zum Vorliegen der kranio-mandibulären 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)

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: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. PhD), Eberhard, Joerg (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Projekt im IFB Tx (BMBF)

Application of bacteriophages to eliminate pathogens from dental implant biofilms

■ Projektleitung: Szafranski, Szymon Piotr, (Dr. rer. nat.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: "Hochschulinterne Leistungsförderung" HiLF, MHH

Studie zur Machbarkeit von Implantaten mit integrierten Formgedächtnismaterialien für die Dental-, Wirbelsäulen- und Beckenchirurgie (FGI - DWB)

■ Projektleitung: Robens, Nina, Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, MHH; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung

Originalpublikationen

Andric N, Ehmke T, Stumpp NS, Ripken T, Heisterkamp A, Stiesch M. Nonlinear laser scanning microscopy of oral multispecies-biofilms: fixative induced fluorescence as a fast and economical in vitro screening method. *BioNanoMaterials* 2016;17(1-2):73-77

Calliess T, Bartsch I, Haupt M, Reebmann M, Schwarze M, Stiesch M, Pfaffenroth C, Slusznik M, Dempwolf W, Menzel H, Witte F, Willbold E. In vivo comparative study of tissue reaction to bare and antimicrobial polymer coated transcatheter implants. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2016;61:712-719

Cogan NG, Rath H, Kommerein N, Stumpp SN, Stiesch M. Theoretical and experimental evidence for eliminating persisting bacteria by manipulating killing timing. *FEMS Microbiol Lett* 2016;363(23):DOI: 10.1093/femsle/fnw264

Doll K, Fadeeva E, Stumpp NS, Grade S, Chichkov BN, Stiesch M. Reduced bacterial adhesion on titanium surfaces micro-structured by ultra-short pulsed laser ablation. *BioNanoMaterials* 2016;17(1-2):53-57

Doll K, Jongstaphongpun KL, Stumpp NS, Winkel A, Stiesch M. Quantifying implant-associated biofilms: Comparison of microscopic, microbiologic and biochemical methods. *J Microbiol Methods* 2016;130:61-68

Eberhard J, Stumpp N, Winkel A, Schrimpf C, Bisdas T, Orzak P, Teebken OE, Haverich A, Stiesch M. *Streptococcus mitis* and *Gemella haemolysans* were simultaneously found in atherosclerotic and oral plaques of elderly without periodontitis-a pilot study. *Clin Oral Investig* 2017;21(1):447-452

Fullriede H, Abendroth P, Ehler N, Doll K, Schäske J, Winkel A, Stumpp SN, Stiesch M, Behrens P. pH-responsive release of chlorhexidine from modified nanoporous silica nanoparticles for dental applications. *BioNanoMaterials* 2016;17(1-2):59-72

Grischke J, Eberhard J, Stiesch M. Antimicrobial dental implant functionalization strategies -A systematic review. *Dent Mater J* 2016;35(4):545-558

Ismail F, Eisenburger M, Grade S, Stiesch M. In situ Biofilm Formation on Titanium, Gold Alloy and Zirconia Abutment Materials. *Dentistry* 2016;(6)400

Jörn D, Kohorst P, Besdo S, Borchers L, Stiesch M. Three-Dimensional Nonlinear Finite Element Analysis and Microcomputed Tomography Evaluation of Microgap Formation in a Dental Implant Under Oblique Loading. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2016;31(3):e32-42

von Maltzahn N, Stiesch M. Periimplantäre Entzündungen und Implantatprophylaxe. *ZWR* 2016;125(4):158-161

Mundt T, Passia N, Att W, Heydecke G, Freitag-Wolf S, Luthardt RG, Kappel S, Konstantinidis IK, Stiesch M, Wolfart S, Kern M. Pain and discomfort following immediate and delayed loading by overdentures in the single mandibular implant study (SMIS). *Clin Oral Investig* 2017;21(2):635-642

Omar M, Klawonn F, Brand S, Stiesch M, Krettek C, Eberhard J. Transcriptome-Wide High-Density Microarray Analysis Reveals Differential Gene Transcription in Periprosthetic Tissue From Hips With Chronic Periprosthetic Joint Infection vs Aseptic Loosening. *J Arthroplasty* 2017;32(1):234-240

Omar M, Suero EM, Liodakis E, Reichling M, Guenther D, Decker S, Stiesch M, Krettek C, Eberhard J. Diagnostic performance of swab PCR as an alternative to tissue culture methods for diagnosing infections associated with fracture fixation devices. *Injury* 2016;47(7):1421-1426

Passia N, Att W, Freitag-Wolf S, Heydecke G, von Königsmark V, Freifrau von Maltzahn N, Mundt T, Rädels M, Schwindling FS, Wolfart S, Kern M. Single mandibular implant study - denture satisfaction in the elderly. *J Oral Rehabil* 2017;44(3):213-219

Pott PC, Harbig S, Schwabe L, Tschernitschek H. Technischer und finanzieller Nachsorgeaufwand für Patienten mit implantatgetragenen festsitzendem Zahnersatz. *ZWR* 2016;125(4):132-137

Pott P, Rzasa A, Stiesch M, Eisenburger M. Marginal fit of indirect composite inlays using a new system for manual fabrication. *Eur J Paediatr Dent* 2016;17(3):223-226

Pott PC, Stiesch M, Eisenburger M. Influence of artificial aging on the shear bond strength of zirconia-composite interfaces after pretreatment with new 10-MDP adhesive systems. *JDMT* 2016;5(1):1-10

Rahlf B, Ulmer F, Stiesch M, Gellrich NC, Pott PC. „Triple-Win“ in der Implantatprothetik durch koordinierte Kommunikation zwischen Patient, Zahnarzt und Chirurg. *ZWR* 2016;125(4):144-149

Rand A, Kohorst P, Greuling A, Borchers L, Stiesch M. Stress Distribution in All-Ceramic Posterior 4-Unit Fixed Dental Prostheses Supported in Different Ways: Finite Element Analysis. *Implant Dent* 2016;25(4):485-491

Soleimani M, Wriggers P, Rath H, Stiesch M. Numerical simulation and experimental validation of biofilm in a multi-physics framework using an SPH based method. *Comput Mech* 2016;58(4):619-633

Stiesch M. Biofabrication of medical implants. *BioNanoMaterials* 2016;17(1-2):1-2

Ulmer F, Tschernitschek H, Pott PC. Diagnostik der psoriatischen Arthritis im Kiefergelenk - Literaturübersicht mit Falldarstellung. *DZZ* 2016;77(1):59-69

Waßmann M, Winkel A, Haak K, Dempwolf W, Stiesch M, Menzel H. Influence of quaternization of ammonium on antibacterial activity and cytocompatibility of thin copolymer layers on titanium. *J Biomater Sci Polym Ed* 2016;27(15):1507-1519

Wloch A, Hong B, Abdallat M, Winkel A, Saryyeva A, Lütjens G, Stiesch M, Krauss JK. Bacterial biofilm formation on neurostimulation systems. *Movement Disorders* 2016;31(S2):S703

Wuttke S, Zimpel A, Bein T, Braig S, Stoiber K, Vollmar A, Müller D, Haastert-Talini K, Schaeske J, Stiesch M, Zahn G, Mohmeyer A, Behrens P, Eickelberg O, Böllükbas DA, Meiners S. Validating Metal-Organic Framework Nanoparticles for Their Nanosafety in Diverse Biomedical Applications. *Adv Healthc Mater* 2016;DOI: 10.1002/adhm.201600818

Buchbeiträge, Monographien

Visser H, Tschernitschek H, Kramer FJ. *Fachkunde Strahlenschutz*, 2016 ZKN

Abstracts

2016 wurden 9 Abstracts publiziert.

Promotionen

Hoffmann, Johannes-Philipp (Dr. med. dent.): Experimentelle In-vitro Untersuchung zur Polierbarkeit unterschiedlicher Werkstoffe mit diamantdurchsetzten Silikonpolierkörpern.

Nolte, Steffen (Dr. med. dent.): Der Einfluss der Brandführung und der Oberflächenbearbeitung auf die Niedrigtemperaturdegradation von Zirkoniumdioxidkeramik.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.): Mitglied des Fachkollegiums Medizin der DFG, Präsident der DGPro (Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien), Sprecher 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 Richtlinienausschusses VDI 5701 Biomaterialien in der Medizintechnik, Steering committee der Hannover Unified Biobank (HUB), 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, Vorsitzende 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.

Bremer, Bernd (Dr. med. dent.): Beisitzer im Vorstand des Landesverbandes Implantologie Niedersachsen der Deutschen Gesellschaft für Implantologie.

Stump, Sascha Nico (Dr. rer. nat.): Reviewer für ein Buchkapitel in „Frontiers in Clinical Drug Research - Anti Infectiones“ aus dem Verlag Bentham Science Publishers.

Szafrański, Szymon Piotr (Dr. rer. nat.): Reviewer für *PLOS ONE*.

Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.): Reviewer für *BioNanoMaterials*.

Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde

■ Direktor: Prof. Dr. Werner Geurtsen

Tel.: 0511/532-4816 • E-Mail: geurtsen.werner@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/269html

■ Keywords: Marfan-Syndrom, Bindegewebe (Mikrofibrillen), Genmutation

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

Das Marfan-Syndrom aus zahnärztlicher Perspektive

Das Marfan-Syndrom gehört in die Gruppe der seltenen, genetisch verursachten Erkrankungen. Es handelt sich dabei um eine Mutation im Fibrillin-1-Gen, welche zu Veränderungen der elastischen Fasern im Bindegewebe führen. Die Prävalenz beim Marfan-Syndrom liegt zwischen 1:3000 bzw. 2:10000. In Deutschland leben ca. 8000 Menschen mit dieser Erkrankung. In der Literatur sind bisher nur sehr limitierte Daten zu klinisch zahnmedizinischen Aspekten beim Marfan-Syndrom publiziert worden. In der Regel wurden nur einzelne Falldarstellungen präsentiert. Die Studien sind im Allgemeinen nicht homogen bezüglich ihrer Bindegeweberkrankungen und der Anzahl an Probanden. Es fehlen daher praxisrelevante Daten. In die vorliegende Studie wurden nur Patienten einbezogen, bei denen die Diagnose „Marfan-Syndrom“ genetisch gesichert wurde.

Folgende Fragestellungen sollen durch die zahnmedizinischen Untersuchungen und eine adäquate Fallzahl an Patienten mit Marfan-Syndrom beantwortet werden:

- Ist bei erwachsenen Marfan-Patienten von einer erhöhten Prävalenz von Karies und parodontalen Veränderungen auszugehen?
- Zeigen Patienten mit Marfan-Syndrom vermehrte Anzeichen von pulpalen Veränderungen in Form von Kalzifikationen?
- Werden vermehrt Anzeichen kranio-mandibulärer Dysfunktionen beim Marfan-Syndrom gefunden?
- Besteht eine erhöhte Kariesprävalenz bei Kindern mit Marfan-Syndrom?

Prävalenz von Karies- und Parodontalerkrankungen beim Marfan-Syndrom

Ein Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit war, einen zahnärztlichen Befund und einen Parodontal-Status bei Patienten mit Marfan-Syndrom zu erheben. Es wurden 51 Patienten mit Marfan-Syndrom untersucht und einer Kontrollgruppe mit 31 gesunden Probanden, die nicht am Marfan-Syndrom erkrankt waren, gegenübergestellt. Die klinische Diagnostik umfasste die Messung von Sondierungstiefen, Rezessionen und klinischem Attachmentlevel, Lockerungsgrade, Furkationsbefälle und einen Entzündungsindex, dem „Bleeding on Probing“. Zusätzlich konnte bei 41 Patienten mit Marfan-Syndrom ein Keimtest, welcher die fünf wichtigsten parodontalpathogenen Keime nachweisen kann, durchge-

führt. Die Ergebnisse der Auswertung belegen, dass es weder beim zahnärztlichen Befund Anzeichen für eine erhöhte Kariesprävalenz, noch bei den parodontalen Befunden signifikante Unterschiede bei den Patienten mit Marfan-Syndrom und der Kontrollgruppe gab. Einzig der „Bleeding on Probing“-Index war in der Marfan-Gruppe tendenziell erhöht, aber nicht signifikant. Dies kann durch die erschwerte Hygienefähigkeit als Folge der Engstellung der Zähne begründet werden. Damit zeigen die vorliegenden Daten, dass Patienten mit Marfan-Syndrom kein erhöhtes Risiko besitzen, an einer Parodontitis zu erkranken.

Prävalenz von Pulpakalzifikationen beim Marfan-Syndrom

Diese Studie untersuchte die Prävalenz von Pulpakalzifikationen bei Patienten mit Marfan-Syndrom. Dabei wurden Bissflügelaufnahmen und Zahnfilme von 40 Probanden mit Marfan-Syndrom einer randomisierten Kontrollgruppe gegenübergestellt. In der Untersuchung wurden nur Aufnahmen von Molaren und Prämolaren bewertet, bei denen die Zähne in der klinischen Untersuchung keine Anzeichen einer kariösen Läsion, Füllung oder eines Traumas zeigten. Bei 21 Probanden wurden Pulpakalzifikationen in Form von Pulpasteinen und bei 25 der Probanden Obliterationen festgestellt. Gerade in der Altersgruppe der 30- bis 44-jährigen Probanden mit Marfan-Syndrom und in der Gruppe der über 44-jährigen konnten signifikante Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Hingegen konnte bei der Betrachtung der Geschlechter in der Marfan-Gruppe kein signifikanter Unterschied gefunden werden. In der Literatur wird der Zusammenhang von Pulpakalzifikationen im zunehmenden Alter beschrieben. Es konnte aber gezeigt werden, dass gerade jüngere Menschen mit Marfan-Syndrom signifikant mehr Pulpakalzifikationen aufzeigten, als die Probanden in der Kontrollgruppe. Daher wird als eine Ursache eine Beziehung zwischen dem Marfan-Syndrom und der Mutation des Fibrillin-1-Gens in Betracht gezogen. Bis heute ist die Ätiologie der Pulpakalzifikationen ungeklärt. Eine Untersuchung konnte bereits zeigen, dass Kollagenfasern im Bindegewebe, in Blutgefäßen und Nervenfasern als Auslöser für Kalzifikationen dienen. Bestätigt wurde dieses Ergebnis durch eine histologische und lichtmikroskopische Studie, die zeigen konnte, dass Kollagenfasern und/oder Bindegewebsanteile als Auslöser für pulpale Kalzifikationen dienen können.

Prävalenz kranioandibulärer Dysfunktionen beim Marfan-Syndrom

An 56 Probanden mit Marfan-Syndrom und einer randomisierten Kontrollgruppe, nicht am Marfan-Syndrom erkrankt, war die Fragestellung der Untersuchung, zu prüfen, ob Patienten mit Marfan-Syndrom eine erhöhte Prävalenz für kranioandibuläre Dysfunktionen (CMD) zeigen. Beide Probandengruppen wurden anhand eines standardisierten CMD-Befundbogens untersucht. Zusätzlich wurde ein Fragebogen bei den Patienten mit Marfan-Syndrom eingesetzt, um die subjektiven Eindrücke der Beschwerden zu erheben. Die Auswertungen der Ergebnisse belegen, dass Patienten mit Marfan-Syndrom eine signifikant höhere Prävalenz kranioandibulärer Dysfunktionen zeigen. Bei 53,6% der Marfan-Patienten konnte dies diagnostiziert werden, hingegen konnte nur bei 7,1% der Probanden der Kontrollgruppe eine kranioandibuläre Dysfunktion festgestellt werden. Querschnittsstudien zu kranioandibulären Dysfunktionen in den USA und Europa zeigten, dass ca. 10% der Untersuchten an einer kranioandibulären Dysfunktion erkrankt sind. Dieses belegt die valide angewandte Untersuchungsmethode der vorliegenden Untersuchung. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Unterschied für eine kranioandibuläre Dysfunktion zwischen der Gruppe der Marfan-Frauen und der Gruppe der Marfan-Männer gab. Daher erhärtet sich der Verdacht, dass es durch die pathologischen Veränderungen der Kollagenstruktur zu einem erhöhten Auftreten von kranioandibulären Dysfunktionen beim Marfan-Syndrom kommen kann.

Prävalenz von Karies bei Kindern mit Marfan-Syndrom

Die Studie von De Coster et al. zeigte, dass bei Kindern mit Marfan-Syndrom eine erhöhte Kariesprävalenz gefunden wurde. Allerdings wurden nicht nur Kinder mit Marfan-Syndrom in die Studie einbezogen, sondern auch Kinder mit anderen Bindegewebserkrankungen. Hintergrund der vorliegenden Untersuchung war es, die Kariesprävalenz bei

Kindern mit gesichertem Marfan-Syndrom zu evaluieren. Es wurden 31 Kinder mit Marfan-Syndrom und 31 interistisch gesunde Kindern, nicht am Marfan-Syndrom erkrankt, gemäß WHO-Kriterien zahnärztlich untersucht. Des Weiteren wurde ein Fragebogen zur Zahn- und Mundgesundheit erhoben. Bei der klinischen Untersuchung konnte bei den Kindern mit Marfan-Syndrom ein DMFT-Wert von 1,06, für die Kontrollgruppe ein durchschnittlicher DMFT-Wert von 2,32 ermittelt werden ($p < 0,01$). Der Hygieneindex (HI) war in der Kontrollgruppe signifikant besser, als in der Marfan-Gruppe ($p < 0,001$).

Die Ergebnisse der gegenwärtigen Studie zeigen, dass keine erhöhten Kariesprävalenzen bei Kindern mit Marfan-Syndrom auftreten.

■ Projektleitung: Rahman, Alexander (Dr. med. dent.)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Molekulare Mechanismen zahnärztlicher Kunststoffe in humanen oralen und intestinalen Zellen

■ Projektleitung: Volk, Joachim (Dr. rer. nat.) Geurtsen, Werner (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: DFG

Multipotente mesenchymale Stammzellen in parodontalem Gewebe

■ Projektleitung: Adam, Knut (Dr. med. dent.); Förderung: DGZMK

Einfluss oraler, nicht metallischer Biomaterialien auf das zelluläre Redoxsystem und das odontogene und angiogene Differenzierungspotenzial dentaler Pulpastammzellen (DPSCs). Untersuchungen zur Schlüsselrolle der Wnt- β -Catenin Signaltransduktion

■ Projektleitung: Geurtsen, Werner (Prof. Dr. med. dent.) Volk, Joachim (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Einfluss des oralen Gesundheitszustands auf die Inzidenz von Aspirationspneumonien bei Patienten nach akutem ischämischen Schlaganfall - eine prospektive, kontrollierte, interdisziplinäre, nicht-interventionelle Untersuchung

■ Projektleitung: Adam, Knut (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Klinik für Neurologie; Förderung: HiLF, MHH

Effekt des zweimaligen Zähneputzens auf die dentale Plaqueentfernung bei jungen Senioren

■ Projektleitung: Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med. dent.) Meyer, Karen (Dr. med. dent.)

Verankerung des Konzepts der "zahnärztlichen Gesundheitsfrühförderung" im Mutterpass und Kinder-Untersuchungsheft

■ Projektleitung: Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med. dent.) Meyer, Karen (Dr. med. dent.) Gaarz, Vanessa (Zahnarzt)

Die Rolle des intraläsionalen Granulationsgewebes bei der regenerativen Parodontalchirurgie

■ Projektleitung: Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med. dent.), Adam, Knut (Dr. med. dent.), Staufenbiel, Ingmar (PD Dr. med. dent.), Tiede, Marco (Dr. med. dent.)

Originalpublikationen

Bakopoulou A, Papachristou E, Bousnaki M, Hadjichristou C, Kontonasaki E, Theocharidou A, Papadopoulou L, Kantiranis N, Zachariadis G, Leyhausen G, Geurtsen W, Koidis P. Human treated dentin matrices combined with Zn-doped, Mg-based bioceramic scaffolds and human dental pulp stem cells towards targeted dentin regeneration. *Dent Mater* 2016;32(8):e159-75

Jacker-Guhr S, Ibarra G, Oppermann LS, Lührs AK, Rahman A, Geurtsen W. Evaluation of microleakage in class V composite restorations using dye penetration and micro-CT. *Clin Oral Investig* 2016;20(7):1709-1718

Meyer K, Günay H. Zahnärztliche Gesundheitsfrühförderung - Ein Konzept der Medizinischen Hochschule Hannover. *Plaque n care* 2016;10(2):86-90

Müller WE, Neufurth M, Tolba E, Wang S, Geurtsen W, Feng Q, Schröder HC, Wang X. A biomimetic approach to ameliorate dental hypersensitivity by amorphous polyphosphate microparticles. *Dent Mater* 2016;32(6):775-783

Abstracts

2016 wurden 4 Abstracts publiziert.

Promotionen

Oppermann, Lisa Sophie (Dr. med. dent.): Die Untersuchung des Microleakage in Klasse-V-Kavitäten unter Verwendung des Farbstoffpenetrationstests und der Mikrocomputertomographie.
Rimkus, Julia (Dr. med. dent.): Wie biokompatibel sind Komponenten zahnärztlicher Füllungswerkstoffe? Die gentoxische

Wirkung des Photoinitiators Campherchinon und des Cointiators N,N-Dimethyl-p-toluidin auf humane intestinale Zellen.

Wissenschaftspreise

Dr. Rahman, Alexander; Dr. Meyer, Karen; Prof. Günay, Hüsamettin: AG "Zusätzliche Gesundheitsförderung", Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde der MHH mit dem Titel: "Die Funktion der Hebamme in der zahnärztlichen Gesundheitsfrühförderung", ausgezeichnet von der Österreichischen Gesellschaft für Kinderzahnheilkunde (ÖKG) mit dem Elemex Poster Award.

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 Gesundheitsfrühförderung für Mütter und Kinder aus sozial benachteiligten Familien: ein Begleitprojekt von "Pro Kind-Niedersachsen/Bremen/Sachsen [in Kooperation mit der Stiftung Pro Kind, Kriminologisches Forschungsinstitut Niedersachsen e.V.,

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 • 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: „Geriatrische Versorgung“, „Palliativversorgung“, „Klinische Studien“ sowie „Medizinische Statistik und IT-Infrastruktur“.

Die AG „Geriatrische Versorgung“ beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit dem Phänomen der Multimorbidität und daraus entstehenden Herausforderungen für die hausärztliche Versorgung. U.a. waren wir in einem BMBF geförderten Projekt an der Entwicklung der Priscus-Liste beteiligt, die Wirkstoffe benennt, welche für ältere Patienten potentiell ungeeignet sind. In weiteren Projekten werden Änderungen der Medikation in der Schnittstelle ambulant/stationärer Versorgung untersucht sowie Möglichkeiten des Absetzens von Medikamenten bei Polypharmazie. Verstärkt in den Mittelpunkt rückt das Thema Polypharmazie bei Patienten, die in Altenpflegeheimen leben. Dazu haben wir eine Pilotstudie durchgeführt, um eine komplexe Intervention unter Beteiligung von heimversorgenden Apothekern, Hausärzten und dem Pflegepersonal zu erproben, und darauf aufbauend eine größere cluster-randomisierte Studie zu entwickeln. Eine andere Arbeit untersucht, inwieweit Altersbilder auf Therapieentscheidungen, wie z.B. eine Krankenhauseinweisung, einwirken.

Die AG „Palliativversorgung“ widmet sich den Herausforderungen, Versorgungsrealitäten und Bedürfnissen von Menschen mit schweren progredienten Erkrankungen und in der letzten Lebensphase. Ein Fokus liegt auf Längsschnittstudien, die der Ermittlung der Patienten- und Angehörigenperspektive und ihrer Veränderung in Zeitverlauf dienen. So befasste sich die qualitativ angelegte, BMBF-geförderte 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 wurden. In einer weiteren Studie stehen die Versorgungssituation und Bedürfnisse von Menschen in fortgeschrittenen Stadien von Lungenerkrankungen (COPD, Bronchial-CA) im Mittelpunkt. Die neu gegründete BMBF-Nachwuchsforscherguppe ALLPRAX untersucht die Rahmenbedingungen und den Praxisalltag der hausärztlichen Palliativversorgung. Ziel ist die systematische, theoretisch verankerte und empirisch fundierte Entwicklung einer komplexen Intervention sowie deren Implementation und Evaluation in der Praxis. Neben Projekten mit direktem Patientenbezug ist die AG auch mit gesundheitspolitischen Entwicklungen befasst, z.B. zu Fragen der Palliativversorgung und Sterbehilfe.

Die AG „Klinische Studien“ befasst sich damit, klinische Forschung in den Versorgungsalltag hausärztlicher Praxen zu etablieren, was bislang in Deutschland noch in den Anfängen ist. Um hierfür methodische Qualitätsstandards zu schaffen, nimmt das Institut eine aktive Rolle im DFG-Netzwerk „Klinische Studien in der Allgemeinmedizin“ ein. Dies ist wichtig, da sich Erkenntnisse aus Studien, die in Einrichtungen der Sekundär- und Tertiärversorgung durchgeführt werden, nicht ohne weiteres auf unselektierte Patienten in der hausärztlichen Regelversorgung übertragen lassen. Ein Schwerpunkt unserer Forschung in diesem Bereich sind Therapiestrategien bei Harnwegsinfekten. In den BMBF-geförderte 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). 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. Weitere Projekte unseres Instituts beziehen sich z.B. auf die ambulante Versorgung von Patienten in der Notaufnahme.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

ICUTI: Immediate vs. conditional antibiotic treatment for uncomplicated urinary tract infections - a comparative effectiveness trial. Sofortige vs. bedarfsangepasste antibiotische Therapie beim unkomplizierten Harnwegsinfekt - eine vergleichende Effektivitätsstudie in hausärztlichen Praxen

ICUTI: Immediate vs. conditional antibiotic treatment for uncomplicated urinary tract infections - a comparative effectiveness trial.

Sofortige vs. bedarfsangepasste antibiotische Therapie beim unkomplizierten Harnwegsinfekt - eine vergleichende Effektivitätsstudie in hausärztlichen Praxen.

Unkomplizierte Harnwegsinfekte werden üblicherweise antibiotisch behandelt. Da es sich um ein häufiges Krankheitsbild in der hausärztlichen Praxis handelt, sind nennenswerte Mengen an Antibiotikaverordnungen die Folge, und letztendlich auch eine Zunahme der Resistenzraten uropathogener Keime.

In der randomisiert-kontrollierten Studie ICUTI wurde geprüft, ob bei Frauen mit unkomplizierten Harnwegsinfekten eine Behandlung mit Schmerzmitteln die Rate an Antibiotikaverschreibungen verringern kann - ohne eine signifikante Erhöhung der Symptomlast, der Rezidiv- oder Komplikationsrate zur Folge zu haben. 494 Patientinnen mit Symptomen eines unkomplizierten Harnwegsinfektes wurden in 42 hausärztlichen Praxen eingeschlossen und erhielten verblindet entweder Fosfomycin (1 × 3 g) oder Ibuprofen (3 × 400 mg/3 Tage). Bei anhaltenden/ wieder auftretenden Beschwerden wurde eine Wiedervorstellung in der Praxis empfohlen und in diesen Fällen (zusätzlich) antibiotisch behandelt. In den folgenden sieben Tagen wurde über telefonisches Follow-up die Ausprägung der Symptome Dysurie, Pollakisurie und Unterbauchschmerz sowie die Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten auf einer 5-stufigen Skala erhoben. Weitere Harnwegsinfekte, Antibiotikaeinnahmen und unerwünschte Ereignisse wurden an Tag 28 rück-wirkend erfragt. Die

zwei primären Co-Endpunkte waren die Anzahl der Antibiotikaverschreibungen Tag 0-28 und die Symptomlast Tag 0-7, definiert als Area Under the Curve(AUC) der täglichen Symptom-Summen-Scores.

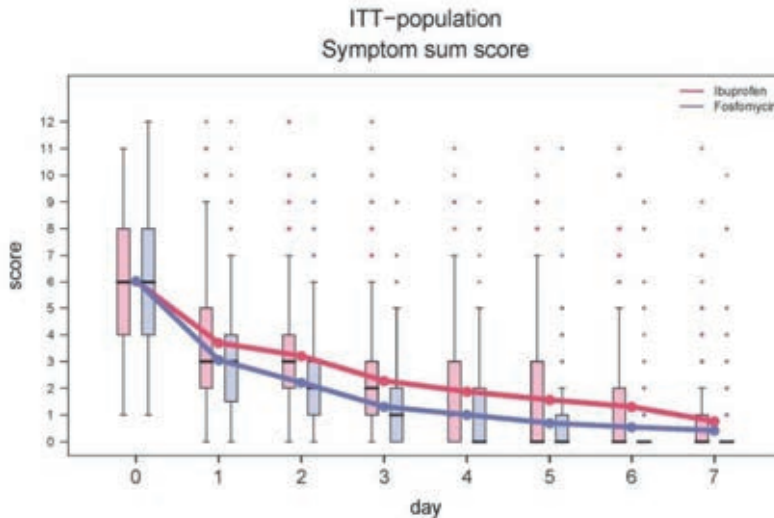


Abb. 1:

Ergebnisse

Nach 28 Tagen war die Gesamtanzahl der antibiotischen Verschreibungen in der Ibu-profen-Gruppe signifikant niedriger als in der Fosfomycin-Gruppe (Reduktion um 67 Prozent). Während des Follow-up erhielten 31,1 Prozent (75/241) der Patientinnen in der Ibuprofen-Gruppe eine antibiotische Therapie aufgrund von Harnwegsinfektbeschwerden. In der Fosfomycin-Gruppe wurden 12,3 Prozent (30/243) der Patientinnen mit einem weiteren Antibiotikum aufgrund von HWI-Beschwerden behandelt. Die Symptomlast Tag 0-7 war in der Ibuprofen-Gruppe höher (141 Prozent), jedoch waren an Tag 7 auch in dieser Gruppe fast alle Patientinnen symptomfrei. Die größte Differenz der täglichen Symptomlast betrug 1 Punkt auf einer Skala von 0-12 an Tag 2 (3,20, ±2,50 versus 2,20 ±2,00). In der Ibuprofen-Gruppe traten etwas häufiger Pyelonephritiden auf (5 versus 1, nicht signifikant). Studienteilnehmerinnen wiesen im Vergleich zu Nichtteilnehmerinnen zum Zeitpunkt des Einschlusses eine signifikant niedrigere Symptomlast auf. Die Studienergebnisse sind daher auf Patientinnen mit insgesamt leichten bis mäßigen HWI-Symptomen übertragbar.

Fazit

Eine symptomatische Behandlung von unkomplizierten HWI reduziert die Antibiotika verschreibungen signifikant, kann aber eine moderat höhere Symptomlast bedeuten. Mit Frauen mit leichten bis mittelschweren HWI-Symptomen kann eine symptoma tische Behandlung als therapeuti-sche Alternative besprochen werden, insbesondere, wenn der Wunsch besteht, auf eine antibioti-sche Therapie zu verzichten. Die Inzidenz von Pyelonephritiden lag insgesamt in der zu erwartenden Größenordnung. In weiteren Studien muss untersucht werden, ob diese tatsächlich häufiger unter einer rein symptomatischen Behandlung auftreten.

Quelle: Alternative zur Antibiose bleibt ausgewählten Fällen vorbehalten. Deutsches Ärzteblatt 2016; 13: A 611

Originalarbeit: Gágyor 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.

■ Projektleitung: Bleidorn, Jutta (PD Dr. med., Projektleitung Hannover); Kooperationspartner: Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr. med., LKP) Institut für Allgemeinmedizin der Universität Göttingen; Förderung: BMBF

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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

REGATTA: Reducing antibiotic use for uncomplicated urinary tract infection in general practice by treatment with Uva ursi- a comparative effectiveness trial. Verringerung des Einsatzes von Antibiotika bei unkomplizierten Harnwegsinfekten durch Behandlung mit Uva Ursi - eine vergleichende Effektivitätsstudie in hausärztlichen Praxen

■ Projektleitung: Bleidorn, Jutta (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr. med.) Abteilung Allgemeinmedizin der Universität Göttingen; Förderung: BMBF

Allgemeine ambulante Palliativversorgungen in der hausärztlichen Praxis (ALLPRAX)

■ Projektleitung: Jünger, Saskia (Dr. rer. medic.); Kooperationspartner: Ärztekammer Niedersachsen, Kassenärztliche Vereinigung Nds, Hausärzterverband, Palliativstützpunkt Hannover, Landesstützpunkt Hospiz- und Palliativversorgung, AOK, Barmer EK, sowie Forschungs- und Lehrpraxen des Instituts; Förderung: BMBF

Herausforderungen bei der Wahrnehmung und Behandlung von Erkrankungen im Alter: Entscheidungsfindung von Ärzten und Patienten bei notfallmäßigen Krankenhauseinweisungen

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur, Promotionsprogramm GESA

Das Absetzen von Medikamenten bei älteren Patienten mit Polypharmazie in der hausärztlichen Versorgung: Entwicklung einer komplexen Intervention

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Abteilung für Allgemeinmedizin, Philipps-Universität Marburg; Förderung: Deutsche Forschungsgesellschaft DFG

Managing frailty. A comprehensive approach to promote a disability-free advanced age in Europe: the ADVANTAGE initiative

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Servicio Madrilenio de Salud, Madrid; Förderung: EU-Kommission

Sicheres Medikamentenmanagement im Pflegeheim

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.), Bokhof, Beate (Dr. rer. medic.); Kooperationspartner: Magdalene Linz, Ulrich Weißenborn, Apothekerkammer Niedersachsen, Seniorenheim am Wasserturm MSZ; Förderung: Apothekerkammer Niedersachsen

Wie können Patienten mit chronisch fortschreitenden Erkrankungen in der hausarztpraxis erkannt werden, bei denen eine Palliativversorgung sinnvoll ist? Erprobung der Supportive and Palliative Care Indicators Toll (SPICT)

■ Projektleitung: Afshar, Kambiz (Dr. med.); Kooperationspartner: Forschungs- und Lehrpraxen, International Primary Palliative Care Research Group; Förderung: Hochschulinterne Leistungsförderung HILF, MHH

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

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, Insitut für Sozialmedizin, Arbeitsmedizin und Public Health (ISAP); Förderung: BMBF

Deutsches Mukoviszidose-Register: Umstellung auf ein webbasiertes System, Verwaltung und Statistik

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Mukoviszidose-Institut; Förderung: Mukoviszidose e.V.

VMSE-CF-Studie: Evaluation eines ganzheitlichen patientenzentrierten Versorgungsmodells für Patienten mit seltenen Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der psychosozialen Versorgung am Beispiel Mukoviszidose - IT Management und Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Mukoviszidose-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)

Stimulation Innovation Management of Polypharmacy an Aherence in the Elderly

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Förderung: EU

Evaluation der Mitarbeit von Allgemeinärzten in der Zentralen Notaufnahme der MHH

■ Projektleitung: Krause, Olaf (Dr. med.), Schleef, Tanja (Dipl.-Med. Päd., MPH), Schneider, Nils (Prof. Dr. med., M.P.H.); Förderung: Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen

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

Frailty Screening im hausärztlichen Praxistest

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Allgemeinmedizin der Universität Frankfurt, PMV-Forschungsgruppe Köln, Leitliniengruppe Hessen

MAGIC: Testgüte und Machbarkeit des hausärztlichen geriatrischen Assessments

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.)

Bevölkerungsbezogene Befragungen zur Versorgung am Lebensende

■ Projektleitung: Jünger, Saskia (Dr. rer. medic.), Schneider, Nils (Prof. Dr. med., M.P.H.); Kooperationspartner: Institut für Medizinische Ethik und Geschichte der Medizin der Ruhr-Universität Bochum, Gesundheitsmonitor der Bertelsmann Stiftung

Originalpublikationen

Afshar K, Hartung M, Junius-Walker U, Schneider N, Krause O. Was tun Hausärzte und Medizinische Fachangestellte, wenn sie selbst erkältet sind? ZFA 2016;92(9):339-345

Afshar K, Müller-Mundt G, Schneider N. Wie können Patienten mit chronisch fortschreitenden nicht-onkologischen Erkrankungen erkannt werden, bei denen eine Palliativversorgung sinnvoll ist? Z Palliativmed 2016;17(3):133-138

Bleckwenn M, Kleineidam L, Wagner M, Jessen F, Weyerer S, Werle J, Wiese B, Lühmann D, Posselt T, König HH, Brettschneider C, Mösch E, Weeg D, Fuchs A, Pentzek M, Luck T, Riedel-Heller SG, Maier W, Scherer M. Impact of coronary heart disease on cognitive decline in Alzheimer's disease: a prospective longitudinal cohort study in primary care. Br J Gen Pract 2017;67(655):e111-e117

Bleidorn J, Hummers-Pradier E, Schmiemann G, Wiese B, Gágyor I. Recurrent urinary tract infections and complications after symptomatic versus antibiotic treatment: follow-up of a randomised controlled trial. Ger Med Sci 2016;14:Doc01

Bock JO, Brettschneider C, Weyerer S, Werle J, Wagner M, Maier W, Scherer M, Kaduszkiewicz H, Wiese B, Moor L, Stein J, Riedel-Heller SG, König HH. Excess health care costs of late-life depression - Results of the AgeMooDe study. J Affect Disord 2016;199:139-147

Bock JO, Hajek A, Weyerer S, Werle J, Wagner M, Maier W, Stark A, Kaduszkiewicz H, Wiese B, Moor L, Stein J, Riedel-Heller SG, König HH. The Impact of Depressive Symptoms on Healthcare Costs in Late Life: Longitudinal Findings From the AgeMooDe Study. Am J Geriatr Psychiatry 2017;25(2):131-141

Goudinoudis K, Hach M, Müller-Mundt G. Qualität braucht miteinander, Mut und Kompetenz. Pflegen: palliativ 2016;30:46-47

Goudinoudis K, Hach M, Müller-Mundt G. Schnittstellen nutzerorientiert managen. Pflegen: palliativ 2016;31:46-47

Goudinoudis K, Hach M, Müller-Mundt G. Vorausschauend planen - Selbstbestimmung ermöglichen. Pflegen: palliativ 2016;32:42-43

Hager K, Krause O. Neuer Begriff - altes Problem. Allgemeinarzt 2016;38(20):48-52

Hajek A, Brettschneider C, Ernst A, Posselt T, Mamone S, Wiese B, Weyerer S, Werle J, Pentzek M, Fuchs A, Stein J, Luck T, Bickel H, Mösch E, Kleineidam L, Hesel K, Maier W, Scherer M, Riedel-Heller SG, König HH. Einflussfaktoren auf die Pflegebedürftigkeit im Längsschnitt. Gesundheitswesen 2017;79(2):73-79

Hajek A, Brettschneider C, Lühmann D, Eisele M, Mamone S, Wiese B, Weyerer S, Werle J, Pentzek M, Fuchs A, Stein J, Luck T, Bickel H, Weeg D, Hesel K, Jessen F, Maier W, Scherer M, Riedel-Heller S, König HH. Does visual impairment affect social ties in late life? Findings of a multicenter prospective cohort study in Germany. J Nutr Health

Aging 2016;DOI: 10.1007/s12603-016-0768-0

Hajek A, Brettschneider C, Lühmann D, Eisele M, Mamone S, Wiese B, Weyerer S, Werle J, Pentzek M, Fuchs A, Riedel-Heller SG, Luck T, Bickel H, Weeg D, Koppa A, Wagner M, Scherer M, Maier W, König HH. Study on Ageing Cognition and Dementia in Primary Care Patients Group. Effect of Visual Impairment on Physical and Cognitive Function in Old Age: Findings of a Population-Based Prospective Cohort Study in Germany. J Am Geriatr Soc 2016;64(11):2311-2316

Hesel K, Bleckwenn M, Wiese B, Mamone S, Riedel-Heller SG, Stein J, Lühmann D, Posselt T, Fuchs A, Pentzek M, Weyerer S, Werle J, Weeg D, Bickel H, Brettschneider C, König HH, Maier W, Scherer M, Wagner M, AgeCoDe Study Group. Late-Life Depressive Symptoms and Lifetime History of Major Depression: Cognitive Deficits are Largely Due to Incipient Dementia rather than Depression. J Alzheimers Dis 2016;54(1):185-199

Hoell A, Weyerer S, Maier W, Wagner M, Scherer M, Stark A, Kaduszkiewicz H, Wiese B, König HH, Bock JO, Stein J, Riedel-Heller SG. The impact of depressive symptoms on utilization of home care by the elderly: Longitudinal results from the AgeMooDe study. J Affect Disord 2016;204:247-254

Junius-Walker U, Daether-Kracke N, Krause O. It's MAGIC - einfaches geriatrisches Basisassessment für die Hausarztpraxis validiert. ZFA 2016;92(4):169-175

Klindtworth K, Geiger K, Pleschberger S, Bleidorn J, Schneider N, Müller-Mundt G. Leben und Sterben mit Gebrechlichkeit: Qualitative Interviews mit älteren Menschen im häuslichen Umfeld. Z Gerontol Geriatr 2017;50(2):151-158

Krause O, Hager K, Wendt U. 86-jährige Frau mit Orthopnoe. Dtsch Med Wochenschr 2016;141(15):1065

Krause O, Junius-Walker U, Wiese B, Hager K. Werden selbst geriatrische Patienten immer älter und älter?: Veränderung der Altersstruktur geriatrischer stationär behandelter Patienten im Verlauf zweier Dekaden. Z Gerontol Geriatr 2016;DOI: 10.1007/s00391-016-1162-6

Luck T, Riedel-Heller SG, Roehr S, Wiese B, van der Leeden C, Hesel K, Bickel H, Pentzek M, König HH, Werle J, Mamone S, Mallon T, Wolfsgruber S, Weeg D, Fuchs A, Brettschneider C, Scherer M, Maier W, Weyerer S, AgeCoDe study group. Mortality in Incident Cognitive Impairment: Results of the Prospective AgeCoDe Study. J Am Geriatr Soc 2016;DOI: 10.1111/jgs.14666

Luck-Sikorski C, Stein J, Heilmann K, Maier W, Kaduszkiewicz H, Scherer M, Weyerer S, Werle J, Wiese B, Moor L, Bock JO, König HH, Riedel-Heller SG. Treatment preferences for depression in the elderly. Int Psychogeriatr 2017;29(3):389-398

Marx G, Nasse M, Stanze H, Boakye SO, Nauck F, Schneider N. Meaning of living with severe chronic obstructive lung disease: a qualitative study. *BMJ Open* 2016;6(12):DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011555

Muth Ch, Beyer M, Schubert I, Junius-Walker U. Geeignete Patienten für das Geriatrie Assessment auswählen: ein Praxistest zur Leitlinie. *ZFA* 2016;92(7/8):308-311

Roehr S, Luck T, Hesel K, Fuchs A, Ernst A, Wiese B, Werle J, Bickel H, Brettschneider C, Koppa A, Pentzek M, Lange C, Prokein J, Weyerer S, Mösch E, König HH, Maier W, Scherer M, Jessen F, Riedel-Heller SG, AgeCoDe Study Group. Incident Subjective Cognitive Decline Does Not Predict Mortality in the Elderly-Results from the Longitudinal German Study on Ageing, Cognition, and Dementia (AgeCoDe). *PLoS One* 2016;11(1):e0147050

Scherer M, Hansen H, Gensichen J, Mergenthal K, Riedel-Heller S, Weyerer S, Maier W, Fuchs A, Bickel H, Schön G, Wiese B, König HH, van den Bussche H, Schäfer I. Association between multimorbidity patterns and chronic pain in elderly primary care patients: a cross-sectional observational study. *BMC Fam Pract* 2016;17:68

Schleef T, Klindtworth K, Jünger S, Schneider N, Krause O. das ist da anders als das typische hausärztliche Handeln, dieses abwartende Offenhalten, das haben wir ja nicht. *ZFA* 2016;92(5):198-202

Schleef T, Schneider N, Tecklenburg A, Junius-Walker U, Krause O. Allgemeinmedizin in einer universitären Notaufnahme - Konzept, Umsetzung und Evaluation. *Gesundheitswesen* 2016;DOI: 10.1055/s-0042-100730

Schneider N. Bedeutung für die hausärztliche Praxis. *Pflegen: palliativ* 2016;29:36-37

Stein J, Pabst A, Weyerer S, Werle J, Maier W, Heilmann K, Scherer M, Stark A, Kaduszkiewicz H, Wiese B, Mamone S, König HH, Bock JO, Riedel-Heller SG. The assessment of met and unmet care needs in the oldest old with and without depression using the Camberwell Assessment of Need for the Elderly (CANE): Results of the AgeMooDe study. *J Affect Disord* 2016;193:309-317

Stein J, Pabst A, Weyerer S, Werle J, Maier W, Miebach L, Scherer M, Stark A, Kaduszkiewicz H, Wiese B, Moor L, Bock JO, König HH, Riedel-Heller SG. Unmet care needs of the oldest old with late-life depression: A comparison of patient, caring relative and general practitioner perceptions - Results of the AgeMooDe study. *J Affect Disord* 2016;205:182-189

Tetzlaff J, Junius-Walker U, Muschik D, Epping J, Eberhard S, Geyer S. Identifying time trends in multimorbidity—defining multimorbidity in times of changing diagnostic practices. *J Public Health* 2016;DOI: 10.1007/s10389-016-0771-2

Then FS, Luck T, Hesel K, Ernst A, Posselt T, Wiese B, Mamone S, Brettschneider C, König HH, Weyerer S, Werle J, Mösch E, Bickel H, Fuchs A, Pentzek M, Maier W, Scherer M, Wagner M, Riedel-Heller SG, AgeCoDe Study Group. Which types of mental work demands may be associated with reduced risk of dementia? *Alzheimers Dement* 2016;DOI: 10.1016/j.jalz.2016.08.008

Woitha K, Schneider N, Wünsch A, Wiese B, Fimm S, Müller-Mundt G. Die Einbindung und Anwendung der Physiotherapie in der Hospiz- und Palliativversorgung: ein Survey zur Praxis in Deutschland. *Schmerz* 2017;31(1):62-68

Wolfsgruber S, Kleineidam L, Wagner M, Mösch E, Bickel H, Lühmann D, Ernst A, Wiese B, Steinmann S, König HH, Brettschneider C, Luck T, Stein J, Weyerer S, Werle J, Pentzek M, Fuchs A, Maier W, Scherer M, Riedel-Heller SG, Jessen F, AgeCoDe Study Group. Differential Risk of Incident Alzheimer's Disease Dementia in Stable Versus Unstable Patterns of Subjective Cognitive Decline. *J Alzheimers Dis* 2016;54(3):1135-1146

Zimmermann T, Puschmann E, van den Bussche H, Wiese B, Ernst A, Porzelt S, Daubmann A, Scherer M. Collaborative nurse-led self-management support for primary care patients with anxiety, depressive or somatic symptoms: Cluster-randomised controlled trial (findings of the SMADS study). *Int J Nurs Stud* 2016;63:101-111

Übersichtsarbeiten

Afshar K, Geiger K, Müller-Mundt G, Bleidorn J, Schneider N. Hausärztliche Palliativversorgung bei nichtonkologischen Patienten: Eine Übersichtsarbeit. *Schmerz* 2016;DOI: 10.1007/s00482-016-0135-4

Berliner D, Schneider N, Welte T, Bauersachs J. The differential diagnosis of dyspnoea. *Dtsch Arztebl International* 2016;834-845

Bokhof B, Junius-Walker U. Reducing Polypharmacy from the Perspectives of General Practitioners and Older Patients: A Synthesis of Qualitative Studies. *Drugs Aging* 2016;33(4):249-266

Gaertner J, Stamer UM, Remi C, Voltz R, Bausewein C, Sabatowski R, Wirz S, Müller-Mundt G, Simon ST, Pralong A, Nauck F, Follmann M, Radbruch L, Meissner W. Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliat Med* 2017;31(1):26-34

Gágyor I, Haasenritter J, Bleidorn J, McIsaac W, Schmiemann G, Hummers-Pradier E, Himmel W. Predicting antibiotic prescription after symptomatic treatment for urinary tract infection: development of a model using data from an RCT in general practice. *Br J Gen Pract* 2016;66(645):e234-e240

Hartung M, Schneider N. Sozialarbeit und hausärztliche Versorgung: eine Literaturübersicht. *ZFA* 2016;92(9):363-366

Junius-Walker U, Krause O. Geriatrie Assessment - Welche Tests eignen sich für die Hausarztpraxis? *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(3):165-169

Kruschinski C, Wiese B, Dierks ML, Hummers-Pradier E, Schneider N, Junius-Walker U. A geriatric assessment in general practice: prevalence, location, impact and doctor-patient perceptions of pain. *BMC Fam Pract* 2016;17:8

Lingner H, Karsch-Völkl M, Piepenschneider D, Schleef T, Kardos P, Criée CP, Worth H, Hummers-Pradier E. General Practitioners' and Trainees' Knowledge of the Asthma Guidelines in Germany: a cross-sectional Survey. *Qual Prim Care* 2016;24(1):1-7

Palm R, Jünger S, Reuther S, Schwab CG, Dichter MN, Holle B, Halek M. People with dementia in nursing home research: a methodological review of the definition and identification of the study population. *BMC Geriatr* 2016;16(1):78

Buchbeiträge, Monografien

Jünger S, Schneider N, Wiese B, Vollmann J, Schildmann J. Palliativversorgung und Sterbehilfe. In: Böcken J, Braun B, Meierjürgen R [Hrsg.]: *Gesundheitsmonitor 2016: Bürgerorientierung im Gesundheitswesen*. Gütersloh: Bertelsmann Stiftung, 2016. S. 253-275

Abstracts

2016 wurden 13 Abstracts publiziert.

Promotionen

Blase, Lena Frederike (Dr. med.): *ManRück: Manualtherapie bei akuten unspezifischen Rückenschmerzen im hausärztlichen Setting* prospektive, multizentrische, Prä-Post-Interventionsstudie.

Klindtworth, Katharina (Dr. PH): *Versorgungssituation und Bedürfnisse am Lebensende* Perspektiven von älteren Patienten und Patientinnen mit schwerer Herzinsuffizienz und ihren Angehörigen.

Laidig, Friederike (Dr. rer. biol. hum.): *Evaluation einer Maßnahme zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei ambulanten Patienten*.

Pahlow, Helene Franziska (Dr. med.): *Palliativversorgung aus Sicht von Hinterbliebenen verstorbenen Patienten und Patientinnen* eine qualitative Untersuchung.

Stipendien

Schleef, Tanja (Dipl.-Med. Päd., M.P.H.): *Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendium für das Promotionsprogramm GESA - Gesundheitsbezogene Versorgung für ein selbstbestimmtes Leben im Alter: Konzepte, Bedürfnisse der Nutzer und Responsiveness des Gesundheitssystems aus Public-Health-Perspektive*. Gefördert durch das Niedersächsische Ministerium für Wissenschaft und Kultur.

Wissenschaftspreise

Bleidorn, Jutta (PD Dr. med.): *Deutscher Forschungspreis Allgemeinmedizin (Dr. Lothar Beyer-Preis)*. Gemeinsam mit Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr. med.) Abteilung Allgemeinmedizin der Universität Göttingen.

Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.), Schleef, Tanja (Dipl.-Med. Päd., MPH): *Sicheres Medikamentenmanagement im Pflegeheim: Tandemvisite im Praxistest*. Posterpreis der Kategorie "Forschungsprojekt mit hoher praktischer Relevanz für die Allgemeinmedizin" im Rahmen des 50. Kongress für Allgemein- und Familienmedizin.

Klindtworth, Katarina (Dr. PH): *"Versorgungssituation und Bedürfnisse am Lebensende: Perspektiven von älteren Patienten und Patientinnen mit schwerer Herzinsuffizienz und ihren Angehörigen"* Promotionspreis gestiftet von der Dr. Werner-Gehring-Stiftung. Verliehen im Rahmen der Jahresversammlung der Gesellschaft der Freunde der MHH.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schneider, Nils (Prof. Dr. med., M.P.H.): *Beschreibung: 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 (DFG) und das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) sowie für wissenschaftliche 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; Leitung des Fachreferats „Forschung/Aus-, Fort- und Weiterbildung“ des Landesstützpunktes Hospizarbeit und Palliativversorgung in Niedersachsen.*

Bleidorn, Jutta (PD Dr. med.): *Mitgliedschaft im Netzwerk "Klinische Studien in der Allgemeinmedizin" (DFG); Reviewtätigkeit für die Zeitschriften: BMC Family Practice, BMC Infectious Diseases, Zeitschrift für Allgemeinmedizin.*

Schleef, Tanja (Dipl.-Med. Päd., MPH): *Mitglied der Promotionskommission Dr. PH.*

Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.): *Mitglied im Demenznetzwerk Aktiv Hannover, Reviewtätigkeit für internationale Zeitschriften, Mitglied des Promotionsprüfungsausschusses 4.2.1 der MHH.*

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.*

Müller-Mundt, Gabriele (Dr. PH, MA Soz.): *Mitglied im Vorstand der Sektion Pflege der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) als Beisitzerin; Mitglied der DGP-AG Nichttumorpatienten 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; Journal of Pain and Symptom Management (JPSM).*

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.*

Stegemann, Rolf (Dr. med.): *Mitglied im Demenznetzwerk FIDEM*

Krause, Olaf (Dr. med.): *Mitglied im Wissenschaftsforum Geriatrie, Gutachtertätigkeit für den Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK); Reviertätigkeit für die Zeitschrift: BMJ Open.*

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Koppert

Tel.: 0511/532-2489 • E-Mail: koppert.wolfgang@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/anaesthesiologie.html

■ Keywords: 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

Optimized preoperative fasting times decrease ketone body concentration and stabilize mean arterial blood pressure during induction of anesthesia in children younger than 36 months: a prospective observational study

In der Arbeitsgruppe Kinderanästhesie der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin werden klinisch relevante, aber noch ungeklärte Aspekte aus dem Bereich der Kinderanästhesie bearbeitet. In der vorliegenden klinischen Studie wurden die Folgen der Implementierung eines optimierten Regimes zur präoperativen Nüchternheit bei Kindern im Alter von 0-36 Monaten untersucht.

Originalpublikation: Optimized preoperative fasting times decrease ketone body concentration and stabilize mean arterial blood pressure during induction of anesthesia in children younger than 36 months: a prospective observational study. Paediatr Anaesth 2016 Aug;26:838-43.

Einleitung

Die Durchführung einer geplanten Narkose erfordert die Einhaltung präoperativer Nüchternzeiten bei allen Patientengruppen. Die Nüchternzeiten dienen einer Minimierung des Risikos einer Regurgitation oder Aspiration während der Narkoseeinleitung, d.h. die Menge des Mageninhaltes soll zum Zeitpunkt der Narkoseeinleitung möglichst gering sein. Vor allem bei Säuglingen und kleinen Kindern führen aber lange präoperative Nüchternzeiten nicht nur zu Stress, sondern erhöhen auch das Risiko einer metabolischen Entgleisung sowie eines Blutdruckabfalles nach Narkoseeinleitung aufgrund von Hypovolämie. Aus diesen Gründen steht immer wieder die minimale notwendige Dauer der präoperativen Nüchternzeit bei Kindern zur Diskussion. Derzeit empfohlen sind 2h für klare Flüssigkeiten, 4h für Muttermilch und 6h für sonstige Milch und feste Nahrung (aktuelle Leitlinie). Die Umsetzung dieser Zeiten ist im klinischen Alltag jedoch nicht einfach, da Abweichungen von den erwarteten OP-Zeiten sowie kurzfristige Umstellungen der Operationspläne oftmals für wesentlich längere Nüchternzeiten sorgen. In einer bereits publizierten Studie konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass ein Überschreiten der empfohlenen Nüchternzeiten von mehr als zwei Stunden bei Kindern unter drei Jahren zu relevanten metabolischen Störungen wie z.B. Ketoazidose führen kann.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die Implementierung eines optimierten Regimes (OPT) zur perioperativen Nüchternzeit bei Kindern unter 36 Monaten zu einer Verbesserung von metabolischen und hämodynamischen Parametern während der Narkoseeinleitung führt. Die Studie umfasste 100 Kinder im Alter von 0 bis 36 Monaten. In der ersten Gruppe (OLD, n=50) wurde nach der bisherigen Routine vorgegangen (Verordnung der Nüchternzeiten gemäß OP-Planung und Leitlinie am Vortag durch den prämedizierenden Anästhesisten). In der zweiten Gruppe (OPT, n=50) wurde durch verschiedene Maßnahmen versucht, die Nüchternzeiten so zu verkürzen, dass sie möglichst nah an die von der Leitlinie vorgegebenen minimalen Dauer heranreichen. Zu diesen Massnahmen gehörten neben Schulung von Stationspersonal und verbesserten Absprachen mit den Operateuren die telefonische Anpassung der Nüchternzeitverordnungen frühmorgens und im Laufe des Tages direkt durch den im OP vor Ort tätigen Anästhesisten.

Ergebnisse

Die Implementierung von OPT führte im Vergleich zur Kontrollgruppe (OLD) zu einer signifikant reduzierten Nüchternzeit für Muttermilch, Milch und feste Nahrung von 8.5 ± 3.5 h auf 6.0 ± 1.9 h (Abbildung 1). Auch die Gabe von klaren Flüssigkeiten bis 2h präoperativ wurde bei OPT (66%) häufiger umgesetzt als bei OLD (22%). Bei den Kindern in der OPT-Gruppe traten seltener niedrige Glukosespiegel (< 3.5 mM), Hypoglykämien (< 2.8 mM) oder erhöhte Ketonkörperkonzentrationen (> 0.6 mM) auf. Die mittlere Ketonkörperkonzentration war bei Kindern mit OPT (0.2 ± 0.2 mM) signifikant geringer als bei Kindern der OLD-Gruppe (0.6 ± 0.6 mM). Bezüglich Laktat, Bikarbonat, Basenabweichung und Anionenlücke fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Der mittlere arterielle Blutdruck nach Induktion der Narkose war bei Kindern mit OPT (55.2 ± 9.5 mmHg) signifikant

höher als bei Kindern der Kontrollgruppe (OLD) (50.3 ± 9.8 mmHg). Hypotonien (<40 mmHg) nach Narkoseeinleitung wurden im Gegensatz zur OLD-Gruppe (5 Fälle) bei Kindern mit OPT nicht beobachtet. Regurgitationen oder Aspirationen wurden in keiner der beiden Gruppen festgestellt.

Schlussfolgerungen

Mit der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass ein verbessertes Management die präoperativen Nüchternzeiten signifikant senkt und zu einer stabileren metabolischen und hämodynamischen Situation während der Narkoseeinleitung bei Kindern unter 36 Monate führt.

■ Projektleitung: Dennhardt, Nils (Dr.)

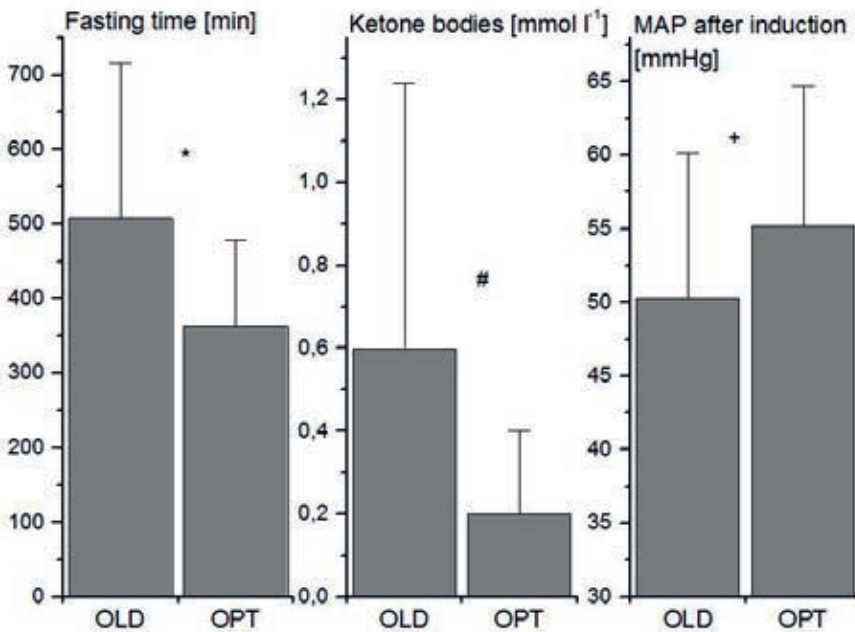


Abb. 1: Nüchternzeit, Ketonkörperkonzentration und mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) nach Narkoseeinleitung bei Kindern vor (OLD) (n=50) und nach (OPT) (n=50) Optimierung des Managements der präoperativen Nüchternzeiten (*p<0.001, #p<0.001, +p=0.015).

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

TRPV1-Aktivierung durch reaktive Paracetamolmetaboliten - Wirkweise und Implikationen für Analgesie, Antipyrese und Hepatotoxizität

■ Projektleitung: Eberhardt, Mirjam (Dr.); Förderung: Junge Akademie, MHH

Evaluation des Managements von ambulanten Medikamenten für die Anästhesie in der perioperativen Phase ("EMMAperiop")

■ Projektleitung: Meinders, Antje (Dr.); Förderung: B Braun-Stiftung

DA CAPO - ARDS-Versorgungsstudie

■ Projektleitung: Ruschulte, Heiner (Dr.); Kooperationspartner: Bein, Thomas (Prof.), Universität Regensburg; Förderung: Studienzentrum, Universität Regensburg

Intensiv-Monitoring

- Projektleitung: Schultz, Barbara (PD Dr. med.); Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH e. V.

Etablierung des Intensiv-EEG-Monitorings als Routineüberwachungsmethode

- Projektleitung: Schultz, Barbara (PD Dr. med.), Schultz, Arthur (PD Dr. Dr. med.); Förderung: Rudolf-Frey-Gesellschaft

Die Relevanz "neuronaler" spannungsabhängiger Natriumkanäle für die kardiodepressive Wirkung von oxidativem Streß und Anästhetika

- Projektleitung: Stoetzer, Carsten (Dr.); Förderung: HiLF, MHH

Infusionen von Gelatine bei Kindern bis zum 12. Lebensjahr

- Projektleitung: Sümpelmann, Robert (Prof.); Kooperationspartner: Becke, K (Dr.), Nürnberg; Eich, Christoph (Prof.), Hannover, Bult, Kretz, F.J. (Prof.), Stuttgart; Förderung: BBraun

TEG- gesteuerte Gerinnungstherapie in der Kardioanästhesie

- Projektleitung: Dennhardt, Nils (Dr.), Sümpelmann, Robert (Prof.); Kooperationspartner: Horke THG, Köditz PICU; Förderung: CSL Behring

Narkose- EEG bei Kindern unter zwei Jahren

- Projektleitung: Dennhardt, Nils (Dr.), Sümpelmann, Robert (Prof.); Kooperationspartner: Weber F, Rotterdam; Förderung: Narcotrend

Originalpublikationen

Bobylev D, Warnecke G, Dennhardt N, Horke A. Giant pleuropulmonary blastoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50(6):1215-1216

Boehne M, Baustert M, Paetzel V, Boethig D, Köditz H, Dennhardt N, Beerbaum P, Bertram H. Feasibility and Accuracy of Cardiac Right-to-Left-Shunt Detection in Children by New Transpulmonary Ultrasound Dilution Method. *Pediatr Cardiol* 2017;38(1):135-148

de la Roche J, Walther I, Leonow W, Hage A, Eberhardt M, Fischer M, Reeh PW, Sauer S, Leffler A. Lactate is a potent inhibitor of the capsaicin receptor TRPV1. *Sci Rep* 2016;6:36740

Dennhardt N, Beck C, Huber B, Sander B, Boehne M, Boethig D, Leffler A, Sümpelmann R. Optimized preoperative fasting times decrease ketone body concentration and stabilize mean arterial blood pressure during induction of anesthesia in children younger than 36 months: a prospective observational cohort study. *Paediatr Anaesth* 2016;26(8):838-843

Eberhardt MJ, Leffler A. Schmerz und Schmerzlosigkeit: Mutationen spannungsabhängiger Natriumkanäle. *Schmerz* 2017;31(1):14-22

Flentje M, Müßel T, Henzel B, Jantzen JP. Simulating a patient's fall as a means to improve routine communication: Joint training for nursing and fifth-year medical students. *GMS J Med Educ* 2016;33(2):Doc19

Flentje M, Seebode R, Flemming A. Ergänzungsprüfung Notfallsanitäter für Rettungsassistenten. *Notfall Rettungsmed* 2017;20(1):24-31

Goede H, Gillmann HJ, Fuge I, Sahlmann B, Theilmeier G, Meinders A. Incidence of errors in realizing anaesthetist's orders for the management of permanent medication. *Anästh Intensivmed* 2016;57:640-650

Gombert S, Rhein M, Eberhardt M, Münster T, Bleich S, Leffler A, Frieling H. Epigenetic divergence in the TRPA1 promoter correlates with pressure pain thresholds in healthy individuals. *Pain* 2016;DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000815

Greulich F, Trowe MO, Leffler A, Stoetzer C, Farin HF, Kispiert A. Misexpression of Tbx18 in cardiac chambers of fetal mice interferes with chamber-specific developmental programs but does not induce a pacemaker-like gene signature. *J Mol Cell Cardiol* 2016;97:140-149

Günther F, Frank P, Nakamura M, Hermann EJ, Palmaers T. Venous air embolism in the sitting position in cranial neurosurgery: incidence and severity according to the used monitoring. *Acta Neurochir (Wien)* 2017;159(2):339-346

Habener A, Chowdhury A, Echtermeyer F, Lichtinghagen R, Theilmeier G, Herzog C. MitoNEET Protects HL-1 Cardiomyocytes from Oxidative Stress Mediated Apoptosis in an In Vitro Model of Hypoxia and Reoxygenation. *PLoS One* 2016;11(5):e0156054

Heiderich S, Jürgens J, Rudolf D, Dennhardt N, Echtermeyer F, Leffler A, Sümpelmann R, Lichtinghagen R, Witt L. Compatibility of common drugs with acetate-containing balanced electrolyte solutions in pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2016;26(6):590-598

Karsten J, Stueber T, Voigt N, Teschner E, Heinze H. Influence of different electrode belt positions on electrical impedance tomography imaging of regional ventilation: a prospective observational study. *Crit Care* 2016;20:3

Kollewe K, Escher CM, Wulff DU, Fathi D, Paracka L, Mohammadi B, Karst M, Dressler D. Long-term treatment of chronic migraine with OnabotulinumtoxinA: efficacy, quality of life and tolerability in

- a real-life setting. *J Neural Transm (Vienna)* 2016;123(5):533-540
- Lanckohr C, Ellger B, Lange M, Bach F, Fischer L, Suchodolski K, Schürholz T, Bracht H, Wunder C, Brinkmann A, Deja M. Infektionsmanagement in Kliniken für Anästhesiologie und Intensivmedizin in Deutschland - Status quo, Probleme und Aufgaben der Fachgesellschaft. *Anästh Intensivmed* 2016;57(Juni):360-366
- Mauermann E, Filitz J, Dolder P, Rentsch KM, Bandschapp O, Ruppen W. Does Fentanyl Lead to Opioid-induced Hyperalgesia in Healthy Volunteers?: A Double-blind, Randomized, Crossover Trial. *Anesthesiology* 2016;124(2):453-463
- Mommert S, Kleiner S, Gehring M, Eiz-Vesper B, Stark H, Gutzmer R, Werfel T, Raap U. Human basophil chemotaxis and activation are regulated via the histamine H4 receptor. *Allergy* 2016;71(9):1264-1273
- Moparthi L, Kichko TI, Eberhardt M, Högestätt ED, Kjellbom P, Johanson U, Reeh PW, Leffler A, Filipovic MR, Zygmunt PM. Human TRPA1 is a heat sensor displaying intrinsic U-shaped thermosensitivity. *Sci Rep* 2016;6:28763
- Peñuelas O, Muriel A, Frutos-Vivar F, Fan E, Raymonds K, Rios F, Nin N, Thille AW, González M, Villagomez AJ, Davies AR, Du B, Maggiore SM, Matamis D, Abroug F, Moreno RP, Kuiper MA, Anzueto A, Ferguson ND, Esteban A. Prediction and Outcome of Intensive Care Unit-Acquired Paresis. *J Intensive Care Med* 2016;DOI: 10.1177/0885066616643529
- Rojas SV, Meier M, Zweigerdt R, Eckardt D, Rathert C, Schecker N, Schmitto JD, Rojas-Hernandez S, Martin U, Kutschka I, Haverich A, Martens A. Multimodal Imaging for In Vivo Evaluation of Induced Pluripotent Stem Cells in a Murine Model of Heart Failure. *Artif Organs* 2016;DOI: 10.1111/aor.12728
- Schiller J, Korallus C, Bethge M, Karst M, Schmalhofer ML, Gutenbrunner C, Fink MG. Effects of acupuncture on quality of life and pain in patients with osteoporosis-a pilot randomized controlled trial. *Arch Osteoporos* 2016;11(1):34
- Schillers F, Eberhardt E, Leffler A, Eberhardt M. Propacetamol-Induced Injection Pain Is Associated with Activation of Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2016;359(1):18-25
- Schlüter F, Leffler A. Oxidation differentially modulates the recombinant voltage-gated Na(+) channel alpha-subunits Nav1.7 and Nav1.8. *Brain Res* 2016;1648(Pt A):127-135
- Stoetzer C, Doll T, Stueber T, Herzog C, Echtermeyer F, Greulich F, Rudat C, Kispert A, Wegner F, Leffler A. Tetrodotoxin-sensitive alpha-subunits of voltage-gated sodium channels are relevant for inhibition of cardiac sodium currents by local anesthetics. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2016;389(6):625-636
- Stoetzer C, Nickel K, Weissig A, Grossheim M, Scheinichen D, Doll T, Jüttner B. Olive Oil-Based Lipid Emulsions Do Not Influence Platelet Receptor Expression in Comparison to Medium and Long Chain Triglycerides In vitro. *Lipids* 2016;51(11):1241-1248
- Stoetzer C, Papenberg B, Doll T, Völker M, Heineke J, Stoetzer M, Wegner F, Leffler A. Differential inhibition of cardiac and neuronal Na(+) channels by the selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors duloxetine and venlafaxine. *Eur J Pharmacol* 2016;783:1-10
- Stoetzer C, Voelker M, Doll T, Heineke J, Wegner F, Leffler A. Cardiotoxic Antiemetics Metoclopramide and Domperidone Block Cardiac Voltage-Gated Na+ Channels. *Anesth Analg* 2017;124(1):52-60
- Sümpelmann R, Becke K, Brenner S, Breschan C, Eich C, Höhne C, Jöhr M, Kretz FJ, Marx G, Pape L, Schreiber M, Strauss J, Weiss M. Perioperative intravenous fluid therapy in children: guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. *Paediatr Anaesth* 2017;27(1):10-18
- Sümpelmann R, Becke K, Brenner S, Breschan C, Eich C, Höhne C, Jöhr M, Kretz F-J, Marx G, Pape L, Schreiber M, Strauss J, Weiss M. Perioperative Infusionstherapie bei Kindern. *Anesthesiol Intensivmed* 2016;57(6):368-376
- Sümpelmann R, Fieler M, Eich C, Becke K, Badelt G, Leimkühler K, Denhardt N. Metamizole for Postoperative Pain Therapy in Infants Younger than 1 Year. *Eur J Pediatr Surg* 2016;DOI: 10.1055/s-0036-1587332
- Tejerina E, Pelosi P, Muriel A, Peñuelas O, Sutherasan Y, Frutos-Vivar F, Nin N, Davies AR, Rios F, Violi DA, Raymonds K, Hurtado J, González M, Du B, Amin P, Maggiore SM, Thille AW, Soares MA, Jibaja M, Villagomez AJ, Kuiper MA, Koh Y, Moreno RP, Zeggwagh AA, Matamis D, Anzueto A, Ferguson ND, Esteban A, for VENTILA group. Association between ventilatory settings and development of acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients due to brain injury. *J Crit Care* 2017;38:341-345
- Van't Klooster MP, Foadi N, Hage A, Stoetzer C, Wegner F, Eberhardt M, Leffler A. Local-anesthetic like inhibition of the cardiac sodium channel Nav1.5 alpha-subunit by 5-HT3 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 2016;789:119-126
- von Dincklage F, Lichtner G, Suchodolski K, Ragaller M, Friesdorf W, Podtschaske B. Design and validation of a questionnaire to evaluate the usability of computerized critical care information systems. *J Clin Monit Comput* 2016;DOI: 10.1007/s10877-016-9892-y
- Winkelmann M, Friedrich L, Schröter C, Flemming A, Eismann H, Sieg L, Mommsen P, Krettek C, Zeckey C. Simulator-Based Air Medical Training Program Christoph Life: From Concept to Course. *Air Med J* 2016;35(4):242-246

Übersichtsarbeiten

Jüttner B, Wölfel C, Liedtke H, Meyne K, Werr H, Bräuer T, Kemmerer M, Schmeißer G, Piepho T, Müller O, Schöppentau H. Leitlinie Tauchunfall 2014-2017. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2016;51(11):800-808

Buchbeiträge, Monografien

Adams HA, Flemming A, Friedrich L, Ruschulte H, Hoppe R. *Taschenatlas Notfallmedizin*. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2016.

Rüffert H, Heiderich S, Klingler W. Maligne Hyperthermie - assoziierte Erkrankungen. In: Klingler W [Hrsg.]: Maligne Hyperthermie in Anästhesiologie und assoziierte Erkrankungen in Anästhesie und Intensivmedizin. Stuttgart: Thieme, 2016. S. 27-33

Seefelder C, Sümpelmann R. Anesthesia and analgesia for thoracic surgery. In: Petersen C, Ure B [Hrsg.]: Thoracic surgery in children and adolescents. Berlin, Boston: de Gruyter, 2016. S. 1-30

Sümpelmann R, Dennhardt N. Pediatrics. In: Hahn RG [Hrsg.]: Clinical Fluid Therapy in the Perioperative Setting. 2. Aufl. Cambridge: Cambridge University Press, 2016. S. 177-183

Tzanova I, Heiderich S. Fallbericht - Maligne Hyperthermie nach unauffälligen Vorkarkosen. In: Klingler W [Hrsg.]: Maligne Hyperthermie in Anästhesiologie und assoziierte Erkrankungen in Anästhesie und Intensivmedizin. Stuttgart: Thieme, 2016. S. 25-27

Herausgeberschaften

Adams HA, Flemming A, Friedrich L, Ruschulte H, Hoppe R [Hrsg.]: Taschenatlas Notfallmedizin. 3., überarbeitete Auflage Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2016. 236 S.

Abstracts

2016 wurden 25 Abstracts publiziert.

Promotionen

Doll, Thorben (Dr. med.): Ist eine selektive Inhibition einzelner Natriumkanäle ein molekulares Korrelat für die geringere Kardiotoxizität und präferentielle Blockade durch Ropivacain?

Voigt, Nicolas Paul (Dr. med.): Observationsstudie zur Ermittlung des optimalen positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP) anhand von klinischen Routineparametern und elektrischer Impedanztomographie (EIT).

Wissenschaftspreise

Stüber, Thomas (Dr.): Karl-Ludwig-Schleich Preis 2016: The quaternary lidocaine derivative QX-314 activates and permeates human TRPV1 and TRPA1 to produce inhibition sodium currents and cytotoxicity.

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.

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): European Journal of Anaesthesiology, Pediatric Anesthesia.

Sümpelmann, Robert (Prof. Dr.): Reviews: British Journal of Anaesthesia, European Journal of Paediatric Surgery, Journal of Anaesthesia, Paediatric Anaesthesia, Der Anästhesist, AINS.

Patente

Frank Echtermeyer, Thomas Pap, Jessica Bertrand, Rita Dreier, Katja Neugebauer: Anti-Syndecan-4 antibodies.

Klinik für Rehabilitationsmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Christoph Gutenbrunner

Tel.: 0511/532-4100 • E-Mail: gutenbrunner.christoph@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/rehabilitation.html

■ Keywords: Rehabilitationsmedizin, Physikalische und Rehabilitative Medizin (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: Dieser Bereich umfasst die Schmerzrehabilitation, Physikalische Therapie, seltene Erkrankungen und Erkrankungen älterer Menschen.
- Entwicklung, Anwendung und Evaluation von bedarfs- und bedürfnisadaptierten Rehabilitationsmodellen: Dieser Bereich umfasst die Schwerpunkte 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.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

MiMi: Implementierung und Evaluation eines Info-Angebotes für MigrantInnen zur medizinischen Reha auf Basis der ‚MiMi-Kampagnentechnologie‘

MigrantInnen weisen im Vergleich zu Personen ohne Migrationshintergrund höhere und längere Arbeitsunfähigkeitszeiten sowie stärker chronifizierte Krankheitsbilder zu Beginn einer medizinischen Rehabilitation und eine höhere Frühberentungsquote auf [1]. Dies können Merkmale für einen erhöhten Reha-Bedarf von MigrantInnen sein. Personen mit Migrationshintergrund haben formalrechtlich einen gleichberechtigten Zugang zu den Leistungen der medizinischen Rehabilitation der DRV, sofern sie einen gesicherten Aufenthaltsstatus haben und die allgemeinen versicherungsrechtlichen Voraussetzungen erfüllen. Verschiedene Studien belegen jedoch, dass MigrantInnen die Rehabilitationsleistungen der DRV trotz ihres möglicherweise erhöhten Bedarfs seltener in Anspruch nehmen als Personen ohne Migrationshintergrund [2].

Ziel des Projektes war es, mögliche Zugangsbarrieren zu identifizieren und ein peergroup-basiertes Angebot [3] zur Reduktion dieser Barrieren zu konzipieren, durchzuführen und zu evaluieren.

Methodik

Um die Komplexität des Forschungsgegenstandes abzubilden, kam ein mixed-methods Studiendesign zum Einsatz. Zu Projektbeginn und -ende wurden Fokusgruppen mit MigrantInnen und ExpertInnen durchgeführt und qualitativ-inhaltsanalytisch ausgewertet. Die Schulungen wurden summativ evaluiert und deskriptiv ausgewertet. Zum Projektende wurden zehn muttersprachliche Interviews mit an der Informationskampagne teilnehmenden MigrantInnen durchgeführt und qualitativ-inhaltsanalytisch ausgewertet. Des Weiteren kam eine quantitative Evaluation der Informationsveranstaltungen in einem prä-post Design mittels standardisierter und neu-entwickelter Instrumente zum Einsatz.

Ergebnisse

Die befragten MigrantInnen berichteten über vielfältige Zugangsbarrieren. Auf Basis einer qualitativen Inhaltsanalyse konnten diese in vier Kategorien aufgeteilt werden:

1. Systembezogene, migrantenspezifische Zugangsbarrieren
2. Personenbezogene, migrantenspezifische Zugangsbarrieren
3. Systembezogene, vom Migrationsstatus primär unabhängige Zugangsbarrieren
4. Personenbezogene, vom Migrationsstatus primär unabhängige Zugangsbarrieren

Diese Barrieren sind nicht als einzelne, in sich geschlossene Komplexe zu verstehen. Sie stehen in komplexen Wechselwirkungen zueinander. Die folgende Abbildung stellt exemplarisch den Barrierekomplex „Sprache“ dar.

1371 Fragebögen gingen in die Analysen ein (Frauenanteil 72,1%, medianes Alter 46 Jahre). Es zeigte sich eine Vielzahl von subjektiv wahrgenommenen Barrieren vor der Informationsveranstaltung. Ein t-Test für gepaarte Stichproben zeigte einen signifikanten Unterschied ($t=30,177$; $p \leq .001$) der subjektiv wahrgenommenen Barrieren vor und nach der Informationsveranstaltung, dieser entspricht einem großen Effekt (Cohen's $d = 1,03$; vgl. Abbildung 2).

Nach der Informationsveranstaltung stieg die Wahrscheinlichkeit einer Antragsintention (OR 1,68; 95% CI 1,43 - 1,98). Der Anteil der Teilnehmenden mit Antragsintention nach Intervention entspricht dem Anteil derer mit subjektivem Reha-Bedarf. Die Wahrscheinlichkeit, einen Antrag stellen zu wollen, war deutlich größer bei Teilnehmenden mit einer subjektiv schlechten Erwerbsprognose (SPE; OR 5,29; 95% CI 4,03 - 6,95). Diese univariaten Zusammenhänge konnten auch in einer multivariaten Analyse bestätigt werden. Unter Kontrolle von Alter, Geschlecht, Erwerbstätigkeit (erwerbstätig vs. nicht-erwerbstätig), Berufsabschluss und Antragsintention vor der Veranstaltung war die Antragsintention bei MigrantInnen mit einer schlechten SPE signifikant erhöht (OR 3,06; 95% CI 2,13-4,39).

Barriere-Komplex „Sprache“		
	Migrantenspezifisch	Vom Migrationsstatus primär unabhängig
<i>Systembezogen</i>	fehlende mehrsprachige Informationsmaterialien und Beratungsangebote fehlende mehrsprachige Antragsformulare, Patienteninformationen und -fragebögen fehlendes mehrsprachiges Personal bzw. Dolmetscherdienste bei Reha-Trägern und in Reha-Einrichtungen	bürokratisch-formale, mittelschichtorientierte Sprache der Reha-Träger und Reha-Einrichtungen, von Informationsmaterialien und Formularen
<i>Personenbezogen</i>	unzureichende Deutschkenntnisse Ängste/Scham aufgrund unzureichender Deutschkenntnisse	Verständnisprobleme aufgrund eines niedrigeren Bildungsstandes (funktionaler) Analphabetismus
Personen mit Migrationshintergrund gehören häufiger der unteren sozialen Schicht an, haben häufiger einen geringen Bildungsstand und weisen häufiger funktionellen Analphabetismus auf als Personen ohne Migrationshintergrund → Wechselwirkung der Ungleichheitskategorien Ethnie und Klasse		

Abb. 1:

In den Interviews konnten diese Ergebnisse bestätigt werden und es zeigte sich teilweise ein verändertes Bild der Rehabilitation (z.B. von „Reha nur für schwer(st) Kranke“ zu „Reha als präventive Maßnahme zur Besserung/Wiederherstellung der Gesundheit/Arbeitsfähigkeit“). Die Expertengruppe sah Optimierungspotenziale im MiMi-Projekt in einem noch stärkeren Einbezug der Leistungsträger und Arbeitgeber, sowie einer stärkeren Vernetzung zwischen ProjektmitarbeiterInnen und Fachkräften.

Barriere	Vorhanden in %		
	vorher	nachher	Differenz
Informationsdefizit: Reha-Anrecht	68,3	15,9	-52,4
Informationsdefizit: Antragsstellung	66,4	17,6	-48,8
Keine Hilfe bei der Antragsstellung	54,1	11,8	-42,3
Verpflichtungen zu Hause	49,8	29,2	-20,6
Sprachprobleme: Antrag verstehen und ausfüllen	46,7	14,4	-32,3
Sprachprobleme: Verständigung in der Reha	40	16,8	-23,2
Religiöse und kulturelle Pflichten und Gewohnheiten	39,1	15,9	-23,2
Angst vor Diskriminierung	37,6	14,9	-22,7
Sprachprobleme: Anschluss an andere Patienten	35,9	20,4	-15,5
Sorge Arbeit zu verlieren	35,2	20,9	-14,3
Angst vor negativer Auswirkung auf beruflichen Weg	35	12,9	-22,1
Angst um Partnerschaft oder Familienleben	34,1	13,9	-20,2
Angst den Arzt anzusprechen	31,8	13,5	-18,3
Angst vor Rentenverlust	28,9	12,7	-16,2
Ablehnung durch die Familie	28,2	6,1	-22,1
Angst vor Abschiebung	17,6	6,6	-11

Abb. 2:

Diskussion

Die Ergebnisse deuten einerseits darauf hin, dass sich MigrantInnen in Deutschland mit vielfältigen Zugangsbarrieren zur medizinischen Rehabilitation konfrontiert sehen, die jedoch nicht ausschließlich auf den Migrationshintergrund zurückzuführen sind. Andererseits ließ sich mit der MiMi-Reha-Kampagne ein Informationsangebot implementieren

und durchführen, dass in der Lage ist Zugangsbarrieren abzubauen. Das Ausmaß an erlebten Zugangsbarrieren und die damit verbundenen „Mythen“ konnten minimiert und die Antragsintention erhöht werden, ohne dass auf der anderen Seite ungerechtfertigte Bedarfe geweckt wurden. Limitierend ist einzuwenden, dass wir aufgrund des Studiendesigns die Veränderungen nicht zweifelsfrei auf die Intervention zurückführen können. Die Stärke und Eindeutigkeit der Effekte ist jedoch zumindest theoretisch gut begründbar auf die Intervention zurückzuführen. Eine Analyse der tatsächlichen Antragsstellung und -bewilligung stellt eine weitere Herausforderung dar, die es in Zukunft zu bewältigen gilt. Ebenso stellen die teilweise migrations- oder kulturspezifischen Bedürfnisse von Menschen mit Migrationshintergrund die Rehabilitationseinrichtungen vor nicht unerhebliche Herausforderungen.

Literatur

1. Rommel, A., Saß, A. C., Born, S., & Ellert, U. (2015). Die gesundheitliche Lage von Menschen mit Migrationshintergrund und die Bedeutung des sozioökonomischen Status. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 58(6), 543-552.
2. Brzoska, J. P. D. P. P., & Razum, O. (2015). Erreichbarkeit und Ergebnisqualität rehabilitativer Versorgung bei Menschen mit Migrationshintergrund. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 58(6), 553-559.
3. Salman R & Weyers S (2010). MiMi Project - With Migrants for Migrants. In: Koller T (Hrsg.). Poverty and Social Exclusion in the WHO European Region: Health Systems Respond. Venedig, Rom: WHO Europe, 52-63

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.) Salman, Ramazan (Dipl.-Soz.-Wiss.); Kooperationspartner: Ethno-Medizinisches Zentrum e.V. (EMZ) Deutsche Rentenversicherung Nord (DRV Nord) Deutsche Rentenversicherung Oldenburg-Bremen (DRV OI-HB) Deutsche Rentenversicherung Rheinland-Pfalz (DRV RI-P); Förderung: DRV Bund, DRV Nord, DRV OI-HB

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

German Spinal Cord Injury (GerSCI) Project. Querschnittlähmung in Deutschland - Eine nationale Befragung

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Egen, Christoph (Dipl.-Soz.-Wiss. u. Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Manfred-Sauer-Stiftung, Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegie (DMGP); Förderung: Manfred-Sauer-Stiftung

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

Rehabilitation bei Personen mit zeitlich befristeter Erwerbsminderungsrente (REBER)

■ Projektleitung: Briest, Juliane (Dipl.-Psych.); Kooperationspartner: DRV Bund, DRV BW, DRV MD, DRV Nord; Förderung: DRV Bund

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: Diakoniekrankenhaus Annastift Hannover, KRH Agness Karll Krankenhaus Laatzen; Förderung: DRV Bund

Systematische Literaturrecherche zu Aktivitäten und Teilhabe nach Unterschenkelamputation

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: DGUV

Systematische Literaturrecherche über die Evidenz von Sole-Behandlungen

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Gemeinde Bad Sassendorf

Systematische Literaturrecherche zum Projekt: Untersuchung funktionell-motorischer Fähigkeiten von Patienten mit chronisch-degenerativen Schulerkrankungen in der orthopädischen Rehabilitation mittels Assessmentverfahren unter Berücksichtigung erwerbsbezogener Aspekte.

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Bundesverband EFL e.V.

Untersuchung funktionell-motorischer Fähigkeiten von Patienten mit chronisch-degenerativen Schulerkrankungen in der orthopädischen Rehabilitation mittels Assessmentverfahren unter Berücksichtigung erwerbsbezogener Aspekte

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: DRV BS-H

Koordinierungsstelle Angewandte Rehabilitationsforschung (KOREFO)

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: DRV BS-H

Do osteoarthritis, chronic low back pain, and chronic widespread pain share pain biomechanisms? (Study of Biomediator)

■ Projektleitung: Nugraha, Boya (Dr. rer. biol. hum.), Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.)

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

Rehabilitation Service Implementation Framework

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Nugraha, Boya (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: World Health Organization (WHO)

International Classification of Service Organization in Rehabilitation (ICSO-R)

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Nugraha, Boya (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Prof. Dr. Thorsten Meyer (Integrative Rehabilitation Research Institute of Epidemiology, Social medicine and health System; Dr. Carlotte Kiekens (Fysische geneeskunde en revalidatie, ZU Leuven, Belgium); Assoc. Prof. Francesca Gimigliano, MD, PhD (Servizio di medicina Fisica e Rehabilatazion Seconda Universita degli Studi di Napoli, Italy)

ICSO-R implementation and country cases

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Nugraha, Boya (Dr. rer. biol. hum.)

Originalpublikationen

Blumenthal M, Geng V, Egen C, Gutenbrunner C. Querschnitt-lähmung in Deutschland - Forschungsdaten zur Gesundheit, Versorgungs- und Lebenssituation Betroffener. *Phys Med Rehab Kuror* 2016;26(6):303-308

Briest J, Bethge M. Der Einfluss von Katastrophisieren auf den Effekt von Depressivität auf Schmerz und körperliche Funktion: Eine langsschnittliche Mediatoranalyse. *Schmerz* 2016;DOI: 10.1007/s00482-016-0172-z

Briest J, Bethge M. Intensivierte medizinisch-beruflich orientierte Rehabilitationsnachsorge: Langfristige Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten Multicenter-Studie. *Rehabilitation (Stuttg)* 2016;55(2):108-114

Briest J, Egen C. Fit for Work and Life. Evaluationsergebnisse eines umfassenden Gesundheitskonzptes für MitarbeiterInnen eines Universitätsklinikums. *RP Reha* 2016;3:46-51

Geissler N, Andreeva E, Moesch W, Kasproski D, Schnalke G, Jakobs A, Vinagre N, Niklas A. Inkonsistenz und Selbstlimitierung

bei der EFL-Leistungsdagnostik nach Isernhagen unter Berücksichtigung sozioökonomischer Kontextfaktoren. *Phys Med Rehab Kuror* 2016;26(1):9-16

Gottschling-Lang A, Egen C, Gutenbrunner C, Sturm C. Der Zugang in die Anschlussrehabilitation (AHB) aus ärztlicher Sicht: Eine Analyse von Informationsstand und Optimierungsbedarf. *Phys Med Rehab Kuror* 2016;26(4):172-178

Gottschling-Lang A, Franze M, Hoffmann W. Prävalenzen und Risikofaktoren motorischer Entwicklungsgefährdungen bei 3- bis 6-jährigen Kindergartenkindern in Mecklenburg-Vorpommern (M-V). *Gesundheitswesen* 2016;78(1):28-33

Gutenbrunner C. Comment to letter to the editor Re: ISPRM Discussion Paper: Proposing Dimensions for an International Classification System for Service Organisation in Health-related Rehabilitation (ICSO-R). *J Rehabil Med* 2016;48(6):563-2113

Gutenbrunner C. Kooperationsplan 2014-2021 - Der Kooperationsplan der Internationalen Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitationsmedizin 2014 - 2021 und ihr Beitrag zur Entwicklung nationaler Aktionspläne für Behinderung, Rehabilitation und Gesundheit. *Phys Med Rehab Kuror* 2016;26(1):48-49

Gutenbrunner C. Physikalische und Rehabilitationsmedizin. *Unfallchirurg* 2016;119(2):82-83

Gutenbrunner C. Physikalische und Rehabilitationsmedizin. *Orthopade* 2016;45(1):94-96

Kiekens C, Meyer T, Gimigliano F, Baffone C, Gutenbrunner CM, UEMS PRM ICF-workshop moderators and rapporteurs. European initiative for the application of the International Classification of Service Organization in Health-related Rehabilitation (ICSO-R). *Eur J Phys Rehabil Med* 2016;

Nugraha B, Ghashang SK, Hamdan I, Gutenbrunner C. Effect of Ramadan fasting on fatigue, mood, sleepiness, and health-related quality of life of healthy young men in summer time in Germany: A prospective controlled study. *Appetite* 2016;111:38-45

Radhakrishnan S, Kohler F, Gutenbrunner C, Jayaraman A, Li J, Pieber K, Schiappacasse C. The use of the International Classification of Functioning, Disability and Health to classify the factors influencing mobility reported by persons with an amputation: An international study. *Prosthet Orthot Int* 2016;DOI: 10.1177/0309364616652016

Schiller J, Korallus C, Bethge M, Karst M, Schmalhofer ML, Gutenbrunner C, Fink MG. Effects of acupuncture on quality of life and pain in patients with osteoporosis-a pilot randomized controlled trial. *Arch Osteoporos* 2016;11(1):34

Schwarz B, Herbold D, Streibelt M. Die Bedeutung multiprofessioneller Teamarbeit für die erfolgreiche Umsetzung der medizinisch-beruflich orientierten Rehabilitation: Eine Einzelfallstudie. *Praxis klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation* 2015;28(96):122-130

Schwarze M, Egen C, Gutenbrunner C, Schriek S. Early Workplace Intervention to Improve the Work Ability of Employees with Mu-

sculoskeletal Disorders in a German University Hospital-Results of a Pilot Study. *Healthcare (Basel)* 2016;4(3):DOI: 10.3390/healthcare4030064

Seijas V, Lugo LH, Cano B, Escobar LM, Quintero C, Nugraha B, Gutenbrunner C. Understanding Community-Based Rehabilitation and the role of physical and rehabilitation medicine: a discussion paper. *Eur J Phys Rehabil Med* 2016;

Siddharta A, Pfaender S, Malassa A, Doerrbecker J, Anggakusuma, Engelmann M, Nugraha B, Steinmann J, Todt D, Vondran FW, Mateu-Gelabert P, Goffinet C, Steinmann E. Inactivation of HCV and HIV by microwave: a novel approach for prevention of virus transmission among people who inject drugs. *Sci Rep* 2016;6:36619

Stein S, Andreeva E, Ehlebracht-König I, Gutenbrunner C. Symposium „Vom Wollen zum Tun-Motivation in der Rehabilitation“ am 26. November 2015 in Hannover. *Rehabilitation (Stuttg)* 2016;55(2):133-134

Sturm C, Witte T. Muskuloskeletale bedingter Thoraxschmerz. *Internist (Berl)* 2017;58(1):39-46

Westhoff-Bleck M, Briest J, Fraccarollo D, Hilfiker-Kleiner D, Winter L, Maske U, Busch MA, Bleich S, Bauersachs J, Kahl KG. Mental disorders in adults with congenital heart disease: Unmet needs and impact on quality of life. *J Affect Disord* 2016;204:180-186

Buchbeiträge, Monografien

Egen C, Höpner K, Briest J. JobFit: eine arbeitsplatzorientierte ärztlich-therapeutische Intensivmaßnahme an der Schnittstelle zwischen Prävention und Rehabilitation. In: Kahl KG, Winter L [Hrsg.]: Arbeitsplatzbezogene Psychotherapie: Intervention, Prävention und Rehabilitation; mit einem Therapiemanual. Stuttgart: Kohlhammer, 2017. S. 183-190

Fuhr H, Briest J, Egen C, Gottschalk J, Geldmacher J, Born M. Fit for Work and Life: Das betriebliche Präventionsprogramm an der Medizinischen Hochschule Hannover. In: Kahl KG, Winter L [Hrsg.]: Arbeitsplatzbezogene Psychotherapie: Intervention, Prävention und Rehabilitation; mit einem Therapiemanual. Stuttgart: Kohlhammer, 2017. S. 191-198

Gutenbrunner C, Fialka-Moser V. Das Fachgebiet Physikalische und Rehabilitationsmedizin. In: Crevenna R [Hrsg.]: Kompendium Physikalische Medizin und Rehabilitation. 4th Berlin, Heidelberg: Springer, 2016. S. 3-21

Abstracts

2016 wurden 16 Abstracts publiziert.

Promotionen

Rolle, Jan Hendrik (Dr. med.): Bewertung der Fahreigenschaften handbetriebener Rollstühle durch Rollstuhlnutzer - Validierung eines Prüfprotokolls für die klinische Testung.

Wissenschaftspreise

Gottschling-Lang, Annika (Dr.): 3. Posterpreis des 121. DGPMR-Kongress.

Auszeichnungen

Korallus, Christoph (Dr. med.): Young Teacher's Award der Medizinischen Hochschule Hannover.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.): Vorstandsposten und Arbeitsgruppenleitungen: ISPRM Designated Technical Officer/WHO Focal Point, Chair of the Advisory Board and North Sea Forum of Physical and Rehabilitation Medicine, Chairman of the WHO-Liaison-Committee of the ISPRM, Member of the Rehabilitation Guideline Development Group of the WHO, Rehabilitation Advisory Team for Egypt and Ukraine (on behalf of WHO), Mitglied der EARM and Chairman of the Foresight Committee, Vizepräsident der DGPMR, Mitglied der Studienkommission der MHH, 2. Beisitzer des Regionalen Kooperativen Rheumazentrum Hannover, Mitglied der PhD-Kommission des ZNS, Mitglied des ständigen Ausschusses beim Land Niedersachsen zur Anerkennung von Heilbädern und Kurorten, Advisor for PRM of the University of Malaya Kuala Lumpur; Mitherausgeber bzw. Mitglied des wissenschaftlichen Beirats: Journal of Rehabilitation Medicine, European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine, Physical Medicine, Physikalische Medizin - Rehabilitationsmedizin - Kurortmedizin, Aktuelle Rheumatologie, Die Rehabilitation, Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Fisica e de Reabilitacao (Portugal), Balneologia Polska (Polen), Health (Bulgarien); Peer-Reviewer: Phys Med Rehab Kuror, J Rehabil Med, Am J Phys Med Rehabil, J. Biometeorol, u.a.;

Gastprofessuren: University Padjajaran in Bandung (Indonesien), South China University in Shenzhen (China).

Küther, Gerald (PD Dr. med.): Wissenschaftlicher Beirat der Zeitschrift Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin. Mitglied der DGPMR und DGM.

Nugraha, Boya (Dr. rer. biol. hum.): Membership: International Association for the Study of Pain (IASP); International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (ISPRM), Baltic and North Sea Forum on Physical and Rehabilitation Medicine (BNF-PRM). Additional Scientific Activities: General Secretary of the WHO-Liaison-Committee of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine; Journal Peer reviewers: Annals of Clinical Biochemistry (SAGE Journal), Neuroscience Letter, Am JPRM, Eur JPRM, Disability and Health Journal, The World Journal of Biological Psychiatry, Molecular Pain, Integrative Journal of Health Sciences, Co-Lecturer for PhD Student at PhD program "Systems Neuroscience" of the Center for Systems Neuroscience Hannover Zentrum für Systemische Neurowissenschaften (ZSN) Hannover.

Briest, Juliane (Dipl.-Psych.): Peer-Reviewer: Disability & Rehabilitation, Psychology Health and Medicine.

Gottschling-Lang, Annika (Dr. rer. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention DGSM (Mitglied des erweiterten Vorstandes), Sprecherin des Fachbereichs 6 - Frauen- und geschlechtsspezifische Gesundheitsforschung - der DGSM (gemeinsam mit Frau Prof.'in Gabriele Bolte), Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi), Deutsche Vereinigung für Sportwissenschaft (dvs).

Institut für Sportmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Uwe Tegtbur

Tel.: 0511/532-5499 • E-Mail: sportmedizin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sportmedizin.html

■ Keywords: Rehabilitation, Prävention, Training, Sport, Forschung

Forschungsprofil

Das Institut für Sportmedizin führt sportmedizinische Diagnostik und Trainingsprogramme in der Prävention und Rehabilitation sowie im Breiten- und Mitarbeitersport durch. Im Vordergrund stehen Forschungsarbeiten zu Effekten von körperlichem Training auf Arbeitsfähigkeit und Mitarbeitergesundheit sowie auf Krankheitsverlauf und Belastbarkeit bei chronisch Kranken. Schwerpunkte sind hier: Trainingseffekte bei Patienten nach Organtransplantation, bei Patienten mit Krebserkrankungen, bei psychiatrischen Patienten und bei Kindern mit chronischen Erkrankungen. Die Studienfragestellungen umfassen muskuläre, regenerative, kardiozirkulatorische und pulmonale Anpassungen. Im Olympiastützpunkt Niedersachsen betreut das Institut für Sportmedizin die niedersächsischen Spitzenathleten aller Sportarten. Der sportphysiologische Schwerpunkt umfasst grundlagenorientierte Forschung im Bereich muskuläre Ermüdung, muskuläre Erregbarkeit, Gewebepufferung, Atmungsregulation sowie Hypoxie.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Pedelegs und Gesundheit: Prospektive Studie zu gesundheitsfördernden Effekten der Pedeleg-Nutzung

Immer mehr Menschen, vor allem auch Jugendliche, erreichen nicht die Bewegungsziele der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Prävention. Gründe hierfür sind zunehmende Inaktivität in der Freizeit sowie vorwiegend sitzende Tätigkeiten bei der Arbeit und Zuhause. „Körperliche Aktivität“ ist nicht gleichzusetzen mit „Training“. Training ist nur ein Teil von körperlicher Aktivität, der geplant und mit dem Ziel der Erhaltung oder Verbesserung der körperlichen Fitness durchgeführt wird. Körperliche Aktivität umfasst alle Bewegungen im Alltag, die z.B. Teil von Spielen, Arbeit, aktiver Beförderung, Hausarbeit, Sport und Freizeitaktivitäten sind.

Bewegungsmangel ist ein zentraler Risikofaktor für Herz-Kreislauf-, Krebs-, Stoffwechsel- sowie Muskel-Skelett-Erkrankungen. Die häufigsten Todesursachen in Deutschland sind koronare Herzkrankheit, akuter Herzinfarkt, Lungenkrebs, Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenkrankheit, Demenz, hypertensive Herzkrankheit, Brustkrebs und Darmkrebs. Bei allen Erkrankungen, die diesen Todesursachen zu Grunde liegen, ist körperliche Aktivität und Training wesentlicher präventiver und therapeutischer Baustein. Daher empfiehlt die WHO zur präventiven Gesundheitsförderung 150 Minuten moderate bzw. 75 Minuten intensive ausdauernde körperliche Aktivität pro Woche, um das Auftreten unter anderen von Herz-Kreislauf-, Stoffwechsel- und Krebserkrankungen um bis zu 50% zu reduzieren.

Neben der Zunahme vorwiegend von sitzenden Tätigkeiten führt auch die gesteigerte Rate von passiver Beförderung, z.B. mit dem Auto oder öffentlichen Verkehrsmitteln, zur Erhöhung der Inaktivität. Dabei ist gerade die aktive Beförderung, z.B. Gehen oder Fahrradfahren, eine sichere und leicht durchzuführende Alltagsaktivität, die gut geeignet ist, die körperliche Aktivität zu erhöhen. Daher beschreibt der „Nationale Radverkehrsplan 2020“ (NRVP 2020) als ein Ziel der Radverkehrsförderung, dass Radfahren zur Lösung der gesellschaftlichen Herausforderungen beiträgt, indem mit dieser körperlichen Aktivität gesundheitsfördernde Effekte erreicht sowie die Mobilität und Teilhabe erhalten wird.

Neben dem klassischen Fahrrad könnten Pedelegs, umgangssprachlich E-Bikes, die bis zu einer Geschwindigkeit von 25 km/h den Radfahrer durch einen Elektromotor unterstützen, eine große Rolle spielen. Pedelegs werden immer günstiger, so dass die Anzahl der verkauften Pedelegs in Deutschland in den letzten Jahren stetig stieg. 2012 waren

es noch 380.000, 2015 wurden bereits 535.000 Pedelecs in Deutschland verkauft. Die Stärken des Pedelecs liegen dabei in der Nutzung mit zunehmendem Alter und bei längerer und/oder profilierter Strecke sowie bei schlechteren Wetterbedingungen.

Ein Nachteil der Pedelecs zur Erfüllung der Empfehlung zur körperlichen Aktivität ist die Unterstützung durch Motorkraft, die je nach gewählten Unterstützungsgrad die Intensität der körperlichen Aktivität beeinflusst und im ungünstigsten Fall diese so weit reduziert, dass sie unter die empfohlene moderate Trainingsintensität fällt. Je nach gewählter Unterstützung könnten eine längere Fahrzeit sowie der Wechsel von passiver zu aktiver Beförderung diesen Nachteil jedoch wettmachen.

In der im Sommer 2016 abgeschlossenen Studie „Pedelecs als ideales Trainingsgerät zur Steigerung der Gesundheit“ haben wir daher diese Effekte bei 101 Probanden untersucht (s. Abb. 1). Die Probanden fuhren dabei in einem randomisierten Crossover-Design zwei Wochen mit einem Pedelec und zwei Wochen mit ihrem normalen Fahrrad.

Parameter	Mittelwert \pm Standardabweichung
Alter (Jahre)	43 \pm 11
Größe (cm)	174 \pm 9
Gewicht (kg)	82 \pm 17
Leistung _{max} (W·kg ⁻¹)	2,6 \pm 0,6

Abb. 1: Probanden Charakterisierung (n = 101)

Es zeigte sich, dass das Pedelec im Vergleich zum Fahrrad häufiger genutzt wurde; 5,3 \pm 4,3 mal pro Woche das Pedelec und 3,2 \pm 4,0 mal das Fahrrad ($p < 0,001$). Die durchschnittliche Fahrtzeit unterschied sich nicht signifikant, Pedelec 37,5 \pm 23,5 Minuten vs. Fahrrad 40,3 \pm 27,8 Minuten. Die höhere Anzahl an Fahrten führte zu einer höheren wöchentlichen Nutzungszeit des Pedelecs von 174 \pm 146 Minuten gegenüber dem Fahrrad von 99 \pm 109 Minuten ($p < 0,001$). Wie zu erwarten war die Belastung mit dem Pedelec durch die Motorunterstützung geringer als mit dem Fahrrad. Sowohl die objektive Belastung nach der Borg-Skala mit dem Pedelec (11,7 \pm 1,8 (leicht) vs. 12,8 \pm 2,1 (leicht bis etwas anstrengend); $p < 0,001$) als auch die durchschnittliche Herzfrequenz beim Fahren (109 \pm 14 vs. 118 \pm 17 Schläge/Minute; $p < 0,001$) waren geringer als mit dem Fahrrad (s. Abb. 2).

Parameter	Pedelec	Fahrrad	p-Wert
Fahrten pro Woche	5,3 \pm 4,3	3,2 \pm 4,0	$p < 0,001$
Fahrtzeit pro Fahrt (min)	37,5 \pm 23,5	40,3 \pm 27,8	-
Nutzungszeit pro Woche (min)	174 \pm 146	99 \pm 109	$p < 0,001$
Durchschnittliche Herzfrequenz (bpm)	109 \pm 14	118 \pm 17	$p < 0,001$

Abb. 2: Fahrdaten

Dennoch erreichten gleich viele Probanden mit dem Pedelec (25%) wie mit dem Fahrrad (24%) schon allein durch die Nutzung des Pedelecs bzw. Fahrrades die Empfehlungen zur körperlichen Aktivität. Damit zeigte sich, dass Pedelecs bei alltäglicher Nutzung durchaus geeignet sind, um die Bedingungen zum Erreichen der Empfehlungen zu erfüllen. Kombiniert man die durchschnittliche Herzfrequenz mit der Fahrtzeit als Fahrleistung zeigt sich das Pedelecfahren dem Fahrradfahren überlegen (s. Abb. 3). Im Rahmen dieser Studie wurde den Probanden ein Pedelec von uns zur Verfügung

gestellt. Daher kann zum einen nicht völlig ausgeschlossen werden, dass die höhere Nutzung des Pedelecs zum Teil beeinflusst wurde, und zum anderen konnte die Nachhaltigkeit der Nutzung nicht untersucht werden.

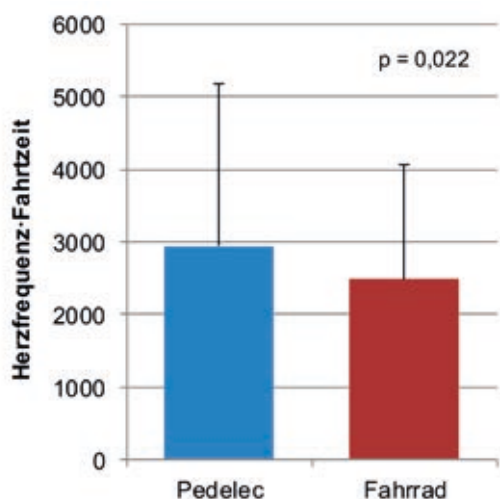


Abb. 3: Vergleich der Fahrleistung zwischen Pedelec und Fahrrad

In der in diesem Sommer gestarteten Studie „Pedelecs und Gesundheit: Prospektive Studie zu gesundheitsfördernden Effekten der Pedelec-Nutzung“ in Rahmen des NRVP 2020 und gefördert durch das „Bundesministerium für Verkehr und digitale Infrastruktur“ soll nun erstmalig untersucht werden, ob diese positiven Effekte auch langfristig nachweisbar sind. Zudem soll durch eine bundesweite Rekrutierung ein für die Gesamtbevölkerung aussagekräftiges Ergebnis entstehen. Damit ist diese Studie die Erste, die das Belastungsprofil von Pedelec-Käufern untersucht und einen direkten Rückschluss auf die tatsächlichen Nutzer (Alter, Konstitution, Geschlecht, Leistungsfähigkeit) von Pedelecs geben könnte.

Verteilt über ganz Deutschland mit ländlichen, auch profilierten Gebieten und Städten sollen bei 950 Pedelec-Käufer/-innen und 450 Fahrrad-Käufer/-innen als Kontrollgruppe die Gesundheitseffekte des Pedelec-Fahrens untersucht werden.

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Institut für Biometrie, Verkehrsunfallforschung, Institut für Versicherungsbetriebslehre (Leibniz Universität Hannover); Förderung: Bundesministerium für Verkehr und digitale Infrastruktur

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Pedelecs und Gesundheit: Prospektive Studie zu gesundheitsfördernden Effekten der Pedelec-Nutzung

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Institut für Biometrie, Verkehrsunfallforschung, Institut für Versicherungsbetriebslehre (Leibniz Universität Hannover); Förderung: Bundesministerium für Verkehr und digitale Infrastruktur

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

„Monozentrische prospektive offene einarmige Phase IV Studie der Effekte von Weißdorn Spezialextrakt WS® 1442 auf arterielle mikrovaskuläre Struktur und makrovaskuläre Funktion, Ausdauerleistung und Erektionsfähigkeit bei Männern mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II und erektiler Dysfunktion“

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Förderung: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG

„DFG, Exzellenzcluster REBIRTH active School“ - Auswirkungen eines schuleigenen Bewegungsprogramms auf die nachhaltige Förderung der Gesundheit von Schülerinnen und Schülern

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr.), Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Klinik für HTTG-Chirurgie, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde; Förderung: MHH, DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

DFG, Exzellenzcluster REBIRTH active women follow-up

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Klinik für HTTG-Chirurgie, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Klinik für Kardiologie und Angiologie; Förderung: MHH, DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

Evaluation des Strukturierten Patienteninformationsprogramm für Rheumatoide Arthritis (StruPI-RA)

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Körperliche Aktivität und Sport bei Kindern und Jugendlichen mit Mukoviszidose

■ Projektleitung: Stein, Lothar (M.A.); Kooperationspartner: Mukoviszidose-Ambulanz/Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie; Förderung: Mehr Aktion für Kinder und Jugend e.V., Mukoviszidose-Selbsthilfen, Abbott, Privatpersonen

Sport mit krebskranken Kindern

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Förderung: Verein für Krebskranke Kinder e.V.

Energieumsatz im Golftraining

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Korallus, Christoph (Dr.) Klinik für Rehabilitationsmedizin

Studie zu Effekten von verschiedenen Sportarten auf die Regenerationsfähigkeit und das Herzkreislaufsystem

■ Projektleitung: Kerling, Arno (Dr.); Kooperationspartner: Melk, Anete (Prof. Dr.) Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen

Originalpublikationen

Grams L, Kuck M, Haufe S, Tegtbur U, Nelius AK, Kerling A. Peak fat oxidation during self-paced activities of daily life - influence of sex and body composition. J Sports Med Phys Fitness 2016;

Hanff E, Lützwow M, Kayacelebi AA, Finkel A, Maassen M, Yanchev GR, Haghikia A, Bavendiek U, Buck A, Lücke T, Maassen N, Tsikas D. Simultaneous GC-ECN1C1-MS measurement of nitrite, nitrate and creatinine in human urine and plasma in clinical settings. J

Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2016;DOI: 10.1016/j.jchromb.2016.03.034

Kerling A, von Bohlen A, Kück M, Tegtbur U, Grams L, Haufe S, Gützlaff E, Kahl KG. Exercise therapy improves aerobic capacity of inpatients with major depressive disorder. Brain Behav 2016;6(6):e00469

Schrader M, Treff B, Sandholtet T, Maassen N, Shushakov V, Kasebieter J, Maassen M. Carbohydrate supplementation stabilises plasma sodium during training with high intensity. *Eur J Appl Physiol* 2016;116(9):1841-1853

Stein L, Pacht C, Junge S, Kaeding TS, Kück M, Maassen N, Wittke T, Shushakov V. Skeletal Muscle Function in Young Patients With Cystic Fibrosis. *Pediatr Exerc Sci* 2016;28(3):364-373

Tegtbur U. Was ist gesichert in der sportmedizinischen Therapie? *Internist (Berl)* 2016;57(12):1172-1181

Abstracts

2016 wurden 10 Abstracts publiziert.

Promotionen

Pohlmeier, Harald Bernhard (Dr. med.): Langzeitergebnisse eines verhaltensmedizinisch orientierten Schulungs- und Behandlungsprogrammes für Menschen mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ 2.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Maassen, Norbert (Prof. Dr.): Gutachter für: *European Journal of Applied Physiology*, *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, *Acta Physiologica*, *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Exercise* und *International Journal of Sports Medicine*.

Institut für Humangenetik

■ Direktor: Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger

Tel.: 0511/532-6537 • E-Mail: schlegelberger.brigitte@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/humangenetik.html

■ Keywords: Genetik, Erbliche Krebserkrankungen, Genomische Integrität, Seltene Erkrankungen

Forschungsprofil

Der wissenschaftliche Schwerpunkt des Instituts für Humangenetik ist die Erforschung genetisch bedingter Krebserkrankungen 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. Im Rahmen des in 2016 neu gebildeten Europäischen Referenznetzwerks, das sich die Vereinheitlichung der Versorgung von Krebserkrankungen im Kindesalter zum Ziel gesetzt hat (PaedCan-ERN), übernehmen wir die Leitung des Subnetzwerks zu familiären Leukämien. Wir sind außerdem integriert in die Deutsche Krebshilfe-Konsortien „Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom“ und „Erblicher Darmkrebs“. Darüber hinaus werden tumorgenetische Beratungen, Diagnostik und Betreuung für eine stetig wachsende Zahl von ratsuchenden Familien mit Verdacht auf eine genetische (Krebs-)Erkrankung durchgeführt.

Im Bereich der funktionellen Genomik werden die Konsequenzen von genetischen Veränderungen nicht nur in der Tumorentwicklung, sondern auch bei z.B. Insuffizienz des Knochenmarks untersucht. Neben den klassisch genetischen Ansätzen werden auch epigenetische Fragestellungen verfolgt. Hierbei analysieren wir Modifikationen der Histone, der „Hüllproteine“ der DNA und deren Bedeutung bei der Krebsentstehung und Progression am Beispiel des hepatozellulären Karzinoms. Das Institut fungiert als zytogenetisches Referenzzentrum für nationale und internationale multizentrische Therapiestudien zu hämatologischen Neoplasien. Dazu gehören ALL, AML, CML und MDS des Kindes- und Erwachsenenalters. Um neue Marker für die individualisierte Therapie zu identifizieren, nutzen wir Untersuchungsmethoden wie Array-CGH und Next Generation Sequenzierung (Panel 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

Bioinformatische Auswertung genetischer Varianten nach Hochdurchsatzsequenzierung

Durch die Hochdurchsatzsequenzierung (Next Generation Sequencing) eröffnet sich die Möglichkeit ganze humane Genome oder zumindest ganze Exome und Transkriptome mit vertretbarem Aufwand und Kosten zu sequenzieren und damit neue kausale pathogene Varianten für seltene Erkrankungen zu entdecken. Dieser Ansatz wird weltweit mit großem Erfolg verfolgt. Außerdem ermöglicht diese Technik bei vielen Erkrankungen eine genauere Vorhersage des Krankheitsverlaufs und des Ansprechens auf die Therapie (Präzisionsmedizin).

Am Institut für Humangenetik werden sowohl in der Forschung als auch in der Diagnostik die modernen Hochdurchsatzmethoden der Sequenzierung, das sogenannte Next Generation Sequencing (NGS) angewandt. Der Schwerpunkt unserer wissenschaftlichen Untersuchungen liegt auf seltenen Erkrankungen wie beispielsweise den erblichen Krebserkrankungen, insbesondere familiären Leukämien und dem familiären Brust- und Eierstockkrebs, erblichen Hörstörungen, erblichen Herzerkrankungen und syndromalen Entwicklungsstörungen. Zurzeit befinden sich zwei Illumina Sequencer, ein MiSeq und ein NextSeq 500 im Einsatz. Dabei kommen u.a. Gen-Panels zum Einsatz, bei denen je nach Fragestellung verschiedene Amplikons angereichert werden. Das TruSight Cancer Sequencing Panel beispielsweise enthält 94 Kandidatengene, die an der Entstehung verschiedener erblicher Krebserkrankungen beteiligt sein können. Viele krankheitsauslösende Varianten lassen sich auf diese Weise identifizieren. In vielen Fällen wird in den bisher bekannten prädisponierenden Genen jedoch keine kausale Mutation identifiziert, so dass im nächsten Schritt eine Gesamt-Genom- oder Exom-Sequenzierung notwendig wird. In jüngerer Zeit hat sich diese Methode als ein leistungsfähiges Werkzeug zur Aufdeckung krankheitsauslösender Gene etabliert (1, 2).

Bei dieser Methode findet eine Anreicherung und Sequenzierung der Protein-kodierenden Bereiche des Genoms, dem sogenannten Exom statt. Das Exom umfasst mit ca. 30 Mb ca. 1% des humanen Genoms und besteht aus ungefähr 180.000 Exons (3). Obwohl die Wahrscheinlichkeit im Protein-kodierenden Bereich eine krankheitsrelevante Variante zu finden vergleichsweise hoch ist, bleibt dabei die Menge der zu verarbeitenden Daten im Vergleich zur Gesamt-Genom-Sequenzierung geringer. Aufgrund der Vielzahl der Varianten, die in einem Exom gefunden werden (ungefähr 50.000 in einem humanen Exom), bedarf es ausgefeilter Strategien, wie z. B. Filterung nach Allel-Frequenzen öffentlicher Datenbanken oder annotationsbasierter Filterung, um die krankheitsauslösenden Varianten zu identifizieren. Bei den familiär vererbten Krankheiten hat sich auch die sogenannte Trio-Analyse, idealerweise Sequenzdaten von Mutter, Vater und dem betroffenen Kind unter Berücksichtigung des Erbgangs bewährt. Hier ist es uns gelungen, neue Gene zu entdecken, deren Veränderungen mit einem hohen Risiko für die Entwicklung seltener Krebserkrankungen verbunden sind.

Am Institut für Humangenetik wurde in 2016 die Gesamt-Exom-Sequenzierung (Whole Exome Sequencing, WES) mit entsprechenden Anreicherungsprotokollen als Methode sowohl in der Forschung als auch der Diagnostik etabliert. Eine Herausforderung stellte die im Vergleich zur Panel-Sequenzierung sprunghaft gestiegene und zu analysierende Rohdatenmenge dar. Hierzu wurden zentrale Rechen- und Speicherkapazitäten in Form eines zentralen Linux-Auswerteservers mit NAS (Network Attached Storage)-Anbindung in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Informationsmanagement etabliert.

Die Wahl der zu verwendenden Exom-Auswerte-Software fiel auf eine bereits in Forschung und Diagnostik bewährte Lösung, die an der Universität Tübingen entwickelt und verwendet wird (4, 5). Diese Software, eine sogenannte Auswerte-Pipeline wurde entsprechend an die Bedürfnisse der MHH-Umgebung angepasst. Die Auswertung der WES-Rohdaten umfasst im Wesentlichen folgende Schritte:

1. Alignment der Rohdaten („Reads“) am Referenzgenom (6) In diesem Schritt findet die Ausrichtung der einzelnen Fragmente aus der Sequenzierung am Referenzgenom statt.
2. Ein lokales Realignment von Indels (= Verlust-Zugewinn-Verschmelzungen) (7) d. h. eine Adjustierung des Alignments in Bereichen größerer Abweichungen der Sequenz vom Referenzgenom.

3. Variant Calling, d. h. Detektion der Varianten (8). Basierend auf verschiedenen Qualitäts-Kriterien werden die Varianten, d. h. Single Nucleotide Variants (SNVs) und Indels bestimmt.
4. Annotation und Filterung (9). Die Annotation erfolgt mit verschiedenen frei verfügbaren Datenbanken, z. B. dbSNP (10), 1000G (1000 Genomes Project, (11)), ExAc (The Exome Aggregation Consortium, (12)) und einer sogenannten in-house-Datenbank mit den im Institut detektierten Varianten. Dadurch wird eine Filterung bekannter Varianten unter Berücksichtigung ihrer Häufigkeit ermöglicht.
5. Effekt-Vorhersage (13): Es erfolgt eine Berechnung der Effekte, die durch eine Variante entstehen, z. B. Leseraserverschiebung in Protein-kodierenden Gen-Abschnitten oder Zerstörung von Spleißstellen.
6. Annotation mit SIFT (14) und Polyphen-2 (15). Mit Hilfe dieser Algorithmen erfolgt eine Bewertung des Einflusses der Variante auf die biologische Funktion der betroffenen Proteine.

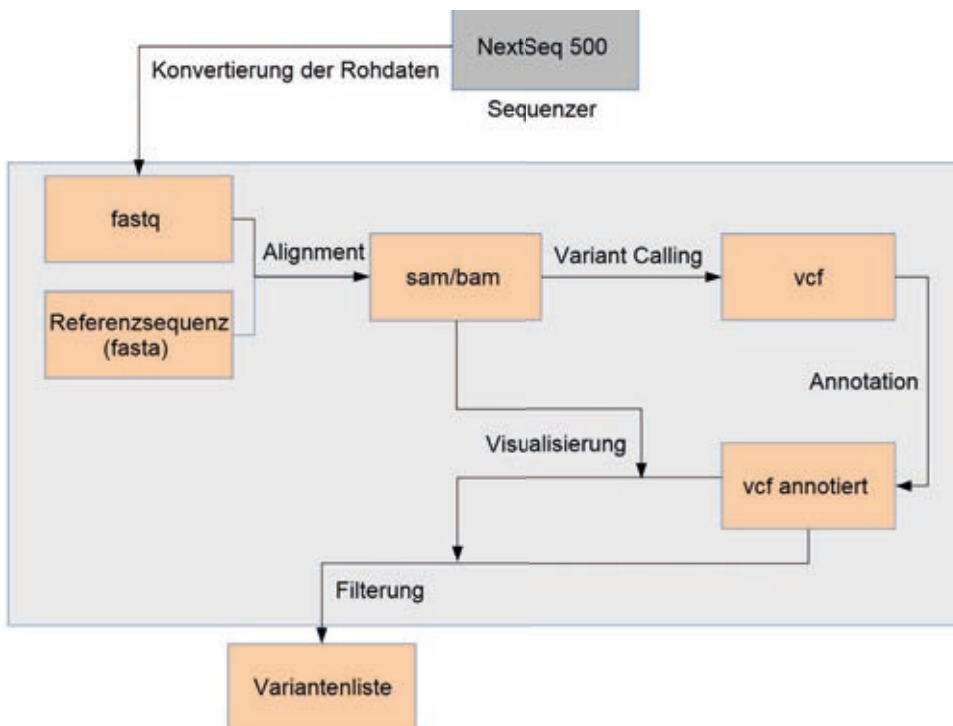


Abb. 1: Schematische Darstellung der Exom-Auswertungs-Pipeline

Mit Hilfe der Exom-Sequenzierung und Auswertepipeline konnten bereits erfolgreich Varianten als genetische Ursachen seltener Erkrankungen identifiziert werden. Einen rasanten Fortschritt hat auch die Sequenzierung der Tumorgenome genommen. Dabei gibt es begründete Hoffnung, dass sich dadurch neue Zielstrukturen für eine zielgerichtete Therapie identifizieren lassen. Bei zahlreichen Tumoren wurden neue diagnostische und prognostische Marker identifiziert, die schnell den Weg in die klinische Anwendung finden.

In naher Zukunft werden Sequenzierungen des gesamten humanen Genoms deutlich erschwinglicher. Dies eröffnet neue Möglichkeiten in der Analyse auf Genomebene einerseits und stellt andererseits entsprechend höhere Anforderungen an IT-Infrastruktur und Auswertepattformen.

Die Forschungsarbeiten wurden gefördert durch die Exzellenzcluster REBIRTH und Hearing4all sowie durch die José-Carreras Leukämie-Stiftung

Referenzen

- (1) Bamshad MJ et al. (2011) Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet*.12(11):745-55. doi: 10.1038/nrg3031.
- (2) Yang Y et al. (2013) Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *N Engl J Med*.17;369(16):1502-11. doi: 10.1056/NEJMoa1306555
- (3) Ng SB et al. (2009) Targeted Capture and Massively Parallel Sequencing of Twelve Human Exomes. *Nature*. 461(7261):272-276. doi:10.1038/nature08250.
- (4) <https://github.com/imgag/ngs-bits>
- (5) Sturm, M., Schroeder, C., and Bauer, P. (2016). SeqPurge: highly-sensitive adapter trimming for paired-end NGS data. *BMC Bioinformatics* 17, 208.
- (6) Li H. (2013) Aligning sequence reads, clone sequences and assembly contigs with BWA-MEM. arXiv:1303.3997v1 [q-bio.GN], <http://arxiv.org/abs/1303.3997>.
- (7) Mose, L.E., Wilkerson, M.D., Hayes, D.N., Perou, C.M., and Parker, J.S. (2014). ABRA: improved coding indel detection via assembly-based realignment. *Bioinformatics* 30, 2813-2815.
- (8) Garrison E, Marth G. (2013) Haplotype-based variant detection from short-read sequencing. arXiv preprint arXiv:1207.3907 [q-bio.GN]
- (9) Cingolani, P., et al. (2012) Using *Drosophila melanogaster* as a model for genotoxic chemical mutational studies with a new program, SnpSift. *Frontiers in Genetics*, 3
- (10) Sherry ST et al. (2001) dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res*. 29(1):308-11.
- (11) The 1000 Genomes Project Consortium (2015) A global reference for human genetic variation. *Nature* 526, 68-74 doi:10.1038/nature15393.
- (12) Exome Aggregation Consortium et al. (2015) Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. doi: <http://dx.doi.org/10.1101/030338>
- (13) Cingolani P et al. (2012) A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w1118; iso-2; iso-3. *Fly (Austin)* 6(2):80-92. PMID: 22728672
- (14) Ng PC, Henikoff S. (2001) Predicting deleterious amino acid substitutions. *Genome Res*. (5):863-74.
- (15) Adzhubei IA et al. (2010) A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods* 7(4):248-249.

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (Prof. Dr.), Institut für Humangenetik, Illig, Thomas (Prof. Dr.), Institut für Humangenetik, Auber, Bernd (Dr.), Institut für Humangenetik, Hofmann, Winfried (Dr.), Institut für Humangenetik, Schmidt, Gunnar (Dr.); Kooperationspartner: Haverich, Axel (Prof. Dr.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Martin, Ulrich (Prof. Dr.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie; Förderung: DFG Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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.), Karolinska University Hospital, Schweden; 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 (Prof. 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 (Prof. Dr.); Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schambach, Axel (Prof. Dr.), Coci, Emanuele, Exp. Hämatologie; Martin, Ulrich (Prof. Dr.), Zweigerdt, Robert (Dr.), HTTG-Chirurgie; Haase, Alexandra (Dr.), Wunderlich, Stephanie (Dr.), LEBAO; Niemeyer, Charlotte (Prof. Dr.), Wlodarski, Marcin (Dr.), Universitätsklinikum Freiburg; Hellström-Lindberg, Eva (Prof. Dr.), Jädersten, Martin (Dr.), Karolinska Institute, Stockholm; Nimer, Steven (Prof. Dr.), Xu, Haiming (Dr.), Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY; Jacobsen, Sten Eirik (Prof. Dr.), Woll, Petter (Dr.), Oxford University, UK; Döhner, Konstanze (Prof. Dr.), Schlenk, Richard (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Ulm; Wedekind, Dirk (PD Dr.), Tierlabor; Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.), Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; McKenzie, Andrew (Prof. Dr.), Clark, Paula, MRC Cambridge, UK; Klein, Christoph (Prof. Dr.), Witzel, Maximilian (Dr.), Ludwig-Maximilians-Universität, München; Förderung: Exzellenzcluster REBIRTH

Genomic integrity of reprogrammed cells

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (Prof. Dr.); Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kustikova, Olga (Dr.), Li, Zhixiong (Prof. Dr.), Schwarzer, Adrian (Dr.), Schambach, Axel (Prof. Dr.), Hoffmann, Dirk (Dr.), Kühle, Johannes, Exp. Hämatologie; Cantz, Tobias (PD Dr.), Eggenschwiler, Reto, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Martin, Ulrich (Prof. Dr.), Zweigerdt, Robert (Dr.), HTTG-Chirurgie; Pahl, Heike (Prof. Dr.), Uniklinikum Freiburg; Niemeyer, Charlotte (Prof. Dr.), Wlodarski, Marcin (Dr.), Universitätsklinikum Freiburg; Schmidtke, Jörg (Prof. Dr.), Humangenetik; Kossatz-Böhlert, Uta (Dr.), Medizinische Universitätsklinik Tübingen; Götze, Katharina (PD Dr.), TU München; Wedekind, Dirk (PD Dr.), Tierlabor; Venturini, Letizia (Dr.) Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Ivics, Zoltan (Prof. Dr.), Paul-Ehrlich-Institut, Langen; Fitzgibbon, Jude (Dr.), Barts Cancer Institute, London, UK; Klein, Christoph (Prof. Dr.), LMU München; Wilkens, Ludwig (Prof. Dr.), Nordstadt-Krankenhaus Hannover; Nürnberg, Peter (Prof. Dr.), Cologne Center for Genomics (CCG); Lehmann, Ulrich (Prof. Dr.), Kreipe, Hans (Prof. Dr.), Pathologie; Schmutzler, Rita (Prof. Dr.), Universität Köln; Schumacher, Udo (Prof. Dr.), UKE Hamburg.; Förderung: Exzellenzcluster REBIRTH

Die Rolle von p53 bei der Initiierung von chromosomaler Instabilität beim MDS mit komplexem Karyotyp

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Göhring, Gudrun (PD Dr.); Kooperationspartner: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.), Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Hussein, Kais (PD Dr.), Kreipe, Hans (Prof. Dr.), Pathologie; Flotho, Christian (Prof. Dr.), Niemeyer, Charlotte (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Freiburg; Heudobler, Daniel (Dr.), Rehli, Michael (Prof. Dr.),

Universitätsklinikum Regensburg; Brümmendorf, Tim (Prof. Dr.), Uniklinik RWTH Aachen; Gattermann, Norbert (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Düsseldorf; Hofbauer, Lorenz (Prof. Dr.), Platzbecker, Uwe (Prof. Dr.), Rauner, Martina (Dr.), Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden; Haase, Detlef (Prof. Dr.), Georg-August-Universität Göttingen; Hofmann, Wolf-Karsten (Prof. Dr.), Nowak, Daniel (PD Dr.), Universitätsmedizin Mannheim; Hellström-Lindberg, Eva (Prof. Dr.), Jädersten, Martin (Dr.), Karolinska Institute, Stockholm; Eder, Matthias (Prof. Dr.), Scherr, Michaela (Prof. Dr.), Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Krüger, Andreas (PD Dr.), Immunologie; Döbelstein, Matthias (Prof. Dr.), Georg-August-Universität Göttingen; Döhner, Hartmut (Prof. Dr.), Döhner, Konstanze (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Ulm; Förderung: Deutsche Krebshilfe

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: Deutsche José Carreras Leukämie 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 (Prof. 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.), Universitätsklinikum Essen; Förderung: Klinik für Kinderheilkunde III, Universitätsklinik Essen

MTBP Defizienz: Ein neues Krebsprädispositionssyndrom"

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kratz, Christian (Prof. Dr.), Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V., München

Eurogen Clinical Utility Gene Cards

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (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

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

Zentrales Informationsportal für Seltene Erkrankungen

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Graf von der Schulenburg, Johann-Matthias (Prof. Dr.), Universität Hannover; Förderung: BMG

Next Generation Sequencing zur Identifikation genetischer Risikofaktoren der Amyotrophen Lateralsklerose

■ Projektleitung: Weber, Ruthild (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Petri, Susanne (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie; Förderung: Petermax Müller-Stiftung

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. med.); Kooperationspartner: Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.), Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Joint Action Orphanet

■ Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Aymé, Segolene (Prof.), INSERM, Paris (Frankreich); Förderung: EU, BMG

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

Analyse und Validierung von Next Generation Sequencing Daten zur Identifikation und Translation genetischer Risikofaktoren der Amyotrophen Lateralsklerose

■ Projektleitung: Weber, Ruthild (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Petri, Susanne (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie, Osmanovic, Alma (Dr. med.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Genetik des familiären Brust- und Eierstockkrebs: Identifikation von nochtcodierenden Varianten an 17q21.3 und 13q13 zur Regulation der BRCA1 und BRCA2 Expression

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dieckmann, Wolfgang (Dr.), Claudia von Schilling-Stiftung, Hannover; Förderung: Claudia von Schilling Stiftung

Ethische Bewertungskompetenz und Alltagsphantasien von Jugendlichen und Studierenden zu den Möglichkeiten der Genom-Editierung

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Höble, Corinna (Prof. Dr.), Rathje, Wiebke (Dr.), Krause, Ulrike-Marie (Prof. Dr.), Universität Oldenburg, Gebhard, Ulrich (Prof. Dr.), Universität Hamburg; Förderung: DLR

Förderung der Vorgriffsprofessur im Fach "Funktionelle Genomik" im Rahmen des Professorinnenprogramms II an der MHH

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (Prof. Dr.); Förderung: DLR

Stellenfinanzierung einer Wissenschaftlichen Koordinatorin

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH e.V.

Zytogenetik für die NMDSG14A (Nordic MDS Group) Studie

■ Projektleitung: Göhring, Gudrun (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Möllgard, Lars (Dr.), Sahlgrenska University Hospital (Schweden); Förderung: Nordic MDS Group (Dr. Lars Möllgård)

Forschungsstipendium der José Carreras Stiftung für Dr. rer. nat. Lisa Pahl

■ Projektleitung: Pahl, Lisa (Dr.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie Stiftung

Funktionelle Charakterisierung von RUNX1-Mutationen mit unklassifizierter klinischer Signifikanz im Kontext der familiären Thrombozytenerkrankung mit assoziierten myeloischen Leukämien

■ Projektleitung: Ripperger, Tim (Dr. PhD); Förderung: HiLF, MHH

Identifizierung epigenetisch regulierter Gene beim erblichen Triple-negativen Brustkrebs - ein Beitrag zum Verständnis der Entwicklung, Progression und Metastasierung beim Brustkrebs

■ Projektleitung: Vajen, Beate (Dr.); Förderung: HiLF, MHH

Cytogenetic classification of patients from the Onconova 04-21 Study

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Göhring, Gudrun (Prof. Dr.); Förderung: Onconova Europe GmbH

Originalpublikationen

Adam J, Brandmaier S, Leonhardt J, Scheerer MF, Mohney RP, Xu T, Bi J, Rotter M, Troll M, Chi S, Heier M, Herder C, Rathmann W, Giani G, Adamski J, Illig T, Strauch K, Li Y, Gieger C, Peters A, Suhre K, Ankerst D, Meitinger T, Hrabce de Angelis M, Roden M, Neschens S, Kastenmüller G, Wang-Sattler R. Metformin Effect on Non-Targeted Metabolite Profiles in Patients with Type 2 Diabetes and Multiple Murine Tissues. *Diabetes* 2016;65(12):3776-3785

Altmaier E, Menni C, Heier M, Meisinger C, Thorand B, Quell J, Kobl M, Römisch-Margl W, Valdes AM, Mangino M, Waldenberger M, Strauch K, Illig T, Adamski J, Spector T, Gieger C, Suhre K, Kastenmüller G. The Pharmacogenetic Footprint of ACE Inhibition: A Population-Based Metabolomics Study. *PLoS One* 2016;11(4):e0153163

Awah CU, Tamm S, Hedtfeld S, Steinemann D, Tümmler B, Tsiavalariis G, Stanke F. Mechanism of allele specific assembly and disruption of master regulator transcription factor complexes of NF-KBp50, NF-KBp65 and HIF1a on a non-coding FAS SNP. *Biochim Biophys Acta* 2016;1859(11):1411-1428

Behnert A, Ripperger T, Jack T, Franke D, Horke A, Kratz C. Link-satriale Raumforderung und Lentiginen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2016;164(12):1064-1067

Buesche G, Teoman H, Giagounidis A, Göhring G, Schlegelberger B, Ganser A, Aul C, Kreipe HH. Impaired formation of erythroblastic islands is associated with erythroid failure and poor prognosis in a significant proportion of patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2016;101(5):e177-81

Burke WF, Warnecke A, Schöner-Heinisch A, Lesinski-Schiedat A, Maier H, Lenarz T. Prevalence and audiological profiles of GJB2 mutations in a large collective of hearing impaired patients. *Hear Res* 2016;333:77-86

Buurman R, Sandbothe M, Schlegelberger B, Skawran B. HDAC inhibition activates the apoptosome via Apaf1 upregulation in hepatocellular carcinoma. *Eur J Med Res* 2016;21(1):26

Chaturvedi A, Araujo Cruz MM, Jyotsana N, Sharma A, Goparaju R, Schwarzer A, Görlich K, Schottmann R, Struys EA, Jansen EE, Rohde C, Müller-Tidow C, Geffers R, Göhring G, Ganser A, Thol F, Heuser M. Enantiomer-specific and paracrine leukemogenicity of mutant IDH metabolite 2-hydroxyglutarate. *Leukemia* 2016;30(8):1708-1715

Christgen M, van Luttikhuisen JL, Raap M, Braubach P, Schmidt L, Jonigk D, Feuerhake F, Lehmann U, Schlegelberger B, Kreipe HH, Steinemann D. Precise ERBB2 copy number assessment in breast cancer by means of molecular inversion probe array analysis. *Oncotarget* 2016;7(50):82733-82740

Couch FJ, Kuchenbaecker KB, Michailidou K, Mendoza-Fandino GA, Nord S, Lilyquist J, Olswold C, Hallberg E, Agata S, Ahsan H, Aittomäki K, Ambrosone C, Andrulis IL, Anton-Culver H, Arndt V, Arun BK, Arver B, Barile M, Barkardottir RB, Barrowdale D, Beckmann L, Beckmann MW, Benitez J, Blank SV, Blomqvist C, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bolla MK, Bonanni B, Brauch H, Brenner H, Burwinkel B, Buys SS, Caldes T, Caligo MA, Canzian F, Carpenter J, Chang-Claude J, Chanock SJ, Chung WK, Claes KB, Cox A, Cross SS, Cunningham JM, Czene K, Daly MB, Damiola F, Darabi H, de la Hoya M, Devilee P, Diez O, Ding YC, Dolcetti R, Domchek SM, Dorfling CM, Dos-Santos-Silva I, Dumont M, Dunning AM, Eccles DM, Ehrencrona H, Ekici AB, Eliassen H, Ellis S, Fasching PA, Figueroa J, Flesch-Janys D, Försti A, Fostira F, Foulkes WD, Friebel T, Friedman E, Frost D, Gabrielson M, Gammon MD, Ganz PA, Gapstur SM, Garber J, Gaudet MM, Gayther SA, Gerdes AM, Ghossaini M, Giles GG, Glendon G, Godwin AK, Goldberg MS, Goldgar DE, González-Neira A, Greene MH, Gronwald J, Guénel P, Gunter M, Haeberle L, Haiman CA, Hamann U, Hansen TV, Hart S, Healey S, Heikkinen T, Henderson BE, Herzog J, Hogervorst FB, Hollestelle A, Hooning MJ, Hoover RN, Hopper JL, Humphreys K, Hunter DJ, Huzarski T, Imyanitov EN, Isaacs C, Jakubowska A, James P, Janavicius R, Jensen UB, John EM, Jones M, Kabisch M, Kar S, Karlan BY, Khan S, Khaw KT, Kibriya MG, Knight JA, Ko YD, Konstantopoulou I, Kosma VM, Kristensen V, Kwong A, Laitman Y, Lambrechts D, Lázaro C, Lee E, Le Marchand L, Lester J, Lindblom A, Lindor N, Lindstrom S, Liu J, Long J, Lubinski J, Mai PL, Makalic E, Malone KE, Mannermaa A, Manoukian S, Margolin S, Marme F, Martens JW, McGuffog L, Meindl A, Miller A, Milne RL, Miron P, Montagna M, Mazoyer S, Mulligan AM, Muranen TA, Nathanson KL, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Nordestgaard BG, Nussbaum RL, Offit K, Olah E, Olopade OI, Olson JE, Osorio A, Park SK, Peeters PH, Peissel B, Peterlongo P, Peto J, Phelan CM, Pilarski R, Poppe B, Pylkäs K, Radice P, Rahman N, Rantalä J, Rappaport C, Rennert G, Richardson A, Robson M, Romieu I, Rudolph A, Rutgers EJ, Sanchez MJ, Santella RM, Sawyer EJ, Schmidt DF, Schmidt MK, Schmutzler RK, Schumacher F, Scott R, Senter L, Sharma P, Simard J, Singer CF, Sinilnikova OM, Soucy P, Southey M, Steinemann D, Stenmark-Askmal M, Stoppa-Lyonnet D, Swerdlow A, Szabo CI,

Tamimi R, Tapper W, Teixeira MR, Teo SH, Terry MB, Thomassen M, Thompson D, Tihomirova L, Toland AE, Tollenaar RA, Tomlinson I, Truong T, Tsimiklis H, Teulé A, Tumino R, Tung N, Turnbull C, Ursin G, van Deurzen CH, van Rensburg EJ, Varon-Mateeva R, Wang Z, Wang-Gohrke S, Weiderpass E, Weitzel JN, Whittemore A, Wildiers H, Winqvist R, Yang XR, Yannoukakos D, Yao S, Zamora MP, Zheng W, Hall P, Kraft P, Vachon C, Slager S, Chenevix-Trench G, Pharoah PD, Monteiro AA, García-Closas M, Easton DF, Antoniou AC. Identification of four novel susceptibility loci for oestrogen receptor negative breast cancer. *Nat Commun* 2016;7:11375

de la Hoya M, Soukariéh O, López-Perolio I, Vega A, Walker LC, van Ierland Y, Baralle D, Santamariña M, Lattimore V, Wijnen J, Whaley P, Blanco A, Raponi M, Hauke J, Wappenschmidt B, Becker A, Hansen TV, Behar R, Investigators K, Niederacher D, Arnold N, Dworniczak B, Steinemann D, Faust U, Rubinstein W, Hulick PJ, Houdayer C, Caputo SM, Castera L, Pesaran T, Chao E, Brewer C, Southey MC, van Asperen CJ, Singer CF, Sullivan J, Poplawski N, Mai P, Peto J, Johnson N, Burwinkel B, Surowy H, Bojesen SE, Flyger H, Lindblom A, Margolin S, Chang-Claude J, Rudolph A, Radice P, Galastri L, Olson JE, Hallberg E, Giles GG, Milne RL, Andrulis IL, Glendon G, Hall P, Czene K, Blows F, Shah M, Wang Q, Dennis J, Michailidou K, McGuffog L, Bolla MK, Antoniou AC, Easton DF, Couch FJ, Tavtigian S, Vreeswijk MP, Parsons M, Meeks HD, Martins A, Goldgar DE, Spurdle AB. Combined genetic and splicing analysis of BRCA1 c.[594-2A>C; 641A>G] highlights the relevance of naturally occurring in-frame transcripts for developing disease gene variant classification algorithms. *Hum Mol Genet* 2016;25(11):2256-2268

Dietrich S, Floegel A, Troll M, Kühn T, Rathmann W, Peters A, Sookthai D, von Bergen M, Kaaks R, Adamski J, Pohn C, Boeing H, Schulze MB, Illig T, Pischon T, Knüppel S, Wang-Sattler R, Drogan D. Random Survival Forest in practice: a method for modelling complex metabolomics data in time to event analysis. *Int J Epidemiol* 2016;45(5):1406-1420

Eggenchwiler R, Moslem M, Fraguas MS, Galla M, Papp O, Naujock M, Fonfara I, Gensch I, Wähner A, Beh-Pajoo A, Mussolino C, Tauscher M, Steinemann D, Wegner F, Petri S, Schambach A, Charpentier E, Cathomen T, Cantz T. Improved bi-allelic modification of a transcriptionally silent locus in patient-derived iPSC by Cas9 nickase. *Sci Rep* 2016;6:38198

Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, Jackson AU, Schmidt EM, Johnson T, Thorleifsson G, Luan J, Donnelly LA, Kanoni S, Petersen AK, Pihur V, Strawbridge RJ, Shungin D, Hughes MF, Meirelles O, Kaakinen M, Bouatia-Naji N, Kristiansson K, Shah S, Kleber ME, Guo X, Lyytikäinen LP, Fava C, Eriksson N, Nolte IM, Magnusson PK, Salfati EL, Rallidis LS, Theusch E, Smith AJ, Folkersen L, Witkowska K, Pers TH, Joehanes R, Kim SK, Lataniotis L, Jansen R, Johnson AD, Warren H, Kim YJ, Zhao W, Wu Y, Tayo BO, Bochud M, CHARGE-EchoGen Consortium, CHARGE-HF Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium, Absher D, Adair LS, Amin N, Arking DE, Axelsson T, Baldassarre D, Balkau B, Bandinelli S, Barnes MR, Barroso I, Bevan S, Bis JC, Björnsdóttir G, Boehnke M, Boerwinkle E, Bonnycastle LL, Boomsma DI, Bornstein SR, Brown MJ, Burnier M, Cabrera CP, Chambers JC, Chang IS, Cheng CY, Chines PS, Chung RH, Collins FS, Connell JM, Doring A, Dallongeville J, Danesh J, de

Faire U, Delgado G, Dominiczak AF, Doney AS, Drenos F, Edkins S, Eicher JD, Elosua R, Enroth S, Erdmann J, Eriksson P, Esko T, Evangelou E, Evans A, Fall T, Farrall M, Felix JF, Ferrières J, Ferrucci L, Forrester M, Forrester T, Franceschini N, Franco OH, Franco-Cereceda A, Fraser RM, Ganesh SK, Gao H, Gertow K, Gianfagna F, Gigante B, Giulianini F, Goel A, Goodall AH, Goodarzi MO, Gorski M, Grassler J, Groves CJ, Gudnason V, Gyllenstein U, Hallmans G, Hartikainen AL, Hassinen M, Havulinna AS, Hayward C, Hercberg S, Herzig KH, Hicks AA, Hingorani AD, Hirschhorn JN, Hofman A, Holmen J, Holmen OL, Hottenga JJ, Howard P, Hsiung CA, Hunt SC, Ikram MA, Illig T, Iribarren C, Jensen RA, Kahonen M, Kang HM, Kathiresan S, Keating BJ, Khaw KT, Kim YK, Kim E, Kivimaki M, Klopp N, Kolovou G, Komulainen P, Kooper JS, Kosova G, Krauss RM, Kuh D, Kutalik Z, Kuusisto J, Kvaloy K, Lakka TA, Lee NR, Lee IT, Lee WJ, Levy D, Li X, Liang KW, Lin H, Lin L, Lindstrom J, Lobbens S, Mannisto S, Muller G, Muller-Nurasyid M, Mach F, Markus HS, Marouli E, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Menni C, Metspalu A, Mijatovic V, Moilanen L, Montasser ME, Morris AD, Morrison AC, Mulas A, Nagaraja R, Narisu N, Nikus K, O'Donnell CJ, O'Reilly PF, Ong KK, Paccaud F, Palmer CD, Parsa A, Pedersen NL, Penninx BW, Perola M, Peters A, Poulter N, Pramstaller PP, Psaty BM, Quertermous T, Rao DC, Rasheed A, Rayner NW, Renstrom F, Rettig R, Rice KM, Roberts R, Rose LM, Rossouw J, Samani NJ, Sanna S, Saramies J, Schunkert H, Sebert S, Sheu WH, Shin YA, Sim X, Smit JH, Smith AV, Sosa MX, Spector TD, Stancakova A, Stanton AV, Stirrups KE, Stringham HM, Sundstrom J, Swift AJ, Syvanen AC, Tai ES, Tanaka T, Tarasov KV, Teumer A, Thorsteinsdottir U, Tobin MD, Tremoli E, Uitterlinden AG, Uusitupa M, Vaez A, Vaidya D, van Duijn CM, van Iperen EP, Vasan RS, Verwoert GC, Virtamo J, Vitart V, Voight BF, Vollenweider P, Wagner A, Wain LV, Wareham NJ, Watkins H, Weder AB, Westra HJ, Wilks R, Wilsgaard T, Wilson JF, Wong TY, Yang TP, Yao J, Yengo L, Zhang W, Zhao JH, Zhu X, Bovet P, Cooper RS, Mohlke KL, Saleheen D, Lee JY, Elliott P, Gierman HJ, Willer CJ, Franke L, Hovingh GK, Taylor KD, Dedoussis G, Sever P, Wong A, Lind L, Assimes TL, Njolstad I, Schwarz PE, Langenberg C, Snieder H, Caulfield MJ, Melander O, Laakso M, Saltevo J, Rauramaa R, Tuomilehto J, Ingelsson E, Lehtimäki T, Hveem K, Palmas W, Marz W, Kumari M, Salomaa V, Chen YD, Rotter JI, Froguel P, Jarvelin MR, Lakatta EG, Kuulasmaa K, Franks PW, Hamsten A, Wichmann HE, Palmer CN, Stefansson K, Ridker PM, Loos RJ, Chakravarti A, Deloukas P, Morris AP, Newton-Cheh C, Munroe PB. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nat Genet* 2016;48(10):1171-1184

Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich TM, Mahajan A, Agarwala V, Gaulton KJ, Ma C, Fontanillas P, Moutsianas L, McCarthy DJ, Rivas MA, Perry JR, Sim X, Blackwell TW, Robertson NR, Rayner NW, Cingolani P, Locke AE, Fernandez Tajos J, Highland HM, Dupuis J, Chines PS, Lindgren CM, Hartl C, Jackson AU, Chen H, Huyghe JR, van de Bunt M, Pearson RD, Kumar A, Muller-Nurasyid M, Grarup N, Stringham HM, Gamazon ER, Lee J, Chen Y, Scott RA, Below JE, Chen P, Huang J, Go MJ, Stitzel ML, Pasko D, Parker SC, Varga TV, Green T, Beer NL, Day-Williams AG, Ferreira T, Fingerlin T, Horikoshi M, Hu C, Huh I, Ikram MK, Kim BJ, Kim Y, Kim YJ, Kwon MS, Lee J, Lee S, Lin KH, Maxwell TJ, Nagai Y, Wang X, Welch RP, Yoon J, Zhang W, Barzilai N, Voight BF, Han BG, Jenkinson CP, Kuulasmaa T, Kuusisto J, Manning A, Ng MC, Palmer ND, Balkau B, Stancakova

- A, Abboud HE, Boeing H, Giedraitis V, Prabhakaran D, Gottesman O, Scott J, Carey J, Kwan P, Grant G, Smith JD, Neale BM, Purcell S, Butterworth AS, Howson JM, Lee HM, Lu Y, Kwak SH, Zhao W, Danesh J, Lam VK, Park KS, Saleheen D, So WY, Tam CH, Afzal U, Aguilar D, Arya R, Aung T, Chan E, Navarro C, Cheng CY, Palli D, Correa A, Curran JE, Rybin D, Farook VS, Fowler SP, Freedman BI, Griswold M, Hale DE, Hicks PJ, Khor CC, Kumar S, Lehne B, Thuillier D, Lim WY, Liu J, van der Schouw YT, Loh M, Musani SK, Puppala S, Scott WR, Yengo L, Tan ST, Taylor HA Jr, Thameem F, Wilson GSR, Wong TY, Njolstad PR, Levy JC, Mangino M, Bonnycastle LL, Schwarzmayr T, Fadista J, Surdulescu GL, Herder C, Groves CJ, Wieland T, Bork-Jensen J, Brandslund I, Christensen C, Koistinen HA, Doney AS, Kinnunen L, Esko T, Farmer AJ, Hakaste L, Hodgkiss D, Kravic J, Lyssenko V, Hollensted M, Jorgensen ME, Jorgensen T, Ladenvall C, Justesen JM, Karajamaki A, Kriebel J, Rathmann W, Lannfelt L, Lauritzen T, Narisu N, Linneberg A, Melander O, Milani L, Neville M, Orho-Melander M, Qi L, Qi Q, Roden M, Rolandsson O, Swift A, Rosengren AH, Stirrups K, Wood AR, Mihailov E, Blanche C, Carneiro MO, Maguire J, Poplin R, Shakir K, Fennell T, DePristo M, Hrade de Angelis M, Deloukas P, Gjesing AP, Jun G, Nilsson P, Murphy J, Onofrio R, Thorand B, Hansen T, Meisinger C, Hu FB, Isomaa B, Karpe F, Liang L, Peters A, Huth C, O'Rahilly SP, Palmer CN, Pedersen O, Rauramaa R, Tuomilehto J, Salomaa V, Watanabe RM, Syvanen AC, Bergman RN, Bharadwaj D, Bottinger EP, Cho YS, Chandak GR, Chan JC, Chia KS, Daly MJ, Ebrahim SB, Langenberg C, Elliott P, Jablonski KA, Lehman DM, Jia W, Ma RC, Pollin TI, Sandhu M, Tandon N, Froguel P, Barroso I, Teo YY, Zeggini E, Loos RJ, Small KS, Ried JS, DeFronzo RA, Grallert H, Glaser B, Metspalu A, Wareham NJ, Walker M, Banks E, Gieger C, Ingelsson E, Im HK, Illig T, Franks PW, Buck G, Trakalo J, Buck D, Prokopenko I, Magi R, Lind L, Farjoun Y, Owen KR, Gloy AL, Strauch K, Tuomi T, Koener JS, Lee JY, Park T, Donnelly P, Morris AD, Hattersley AT, Bowden DW, Collins FS, Atzmon G, Chambers JC, Spector TD, Laakso M, Strom TM, Bell GI, Blangero J, Duggirala R, Tai ES, McVean G, Hanis CL, Wilson JG, Seielstad M, Fraying TM, Meigs JB, Cox NJ, Sladek R, Lander ES, Gabriel S, Burt NP, Mohlke KL, Meitinger T, Groop L, Abecasis G, Florez JC, Scott LJ, Morris AP, Kang HM, Boehnke M, Altshuler D, McCarthy MI. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature* 2016;536(7614):41-47
- Gaidzik VI, Teleanu V, Papaemmanuil E, Weber D, Paschka P, Hahn J, Wallrabenstein T, Kolbinger B, Köhne CH, Horst HA, Brossart P, Held G, Kündgen A, Ringhoffer M, Götze K, Rummel M, Gerstung M, Campbell P, Kraus JM, Kestler HA, Thol F, Heuser M, Schlegelberger B, Ganser A, Bullinger L, Schlenk RF, Döhner K, Döhner H. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia are associated with distinct clinico-pathologic and genetic features. *Leukemia* 2016;30(11):2160-2168
- Gebauer F, Wicklein D, Tachezy M, Grob T, Steinemann D, Manukan G, Göhring G, Schlegelberger B, Maar H, Izbicki JR, Bockhorn M, Schumacher U. Establishment and Characterization of a Pair of Patient-derived Human Non-small Cell Lung Cancer Cell Lines from a Primary Tumor and Corresponding Lymph Node Metastasis. *Anticancer Res* 2016;36(4):1507-1518
- Göhring G, Thomay K, Schmidt G, Ripperger T, Xu M, Wittner N, Chao MM, Baumann I, Niewisch M, Reinhardt D, Klingebiel T, Thol F, Schlegelberger B, Niemeyer CM. A common ancestral DNMT3A-mutated preleukemic clone giving rise to AML and MDS in an adolescent girl. *Leuk Lymphoma* 2017;58(3):718-721
- Hinney A, Kesselmeier M, Jall S, Volckmar AL, Focker M, Antel J, GCAN, WTCCC3, Heid IM, Winkler TW, GIANT, Grant SF, EGG, Guo Y, Bergen AW, Kaye W, Berrettini W, Hakonarson H, Price Foundation Collaborative Group, Children's Hospital of Philadelphia/Price Foundation, Herpertz-Dahlmann B, de Zwaan M, Herzog W, Ehrlich S, Zipfel S, Egberts KM, Adan R, Brandys M, van Elburg A, Boraska Perica V, Franklin CS, Tschop MH, Zeggini E, Bulik CM, Collier D, Scherag A, Muller TD, Hebebrand J. Evidence for three genetic loci involved in both anorexia nervosa risk and variation of body mass index. *Mol Psychiatry* 2017;22(2):192-201
- Hoepfner J, Kleinsorge M, Papp O, Alfken S, Heiringhoff R, Pich A, Sauer V, Zibert A, Göhring G, Schmidt H, Sgodda M, Cantz T. In vitro modelling of familial amyloidotic polyneuropathy allows quantitative detection of transthyretin amyloid fibril-like structures in hepatic derivatives of patient-specific induced pluripotent stem cells. *Biol Chem* 2017;DOI: 10.1515/hsz-2016-0258
- Jung-Klawitter S, Blau N, Sebe A, Ebersold J, Göhring G, Opladen T. Generation of an iPSC line from a patient with tyrosine hydroxylase (TH) deficiency: TH-1 iPSC. *Stem Cell Res* 2016;17(3):580-583
- Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, Hahnen E, Hauke J, Bluemcke B, Zarghooni V, Herold N, Ditsch N, Kiechle M, Braun M, Fischer C, Dikow N, Schott S, Rahner N, Niederacher D, Fehm T, Gehrig A, Mueller-Reible C, Arnold N, Maass N, Borck G, de Gregorio N, Scholz C, Auber B, Varon-Manteeva R, Speiser D, Horvath J, Lichey N, Wimberger P, Stark S, Faust U, Weber BH, Emons G, Zachariae S, Meindl A, Schmutzler RK, Engel C, German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (GC-HBOC). Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet* 2016;53(7):465-471
- Kempf H, Olmer R, Haase A, Franke A, Bolesani E, Schwanke K, Robles-Diaz D, Coffee M, Göhring G, Dräger G, Pötz O, Joos T, Martinez-Hackert E, Haverich A, Buettner FF, Martin U, Zweigerdt R. Bulk cell density and Wnt/TGFbeta signalling regulate mesendodermal patterning of human pluripotent stem cells. *Nat Commun* 2016;7:13602
- Kesselmeier M, Pütter C, Volckmar AL, Baurecht H, Grallert H, Illig T, Ismail K, Ollikainen M, Silen Y, Keski-Rahkonen A, Bulik CM, Collier DA, Zeggini E, Hebebrand J, Scherag A, Hinney A, GCAN and WTCCC3. High-throughput DNA methylation analysis in anorexia nervosa confirms TNXB hypermethylation. *World J Biol Psychiatry* 2016;1-13
- Kilpelainen TO, Carli JF, Skowronski AA, Sun Q, Kriebel J, Feitosa MF, Hedman AK, Drong AW, Hayes JE, Zhao J, Pers TH, Schick U, Garup N, Kutalik Z, Trompet S, Mangino M, Kristiansson K, Beekman M, Lyttikainen LP, Eriksson J, Henneman P, Lahti J, Tanaka T, Luan J, Del Greco MF, Pasko D, Renstrom F, Willems SM, Mahajan A, Rose LM, Guo X, Liu Y, Kleber ME, Perusse L, Gaunt T,

- Ahluwalia TS, Ju Sung Y, Ramos YF, Amin N, Amuzu A, Barroso I, Bellis C, Blangero J, Buckley BM, Bohringer S, I Chen YD, de Craen AJ, Crosslin DR, Dale CE, Dastani Z, Day FR, Deelen J, Delgado GE, Demirkan A, Finucane FM, Ford I, Garcia ME, Gieger C, Gustafsson S, Hallmans G, Hankinson SE, Havulinna AS, Herder C, Hernandez D, Hicks AA, Hunter DJ, Illig T, Ingelsson E, Ioan-Facsinay A, Jansson JO, Jenny NS, Jorgensen ME, Jorgensen T, Karlsson M, Koenig W, Kraft P, Kwekkeboom J, Laatikainen T, Ladwig KH, LeDuc CA, Lowe G, Lu Y, Marques-Vidal P, Meisinger C, Menni C, Morris AP, Myers RH, Mannisto S, Nalls MA, Paternoster L, Peters A, Pradhan AD, Rankinen T, Rasmussen-Torvik LJ, Rathmann W, Rice TK, Brent Richards J, Ridker PM, Sattar N, Savage DB, Soderberg S, Timpson NJ, Vandenput L, van Heemst D, Uh HW, Vohl MC, Walker M, Wichmann HE, Widen E, Wood AR, Yao J, Zeller T, Zhang Y, Meulenbelt I, Kloppenburg M, Astrup A, Sorensen TI, Sarzynski MA, Rao DC, Jousilahti P, Vartiainen E, Hofman A, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Kajantie E, Osmond C, Palotia A, Eriksson JG, Heliovaara M, Knekt PB, Koskinen S, Jula A, Perola M, Huuopponen RK, Viikari JS, Kahonen M, Lehtimäki T, Raitakari OT, Mellstrom D, Lorentzon M, Casas JP, Bandinelli S, Marz W, Isaacs A, van Dijk KW, van Duijn CM, Harris TB, Bouchard C, Allison MA, Chasman DI, Ohlsson C, Lind L, Scott RA, Langenberg C, Wareham NJ, Ferrucci L, Frayling TM, Pramstaller PP, Borecki IB, Waterworth DM, Bergmann S, Waeber G, Vollenweider P, Vestergaard H, Hansen T, Pedersen O, Hu FB, Eline Slagboom P, Grallert H, Spector TD, Jukema JW, Klein RJ, Schadt EE, Franks PW, Lindgren CM, Leibel RL, Loos RJ. Genome-wide meta-analysis uncovers novel loci influencing circulating leptin levels. *Nat Commun* 2016;7:10494
- Kriebel J, Herder C, Rathmann W, Wahl S, Kunze S, Molnos S, Volkova N, Schramm K, Carstensen-Kirberg M, Waldenberger M, Gieger C, Peters A, Illig T, Prokisch H, Roden M, Grallert H. Association between DNA Methylation in Whole Blood and Measures of Glucose Metabolism: KORA F4 Study. *PLoS One* 2016;11(3):e0152314
- Krönung SK, Beyer U, Chiamonte ML, Dolfini D, Mantovani R, Döbelstein M. LTR12 promoter activation in a broad range of human tumor cells by HDAC inhibition. *Oncotarget* 2016;7(23):33484-33497
- Lesage S, Drouot V, Majoune E, Deramecourt V, Jacoupy M, Nicolas A, Cormier-Dequaire F, Hassoun SM, Pujol C, Ciura S, Erpapazoglou Z, Usenko T, Maurage CA, Sahbatou M, Liebau S, Ding J, Bilgic B, Emre M, Erginel-Unaltuna N, Guven G, Tison F, Tranchant C, Vidailhet M, Corvol JC, Krack P, Leutenegger AL, Nalls MA, Hernandez DG, Heutink P, Gibbs JR, Hardy J, Wood NW, Gasser T, Durr A, Deleuze JF, Tazir M, Destee A, Lohmann E, Kabashi E, Singleton A, Corti O, Brice A, French Parkinson's Disease Genetics Study (PDG), International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC). Loss of VPS13C Function in Autosomal-Recessive Parkinsonism Causes Mitochondrial Dysfunction and Increases PINK1/Parkin-Dependent Mitophagy. *Am J Hum Genet* 2016;98(3):500-513
- Manukjan G, Ripberger T, Venturini L, Stadler M, Göhring G, Schambach A, Schlegelberger B, Steinemann D. GABP is necessary for stem/progenitor cell maintenance and myeloid differentiation in human hematopoiesis and chronic myeloid leukemia. *Stem Cell Res* 2016;16(3):677-681
- Pastor V, Hirabayashi S, Karow A, Wehrle J, Kozyra EJ, Nienhold R, Ruzaike G, Lebrecht D, Yoshimi A, Niewisch M, Ripberger T, Göhring G, Baumann I, Schwarz S, Strahm B, Flotho C, Skoda RC, Niemeyer CM, Wlodarski MW. Mutational landscape in children with myelodysplastic syndromes is distinct from adults: specific somatic drivers and novel germline variants. *Leukemia* 2017;31(3):759-762
- Pattaro C, Teumer A, Gorski M, Chu AY, Li M, Mijatovic V, Garnaas M, Tin A, Sorice R, Li Y, Taliun D, Olden M, Foster M, Yang Q, Chen MH, Pers TH, Johnson AD, Ko YA, Fuchsberger C, Tayo B, Nalls M, Feitosa MF, Isaacs A, Dehghan A, d'Adamo P, Adeyemo A, Diefenbach AK, Zonderman AB, Nolte IM, van der Most PJ, Wright AF, Shuldiner AR, Morrison AC, Hofman A, Smith AV, Dreisbach AW, Franke A, Uitterlinden AG, Metspalu A, Tonjes A, Lupo A, Robino A, Johansson A, Demirkan A, Kollerits B, Freedman BI, Ponte B, Oostra BA, Paulweber B, Kramer BK, Mitchell BD, Buckley BM, Peralta CA, Hayward C, Helmer C, Rotimi CN, Shaffer CM, Muller C, Sala C, van Duijn CM, Saint-Pierre A, Ackermann D, Shiner D, Ruggiero D, Toniolo D, Lu Y, Cusi D, Czamara D, Ellinghaus D, Siscovick DS, Ruderfer D, Gieger C, Grallert H, Rothchinda E, Atkinson EJ, Holliday EG, Boerwinkle E, Salvi E, Bottinger EP, Murgia F, Rivadeneira F, Ernst F, Kronenberg F, Hu FB, Navis GJ, Curhan GC, Ehret GB, Homuth G, Coassin S, Thun GA, Pistis G, Gambaro G, Malerba G, Montgomery GW, Eiriksdottir G, Jacobs G, Li G, Wichmann HE, Campbell H, Schmidt H, Wallaschowski H, Volzke H, Brenner H, Kroemer HK, Kramer H, Lin H, Leach IM, Ford I, Guessous I, Rudan I, Prokopenko I, Borecki I, Heid IM, Kolcic I, Persico I, Jukema JW, Wilson JF, Felix JF, Divers J, Lambert JC, Stafford JM, Gaspoz JM, Smith JA, Faul JD, Wang JJ, Ding J, Hirschhorn JN, Attia J, Whitfield JB, Chalmers J, Viikari J, Coresh J, Denny JC, Karjalainen J, Fernandes JK, Endlich K, Butterbach K, Keene KL, Lohman K, Portas L, Launer LJ, Lytikainen LP, Yengo L, Franke L, Ferrucci L, Rose LM, Kedenko L, Rao M, Struchalin M, Kleber ME, Cavalieri M, Haun M, Cornelis MC, Ciollo M, Pirastu M, de Andrade M, McEvoy MA, Woodward M, Adam M, Cocca M, Nauck M, Imboden M, Waldenberger M, Pruijm M, Metzger M, Stumvoll M, Evans MK, Sale MM, Kahonen M, Boban M, Bochud M, Rheinberger M, Verweij N, Bouatia-Naji N, Martin NG, Hastie N, Probst-Hensch N, Soranzo N, Devuyst O, Raitakari O, Gottesman O, Franco OH, Polasek O, Gasparini P, Munroe PB, Ridker PM, Mitchell P, Muntner P, Meisinger C, Smit JH, ICBP Consortium, AGEN Consortium, CARDIOGRAM, CHARGE-Heart Failure Group, ECHOGEN Consortium, Kovacs P, Wild PS, Froguel P, Rettig R, Magi R, Biffar R, Schmidt R, Middelberg RP, Carroll RJ, Penninx BW, Scott RJ, Katz R, Sedaghat S, Wild SH, Kardias SL, Ulivi S, Hwang SJ, Enroth S, Kloiber S, Trompet S, Stengel B, Hancock SJ, Turner ST, Rosas SE, Stracke S, Harris TB, Zeller T, Zemunik T, Lehtimäki T, Illig T, Aspelund T, Nikopensius T, Esko T, Tanaka T, Gyllenstein U, Volker U, Emilsson V, Vitart V, Aalto V, Gudnason V, Chouraki V, Chen WM, Igl W, Marz W, Koenig W, Lieb W, Loos RJ, Liu Y, Snieder H, Pramstaller PP, Parsa A, O'Connell JR, Susztak K, Hamet P, Tremblay J, de Boer IH, Boger CA, Goessling W, Chasman DI, Kottgen A, Kao WH, Fox CS. Genetic associations at 53 loci highlight cell types and biological pathways relevant for kidney function. *Nat Commun* 2016;7:10023

- Pavan S, Rommel K, Mateo Marquina ME, Höhn S, Lanneu V, Rath A. Clinical Practice Guidelines for Rare Diseases: The Orphanet Database. *PLoS One* 2017;12(1):e0170365
- Raitoharju E, Seppälä I, Lyytikäinen LP, Viikari J, Ala-Korpela M, Soininen P, Kangas AJ, Waldenberger M, Klopp N, Illig T, Leiviskä J, Loo BM, Oksala N, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Laaksonen R, Raitakari O, Lehtimäki T. Blood hsa-miR-122-5p and hsa-miR-885-5p levels associate with fatty liver and related lipoprotein metabolism-The Young Finns Study. *Sci Rep* 2016;6:38262
- Ripperger T, Tawana K, Kratz C, Schlegelberger B, Fitzgibbon J, Steinemann D. Clinical utility gene card for: Familial platelet disorder with associated myeloid malignancies. *Eur J Hum Genet* 2016;24(8):DOI: 10.1038/ejhg.2015.278
- Salari A, Thomay K, Himmler K, Vajen B, Schienke A, Hagedorn M, Ebersold J, Kreipe HH, Krüger A, Schambach A, Schlegelberger B, Göhring G. Establishing a murine xenograft-model for long-term analysis of factors inducing chromosomal instability in myelodysplastic syndrome: Pitfalls and successes. *Cancer Genet* 2016;209(6):258-266
- Schieck M, Schouten JP, Michel S, Suttner K, Toncheva AA, Gaertner VD, Illig T, Lipinski S, Franke A, Klintschar M, Kalayci O, Sahiner UM, Birben E, Melen E, Pershagen G, Freidin MB, Ogorodova LM, Granell R, Henderson J, Brunekreef B, Smit HA, Vogelberg C, von Berg A, Bufe A, Heinzmann A, Laub O, Rietschel E, Simma B, Genuneit J, Jonigk D, Postma DS, Koppelman GH, Vonk JM, Timens W, Boezen HM, Kabesch M. Doublesex and mab-3 related transcription factor 1 (DMRT1) is a sex-specific genetic determinant of childhood-onset asthma and is expressed in testis and macrophages. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(2):421-431
- Schlenk RF, Lübbert M, Benner A, Lamparter A, Krauter J, Herr W, Martin H, Salih HR, Kundgen A, Horst HA, Brossart P, Götzke K, Nachbaur D, Wattad M, Köhne CH, Fiedler W, Bentz M, Wulf G, Held G, Hertenstein B, Salwender H, Gaidzik VI, Schlegelberger B, Weber D, Döhner K, Ganser A, Döhner H, German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. All-trans retinoic acid as adjunct to intensive treatment in younger adult patients with acute myeloid leukemia: results of the randomized AMLSG 07-04 study. *Ann Hematol* 2016;95(12):1931-1942
- Scholz C, Steinemann D, Malzer M, Roy M, Arslan-Kirchner M, Illig T, Schmidtko J, Stuhmann M. NCAM2 deletion in a boy with macrocephaly and autism: Cause, association or predisposition? *Eur J Med Genet* 2016;59(10):493-498
- Schuchardt JP, Köbe T, Witte V, Willers J, Gingrich A, Tesky V, Pantel J, Rujescu D, Illig T, Flöel A, Hahn A. Genetic Variants of the FADS Gene Cluster Are Associated with Erythrocyte Membrane LC PUFA Levels in Patients with Mild Cognitive Impairment. *J Nutr Health Aging* 2016;20(6):611-620
- Silvestri V, Barrowdale D, Mulligan AM, Neuhausen SL, Fox S, Karlan BY, Mitchell G, James P, Thull DL, Zorn KK, Carter NJ, Nathanson KL, Domchek SM, Rebbeck TR, Ramus SJ, Nussbaum RL, Olopade OI, Rantala J, Yoon SY, Caligo MA, Spugnnesi L, Bojesen A, Pedersen IS, Thomassen M, Jensen UB, Toland AE, Senter L, Andrulis IL, Glendon G, Hulick PJ, Imyanitov EN, Greene MH, Mai PL, Singer CF, Rappaport-Fuerhauser C, Kramer G, Vijai J, Offit K, Robson M, Lincoln A, Jacobs L, Machackova E, Foretova L, Navratilova M, Vasickova P, Couch FJ, Hallberg E, Ruddy KJ, Sharma P, Kim SW, kConFab Investigators, Teixeira MR, Pinto P, Montagna M, Matricardi L, Arason A, Johannsson OT, Barkardottir RB, Jakubowska A, Lubinski J, Izquierdo A, Pujana MA, Balmaña J, Diez O, Ivady G, Papp J, Olah E, Kwong A, Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands (HEBON), Nevanlinna H, Aittomäki K, Perez Segura P, Caldes T, Van Maerken T, Poppe B, Claes KB, Isaacs C, Elan C, Lasset C, Stoppa-Lyonnet D, Barjhoux L, Belotti M, Meindl A, Gehrig A, Sutter C, Engel C, Niederacher D, Steinemann D, Hahnen E, Kast K, Arnold N, Varon-Mateeva R, Wand D, Godwin AK, Evans DG, Frost D, Perkins J, Adlard J, Izatt L, Platte R, Eeles R, Ellis S, EMBRACE, Hamann U, Garber J, Fostira F, Fountzilias G, Pasini B, Giannini G, Rizzolo P, Russo A, Cortesi L, Papi L, Varesco L, Palli D, Zanna I, Savarese A, Radice P, Manoukian S, Peissel B, Barile M, Bonanni B, Viel A, Pensotti V, Tommasi S, Peterlongo P, Weitzel JN, Osorio A, Benitez J, McGuffog L, Healey S, Gerdes AM, Ejlersen B, Hansen TV, Steele L, Ding YC, Tung N, Janavicius R, Goldgar DE, Buys SS, Daly MB, Bane A, Terry MB, John EM, Southey M, Easton DF, Chenevix-Trench G, Antoniou AC, Ottini L. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):15
- Song G, Pacher M, Balakrishnan A, Yuan Q, Tsay HC, Yang D, Reetz J, Brandes S, Dai Z, Putzer BM, Arauzo-Bravo MJ, Steinemann D, Luedde T, Schwabe RF, Manns MP, Schöler HR, Schambach A, Cantz T, Ott M, Sharma AD. Direct Reprogramming of Hepatic Myofibroblasts into Hepatocytes In Vivo Attenuates Liver Fibrosis. *Cell Stem Cell* 2016;18(6):797-808
- Theis F, Corbacioglu A, Gaidzik VI, Paschka P, Weber D, Bullinger L, Heuser M, Ganser A, Thol F, Schlegelberger B, Göhring G, Köhne CH, Germing U, Brossart P, Horst HA, Haase D, Götzke K, Ringhoffer M, Fiedler W, Nachbaur D, Kindler T, Held G, Lübbert M, Wattad M, Salih HR, Krauter J, Döhner H, Schlenk RF, Döhner K. Clinical impact of GATA2 mutations in acute myeloid leukemia patients harboring CEBPA mutations: a study of the AML study group. *Leukemia* 2016;30(11):2248-2250
- Thiesler CT, Cajic S, Hoffmann D, Thiel C, van Diepen L, Hennig R, Sgodda M, Weissmann R, Reichl U, Steinemann D, Diekmann U, Huber NM, Oberbeck A, Cantz T, Kuss AW, Korner C, Schambach A, Rapp E, Buettner FF. Glycomic characterization of induced pluripotent stem cells derived from a patient suffering from phosphomannomutase 2 congenital disorder of glycosylation. *Mol Cell Proteomics* 2016;15(4):1435-1452
- Thol F, Klesse S, Köhler L, Gabdoulline R, Kloos A, Liebich A, Wichmann M, Chaturvedi A, Fabisch J, Gaidzik VI, Paschka P, Bullinger L, Bug G, Serve H, Göhring G, Schlegelberger B, Lubbert M, Kirchner H, Wattad M, Kraemer D, Hertenstein B, Heil G, Fiedler W, Krauter J, Schlenk RF, Döhner K, Döhner H, Ganser A, Heuser M. Acute myeloid leukemia derived from lympho-myeloid clonal hematopoiesis. *Leukemia* 2017;DOI: 10.1038/leu.2016.345

- Vigorito E, Kuchenbaecker KB, Beesley J, Adlard J, Agnarsson BA, Andrusis IL, Arun BK, Barjhoux L, Belotti M, Benitez J, Berger A, Bojesen A, Bonanni B, Brewer C, Caldes T, Caligo MA, Campbell I, Chan SB, Claes KB, Cohn DE, Cook J, Daly MB, Damiola F, Davidson R, Pauw Ad, Delnatte C, Diez O, Domchek SM, Dumont M, Durda K, Dworniczak B, Easton DF, Eccles D, Edwinsdotter Ardnor C, Eeles R, Ejlersen B, Ellis S, Evans DG, Feliubadalo L, Fostira F, Foulkes WD, Friedman E, Frost D, Gaddam P, Ganz PA, Garber J, Garcia-Barberan V, Gauthier-Villars M, Gehrig A, Gerdes AM, Giraud S, Godwin AK, Goldgar DE, Hake CR, Hansen TV, Healey S, Hodgson S, Hogervorst FB, Houdayer C, Hulick PJ, Imyanitov EN, Isaacs C, Izatt L, Izquierdo A, Jacobs L, Jakubowska A, Janavicius R, Jaworska-Bieniek K, Jensen UB, John EM, Vijai J, Karlan BY, Kast K, Investigators K, Khan S, Kwong A, Laitman Y, Lester J, Lesueur F, Liljegren A, Lubinski J, Mai PL, Manoukian S, Mazoyer S, Meindl A, Mensenkamp AR, Montagna M, Nathanson KL, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Niederacher D, Olah E, Olopade OI, Ong KR, Osorio A, Park SK, Paulsson-Karlsson Y, Pedersen IS, Peissel B, Peterlongo P, Pfeiler G, Phelan CM, Piedmonte M, Poppe B, Pujana MA, Radice P, Rennett G, Rodriguez GC, Rookus MA, Ross EA, Schmutzler RK, Simard J, Singer CF, Slavin TP, Soucy P, Southey M, Steinemann D, Stoppa-Lyonnet D, Sukienicki G, Sutter C, Szabo CI, Tea MK, Teixeira MR, Teo SH, Terry MB, Thomassen M, Tibiletti MG, Tihomirova L, Tognazzo S, van Rensburg EJ, Varesco L, Varon-Mateeva R, Vratimirova A, Weitzel JN, McGuffog L, Kirk J, Toland AE, Hamann U, Lindor N, Ramus SJ, Greene MH, Couch FJ, Offit K, Pharoah PD, Chenevix-Trench G, Antoniou AC. Fine-Scale Mapping at 9p22.2 Identifies Candidate Causal Variants That Modify Ovarian Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *PLoS One* 2016;11(7):e0158801
- Vogt J, Wernstedt A, Ripberger T, Pabst B, Zschocke J, Kratz C, Wimmer K. PMS2 inactivation by a complex rearrangement involving an HERV retroelement and the inverted 100-kb duplication on 7p22.1. *Eur J Hum Genet* 2016;24(11):1598-1604
- von Essen M, Rahikainen R, Oksala N, Raitoharju E, Seppälä I, Menmänder A, Sioris T, Kholova I, Klopp N, Illig T, Karhunen PJ, Kähönen M, Lehtimäki T, Hytönen VP. Talin and vinculin are downregulated in atherosclerotic plaque; Tampere Vascular Study. *Atherosclerosis* 2016;255:43-53
- Wahl S, Drong A, Lehne B, Loh M, Scott WR, Kunze S, Tsai PC, Ried JS, Zhang W, Yang Y, Tan S, Fiorito G, Franke L, Guarrera S, Kasela S, Kriebel J, Richmond RC, Adamo M, Afzal U, Ala-Korpela M, Alberti B, Ammerpohl O, Apperley JF, Beekman M, Bertazzi PA, Black SL, Blancher C, Bonder MJ, Brosch M, Carstensen-Kirberg M, de Craen AJ, de Lusignan S, Dehghan A, Elkalaawy M, Fischer K, Franco OH, Gaunt TR, Hampe J, Hashemi M, Isaacs A, Jenkinson A, Jha S, Kato N, Krogh V, Laffan M, Meisinger C, Meitinger T, Mok ZY, Motta V, Ng HK, Nikolakopoulou Z, Nteliopoulos G, Panico S, Pervjakova N, Prokisch H, Rathmann W, Roden M, Rota F, Rozario MA, Sandling JK, Schafmayer C, Schramm K, Siebert R, Slagboom PE, Soininen P, Stolk L, Strauch K, Tai ES, Tarantini L, Thorand B, Tigchelaar EF, Tumino R, Uitterlinden AG, van Duijn C, van Meurs JB, Vineis P, Wickremasinghe AR, Wijmenga C, Yang TP, Yuan W, Zernakova A, Batterham RL, Smith GD, Deloukas P, Heijmans BT, Herder C, Hofman A, Lindgren CM, Milani L, van der Harst P, Peters A, Illig T, Relton CL, Waldenberger M, Järvelin MR, Bollati V, Soong R, Spector TD, Scott J, McCarthy MI, Elliott P, Bell JT, Matullo G, Gieger C, Koener JS, Grallert H, Chambers JC. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity. *Nature* 2017;541(7635):81-86
- Wang HJ, Hinney A, Song JY, Scherag A, Meng XR, Grallert H, Illig T, Hebebrand J, Wang Y, Ma J. Association of common variants identified by recent genome-wide association studies with obesity in Chinese children: a case-control study. *BMC Med Genet* 2016;17:7
- Wimmer K, Beilken A, Nustede R, Ripberger T, Lamottke B, Ure B, Steinmann D, Reineke-Plaass T, Lehmann U, Zschocke J, Valle L, Fauth C, Kratz CP. A novel germline POLE mutation causes an early onset cancer prone syndrome mimicking constitutional mismatch repair deficiency. *Fam Cancer* 2017;16(1):67-71
- Winkler TW, Justice AE, Graff M, Barata L, Feitosa MF, Chu S, Czajkowski J, Esko T, Fall T, Kilpelainen TO, Lu Y, Magi R, Mihailov E, Pers TH, Rueger S, Teumer A, Ehret GB, Ferreira T, Heard-Costa NL, Karjalainen J, Lagou V, Mahajan A, Neinast MD, Prokopenko I, Simino J, Teslovich TM, Jansen R, Westra HJ, White CC, Absher D, Ahluwalia TS, Ahmad S, Albrecht E, Alves AC, Bragg-Gresham JL, de Craen AJ, Bis JC, Bonnefond A, Boucher G, Cadby G, Cheng YC, Chiang CW, Delgado G, Demirkan A, Dueker N, Eklund N, Eiriksdottir G, Eriksson J, Feenstra B, Fischer K, Frau F, Galesloot TE, Geller F, Goel A, Gorski M, Grammer TB, Gustafsson S, Haitjema S, Hottenga JJ, Huffman JE, Jackson AU, Jacobs KB, Johansson A, Kaakinen M, Kleber ME, Lahti J, Mateo Leach I, Lehne B, Liu Y, Lo KS, Lorentzon M, Luan J, Madden PA, Mangino M, McKnight B, Medina-Gomez C, Monda KL, Montasser ME, Muller G, Muller-Nurasyid M, Nolte IM, Panoutsopoulou K, Pascoe L, Paternoster L, Rayner NW, Renstrom F, Rizzi F, Rose LM, Ryan KA, Salo P, Sanna S, Scharnagl H, Shi J, Smith AV, Southam L, Stancakova A, Steinthorsdottir V, Strawbridge RJ, Sung YJ, Tachmazidou I, Tanaka T, Thorleifsson G, Trompet S, Pervjakova N, Tyrer JP, Vandenput L, van der Laan SW, van der Velde N, van Setten J, van Vliet-Ostapchouk JV, Verweij N, Vlachopoulou E, Waite LL, Wang SR, Wang Z, Wild SH, Willenborg C, Wilson JF, Wong A, Yang J, Yengo L, Yerges-Armstrong LM, Yu L, Zhang W, Zhao JH, Andersson EA, Bakker SJ, Baldassarre D, Banasik K, Barcella M, Barlassina C, Bellis C, Benaglio P, Blangero J, Bluher M, Bonnet F, Bonnycastle LL, Boyd HA, Bruinenberg M, Buchman AS, Campbell H, Chen YI, Chines PS, Claudi-Boehm S, Cole J, Collins FS, de Geus EJ, de Groot LC, Dimitriou M, Duan J, Enroth S, Eury E, Farmaki AE, Forouhi NG, Friedrich N, Gejman PV, Gigante B, Glorioso N, Go AS, Gottesman O, Grassler J, Grallert H, Grarup N, Gu YM, Broer L, Ham AC, Hansen T, Harris TB, Hartman CA, Hassinen M, Hastie N, Hattersley AT, Heath AC, Henders AK, Hernandez D, Hillege H, Holmen O, Hovingh KG, Hui J, Husemoen LL, Hutri-Kahonen N, Hysi PG, Illig T, De Jager PL, Jalilzadeh S, Jorgensen T, Jukema JW, Juonala M, Kanoni S, Karaleftheri M, Khaw KT, Kinnunen L, Kittner SJ, Koenig W, Kolcic I, Kovacs P, Krarup NT, Kratzer W, Kruger J, Kuh D, Kumari M, Kyriakou T, Langenberg C, Lannfelt L, Lanzani C, Lotay V, Launer LJ, Leander K, Lindstrom J, Linneberg A, Liu YP, Lobbens S, Luben R, Lyssenko V, Mannisto S, Magnusson PK,

McArdle WL, Menni C, Merger S, Milani L, Montgomery GW, Morris AP, Narisu N, Nelis M, Ong KK, Palotie A, Perusse L, Pichler I, Pilia MG, Pouta A, Rheinberger M, Ribel-Madsen R, Richards M, Rice KM, Rice TK, Rivolta C, Salomaa V, Sanders AR, Sarzynski MA, Scholtens S, Scott RA, Scott WR, Sebert S, Sengupta S, Sennblad B, Seufferlein T, Silveira A, Slagboom PE, Smit JH, Sparso TH, Stirrups K, Stolk RP, Stringham HM, Swertz MA, Swift AJ, Syvanen AC, Tan ST, Thorand B, Tonjes A, Tremblay A, Tsfantakis E, van der Most PJ, Volker U, Vohl MC, Vonk JM, Waldenberger M, Walker RW, Wennauer R, Widen E, Willemssen G, Wilsaard T, Wright AF, Zillikens MC, van Dijk SC, van Schoor NM, Asselbergs FW, de Bakker PI, Beckmann JS, Beilby J, Bennett DA, Bergman RN, Bergmann S, Boger CA, Boehm BO, Boerwinkle E, Boomsma DI, Bornstein SR, Bottinger EP, Bouchard C, Chambers JC, Chanock SJ, Chasman DI, Cucca F, Cusi D, Dedoussis G, Erdmann J, Eriksson JG, Evans DA, de Faire U, Farrall M, Ferrucci L, Ford I, Franke L, Franks PW, Froguel P, Gansevoort RT, Gieger C, Gronberg H, Gudnason V, Gyllensten U, Hall P, Hamsten A, van der Harst P, Hayward C, Heliovaara M, Hengstenberg C, Hicks AA, Hingorani A, Hofman A, Hu F, Huikuri HV, Hveem K, James AL, Jordan JM, Jula A, Kahonen M, Kajantie E, Kathiresan S, Kiemeny LA, Kivimaki M, Knekt PB, Koistinen HA, Kooner JS, Koskinen S, Kuusisto J, Maerz W, Martin NG, Laakso M, Lakka TA, Lehtimaki T, Lettre G, Levinson DF, Lind L, Lokki ML, Mantyselka P, Melybe M, Metspalu A, Mitchell BD, Moll FL, Murray JC, Musk AW, Nieminen MS, Njolstad I, Ohlsson C, Oldehinkel AJ, Oostra BA, Palmer LJ, Pankow JS, Pasterkamp G, Pedersen NL, Pedersen O, Penninx BW, Perola M, Peters A, Polasek O, Pramstaller PP, Psaty BM, Qi L, Quertermous T, Raitakari OT, Rankinen T, Rauramaa R, Ridker PM, Rioux JD, Rivadeneira F, Rotter JJ, Rudan I, den Ruijter HM, Saltevo J, Sattar N, Schunkert H, Schwarz PE, Shuldiner AR, Sinisalo J, Snieder H, Sorensen TI, Spector TD, Stefassen JA, Stefania B, Thorsteinsdottir U, Stumvoll M, Tardif JC, Tremoli E, Tuomilehto J, Uitterlinden AG, Uusitupa M, Verbeek AL, Vermeulen SH, Viikari JS, Vitart V, Volzke H, Vollenweider P, Waeber G, Walker M, Wallaschofski H, Wareham NJ, Watkins H, Zeggini E, arcOGEN Consortium, CHARGE Consortium, DIAGRAM Consortium, GLGC Consortium, Global-BPGen Consortium, ICBP Consortium, MAGIC Consortium, Chakravarti A, Clegg DJ, Cupples LA, Gordon-Larsen P, Jaquish CE, Rao DC, Abecasis GR, Assimes TL, Barroso I, Berndt SI, Boehnke M, Deloukas P, Fox CS, Groop LC, Hunter DJ, Ingelsson E, Kaplan RC, McCarthy MI, Mohlke KL, O'Connell JR, Schlessinger D, Strachan DP, Stefansson K, van Duijn CM, Hirschhorn JN, Lindgren CM, Heid IM, North KE, Borecki IB, Kutalik Z, Loos RJ. Correction: The Influence of Age and Sex on Genetic Associations with Adult Body Size and Shape: A Large-Scale Genome-Wide Interaction Study. *PLoS Genet* 2016;12(6):e1006166

Zanoni P, Khetarpal SA, Larach DB, Hancock-Cerutti WF, Millar JS, Cuchel M, DerOhannessian S, Kontush A, Surendran P, Saleheen D, Trompet S, Jukema JW, De Craen A, Deloukas P, Sattar N, Ford I, Packard C, Majumder Aa, Alam DS, Di Angelantonio E, Abecasis G, Chowdhury R, Erdmann J, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Tybjaerg-Hansen A, Schmidt RF, Kuulasmaa K, Liu DJ, Perola M, Blankenberg S, Salomaa V, Mannisto S, Aronou P, Arveiler D, Ferrieres J, Muller-Nurasyid M, Ferrario M, Kee F, Willer CJ, Samani N, Schunkert H, Butterworth AS, Howson JM, Peloso GM, Stitzel NO, Danesh J, Kathiresan S, Rader DJ, CHD Exome+ Consortium, CARDIOGRAM Exome Consortium, Global Lipids Genetics Consortium. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of

coronary heart disease. *Science* 2016;351(6278):1166-1171

Zeng C, Guo X, Long J, Kuchenbaecker KB, Droit A, Michailidou K, Ghoussaini M, Kar S, Freeman A, Hopper JL, Milne RL, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Agata S, Ahmed S, Aittomaki K, Andrulis IL, Anton-Culver H, Antonenkova NN, Arason A, Arndt V, Arun BK, Arver B, Bacot F, Barrowdale D, Baynes C, Beeghly-Fadiel A, Benitez J, Bermisheva M, Blomqvist C, Blot WJ, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bonanni B, Borresen-Dale AL, Brand JS, Brauch H, Brennan P, Brenner H, Broeks A, Bruning T, Burwinkel B, Buys SS, Cai Q, Caldes T, Campbell I, Carpenter J, Chang-Claude J, Choi JY, Claes KB, Clarke C, Cox A, Cross SS, Czene K, Daly MB, de la Hoya M, De Leener K, Devilee P, Diez O, Domchek SM, Doody M, Dorfling CM, Dörk T, Dos-Santos-Silva I, Dumont M, Dwek M, Dworniczak B, Egan K, Eilber U, Einbeigi Z, Ejlertsen B, Ellis S, Frost D, Lalloo F, EMBRACE, Fasching PA, Figueroa J, Flyger H, Friedlander M, Friedman E, Gambino G, Gao YT, Garber J, Garcia-Closas M, Gehrig A, Damiola F, Lesueur F, Mazoyer S, Stoppa-Lyonnet D, behalf of GEMO Study Collaborators, Giles GG, Godwin AK, Goldgar DE, Gonzalez-Neira A, Greene MH, Guenel P, Haebler L, Haiman CA, Hallberg E, Hamann U, Hansen TV, Hart S, Hartikainen JM, Hartman M, Hassan N, Healey S, Hogervorst FB, Verhoef S, HEBON, Hendricks CB, Hilleman P, Hollestelle A, Hulick PJ, Hunter DJ, Imyanov EN, Isaacs C, Ito H, Jakubowska A, Janavicius R, Jaworska-Bieniek K, Jensen UB, John EM, Joly Beuparlant C, Jones M, Kabisch M, Kang D, Karlan BY, Kauppila S, Kerin MJ, Khan S, Khusnutdinova E, Knight JA, Konstantopoulou I, Kraft P, Kwong A, Laitman Y, Lambrechts D, Lazaro C, Le Marchand L, Lee CN, Lee MH, Lester J, Li J, Liljgren A, Lindblom A, Lophatananon A, Lubinski J, Mai PL, Mannermaa A, Manoukian S, Margolin S, Marme F, Matsuo K, McGuffog L, Meindl A, Menegaux F, Montagna M, Muir K, Mulligan AM, Nathanson KL, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Newcomb PA, Nord S, Nussbaum RL, Offit K, Olah E, Olopade OI, Olsword C, Osorio A, Papi L, Park-Simon TW, Paulsson-Karlsson Y, Peeters S, Peissel B, Pterlongo P, Peto J, Pfeiler G, Phelan CM, Presneau N, Radice P, Rahman N, Ramus SJ, Rashid MU, Rennert G, Rhiem K, Rudolph A, Salani R, Sangrajrang S, Sawyer EJ, Schmidt MK, Schmutzler RK, Schoemaker MJ, Schurmann P, Seynaeve C, Shen CY, Shrubsole MJ, Shu XO, Sigurdson A, Singer CF, Slager S, Soucy P, Southey M, Steinemann D, Swerdlow A, Szabo CI, Tchatchou S, Teixeira MR, Teo SH, Terry MB, Tessier DC, Teule A, Thomassen M, Tihomirova L, Tischkowitz M, Toland AE, Tung N, Turnbull C, van den Ouweland AM, van Rensburg EJ, Ven den Berg D, Vijai J, Wang-Gohrke S, Weitzel JN, Whittemore AS, Winquist R, Wong TY, Wu AH, Yannoukakos D, Yu JC, Pharoah PD, Hall P, Chenevix-Trench G, KConFab, AOCs Investigators, Dunning AM, Simard J, Couch FJ, Antoniou AC, Easton DF, Zheng W. Identification of independent association signals and putative functional variants for breast cancer risk through fine-scale mapping of the 12p11 locus. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):64

Übersichtsarbeiten

Christgen M, Steinemann D, Kühnle E, Länger F, Gluz O, Harbeck N, Kreipe H. Lobular breast cancer: Clinical, molecular and morphological characteristics. *Pathol Res Pract* 2016;212(7):583-597

Penkert J, Ripperger T, Schieck M, Schlegelberger B, Steinemann D, Illig T. On metabolic reprogramming and tumor biology: A comprehensive survey of metabolism in breast cancer. *Oncotarget* 2016;7(41):67626-67649

Abstracts

2016 wurden 29 Abstracts publiziert.

Promotionen

Ristau, Steven (Dr. med.): Ein Drusen-assoziiierter Polymorphismus auf dem Rhesusaffen-Ortholog zum humanen Chromosomsegment 6q14-15.

Sandbothe, Maria (Dr. rer. nat.) Funktionelle Bedeutung der tumor-suppressiven microRNA-449-Familie im hepatozellulären Karzinom.

Master

Moch, Sophie (M.Sc.): Change Management- Optimierung der Umsetzung von Änderungen durch Entwicklung möglicher Lösungsstrategien.

van Luttkhuizen, Jana (M.Sc.): HER2 copy number assessment of formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) breast cancer tissue with Molecular Inversion Probes (MIPs) is highly concordant with standard methods.

Stipendien

Ripperger, Tim (Dr. Dr.): Funktionelle Charakterisierung von RUNX1-Mutationen mit unklassifizierter klinischer Signifikanz im Kontext der familiären Thrombozytopeniekrankung mit assoziierten myeloischen Leukämien/HiLF, MHH.

Vajen, Beate (Dr.): Identifizierung epigenetisch regulierter Gene beim erblichen Triple-negativen Brustkrebs - ein Beitrag zum Verständnis der Entwicklung, Progression und Metastasierung beim Brustkrebs/HiLF, MHH.

Pahl, Lisa (Dr.): Prädisponierende Keimbahnmutationen bei akuter lymphatischer Leukämie/José Carreras-Forschungsstipendium.

Auszeichnungen

Ripperger, Tim (Dr. Dr.): Interdisziplinäre Versorgung von Kindern mit genetischer Krebsdisposition/Förderpreis der Krebsgesellschaft.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.): Mitglied des Fachkollegiums 205-03 Humangenetik der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Mitglied des Scientific Advisory Board (SAB) der José-Carreras-Stiftung sowie des National Center for Tumor Diseases (NCT), Mitglied der Sachverständigenkommission der Medizinstrukturkommission Baden-Württemberg. Fachgutachterin, für die Deutsche Krebshilfe, 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), Expert Review of Hematology, Genes Chromosomes Cancer, Haematologica, Leukemia, Leukemia & Lymphoma, Medizinische Genetik. Supervisor, Co-Supervisor und Prüfer im PhD-Programm der MHH. Gutachter für Abstracts der European Hematology Association und der American Society of Hematology.

llig, Thomas (Prof. Dr.): Organisator des Deutschen Biobanksymposiums. Gutachter für u.a. die Fachzeitschriften: Nature Genetics, American Journal of Human Genetics, Circulation, PLOS Genetics, Experimental Dermatology, Allergy, Clinical and Experimental Allergy, Journal of Investigative Dermatology, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Human Molecular Genetics, Diabetologia, Diabetes, Molecular Gerontology, International Journal of Obesity, Molecular Nutrition and Food Research, PLOS Biology. Reviewer die Europäische Union (Horizon 2020, FP7), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Holländische Forschungsgemeinschaft, Wellcome Trust, Norwegisches Forschungsministerium, Finnisches Forschungsministerium, Schweizerischer Nationalfond, Universität Verona, Universität Wien. Mitglied in nationalen und internationalen Forschungskonsortien: Deutsches Zentrum für Lungenforschung, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, TMF, IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, MTHFR Studies Collaborative Group, DIAGRAM Consortium, CARDIoGRAM Consortium, Cardiogenics Consortium, MONICA/KORA Investigators, KORA Study Group, Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) Study Group, Global BGen Consortium, Diabetes Genetics Replication and Meta-analyses (DIAGRAM+) Study, International Consortium for Blood Pressure (ICBP-GWAS), Meta-analyses of Glucose and Insulin-Related Traits Consortium (MAGIC), IBC 50K CAD Consortium, MAGIC Investigators, International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC), Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors, Collaboration, ENGAGE Consortium, AIRGENE Study Group, Coronary Artery Disease Consortium.

Göhring, Gudrun (Prof. 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.

Steinmann, 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.

Weber, Ruthild (Prof. Dr.): Gutachter für die Fachzeitschriften: Clinical Genetics, Kidney International, Vertreter des Deutschen Hochschulverbands an der Medizinischen Hochschule Hannover, ECARUCA Nationalkoordinator für Deutschland.

Miller, Konstantin (Prof. Dr.): Herausgeber des European Cytogenetics Association (E.C.A.) Newsletters, 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.

Skawran, Britta (Dr.): Gutachter für die DFG.

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

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

Molekularpathologie des Mammakarzinoms

Hintergrund

Das Mammakarzinom ist mit ca. 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland die häufigste bösartige Neoplasie der Frau. „Das Mammakarzinom“ repräsentiert dabei eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen, die hinsichtlich des klinischen Verlaufs, der Inzidenz, des Ansprechens auf Therapie und der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen so unterschiedlich sind, dass es gerechtfertigt ist, von unterschiedlichen Erkrankungen zu sprechen, die das gleiche Organ befallen. Außerdem ist das Mammakarzinom, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium, als systemische Erkrankung zu betrachten, die den Gesamtorganismus beeinträchtigt.

Die technischen Fortschritte in der Genomsequenzierung in den letzten Jahren haben es ermöglicht, dass mittlerweile das komplette Genom mehrerer tausend Mammakarzinom-Proben vollständig sequenziert ist und die Daten zur weiteren Analyse frei verfügbar sind. Diese Ganzgenomsequenzierungsprojekte bestätigen die bis dahin bereits bekannte enorme molekulare und klinische Heterogenität. Nur sehr wenige Gene, wie z.B. PIK3CA oder ERBB2/Her2/neu, sind in einer nennenswerten Zahl von Mammakarzinomen verändert, während eine lange Liste bekannter „Krebsgene“ (wie z.B. BRCA1, K-ras, EGFR, TP53 u.a.) jeweils in nur wenigen Prozent aller Fälle eine genetische Veränderung aufweist.

Liquid Biopsy

Schon seit Jahrzehnten ist bekannt, dass sich im Blut von Krebspatienten auch DNA-Fragmente finden, die aus Tumorzellen stammen und z.T. Krebszell-spezifische genetische Veränderungen ausweisen. Aber erst in den letzten Jahren ist aufgrund der bereits erwähnten Fortschritte in der Kompletengenomsequenzierung großer Tumorsprobenserien und technischer Weiterentwicklungen für den hochsensitiven Nachweis mutierter DNA-Fragmente („ultra-deep sequencing“, „digital PCR“) dieses Wissen für die direkte Patientenversorgung anwendbar geworden. Der Nachweis Krebszell-spezifischer genomischer Alterationen in im peripheren Blut zirkulierenden freien DNA-Fragmenten („cfDNA“) erlaubt eine minimalinvasive Probengewinnung zur repetitiven Testung z.B. unter Therapie. Da aus der Körperflüssigkeit Blut wie in einer Gewebeprobe (Biopsie) DNA-Veränderungen nachgewiesen werden, wird häufig in diesem Zusammenhang von einer „liquid biopsy“ gesprochen. Ein potentieller konzeptioneller Vorteil des Mutationsnachweises im peripheren Blut im Vergleich zur Analyse einer Gewebeprobe ist neben der schon erwähnten sehr einfachen komplikationsfreien Probengewinnung die Tatsache, dass bei Patienten mit Metastasen die cfDNA-Fragmente im Blut aus dem Primärtumor sowie allen Metastasen stammen können, also einen „Querschnitt“ des Mutationsspektrums darstellen und somit das Problem der Tumorerogenität (verschiedene Lokalisationen in einem Patienten zeigen unterschiedliche genetische Profile) umgehen. Nachteile dieses Ansatzes sind noch ungeklärte Probleme hinsichtlich Probengewinnung und Probentransport ins Labor (suboptimale Blutentnahme und Probentransport induzieren Hämolyse, die die Tumor-DNA „maskieren“ können), fehlende Standardisierung der DNA-Isolierung und der Nachweismethodik sowie als größtes Hindernis die Tatsache, dass ca. ein Drittel aller Tumoren keine ausreichende Menge an DNA in die Zirkulation abgeben, die Patientenproben also auch bei Einsatz super-sensitiver Nachweisverfahren (wie dPCR nach Prä-Amplifikation) unmutiert erscheinen, obwohl die gesuchte Mutation im Primärtumor bzw. einer Metastase vorliegt. Um die Standardisierung dieses Ansatzes und die Etablierung von Qualitätsparametern voranzutreiben, haben wir das sog. „ultra-deep sequencing“ („next generation sequencing“ mit einer Lesetiefe von über 5.000), die „digital PCR“ (dPCR) und konventionelle real-time PCR systematisch miteinander verglichen (Bartels et al., in Revision).

Ein aktuelles Anwendungsgebiet des Mutationsnachweises im Blut von Mammakarzinom-Patientinnen ist der Nachweis von Mutationen im Gen, welches den Östrogen-Rezeptor kodiert (ESR1).

Aktivierende Mutationen des Östrogenrezeptors beim Mammakarzinom

Unter anti-hormoneller Therapie, insbesondere mit Aromatasehemmern, werden Tumorklone selektiert, die zwar weiterhin den Östrogen-Rezeptor exprimieren, aber eine endogen daueraktive Mutante. Die Tumore der Patientinnen sind zwar weiterhin ER-positiv, sprechen aber nicht mehr auf die anti-ER-Therapie an.

In einer Serie von 230 Knochenmetastasen von Mamma-Karzinom-Patientinnen fanden sich solche ESR1-Mutationen in ca. 15% der Fälle. In der Blutprobe einer jungen Mammakarzinom-Patientin (30 Jahre alt), die unter anti-hormoneller Therapie einen Progress zeigte, konnte eine charakteristische ESR1-Mutation (p.G538D) nachgewiesen werden. Da Patientinnen mit einer solchen Mutation im Östrogenrezeptor-Gen besser auf andere Chemotherapeutika ansprechen, führte die für die Patientin minimalinvasive Analyse der „liquid biopsy“ mittels „ultra-deep sequencing“ in diesem Fall auch zu einer Änderung der Therapie. Für diese Analyse wird ein im Projekt entwickeltes und validiertes Genpanel eingesetzt (Bartels et al., in Vorbereitung)

Molekulare Grundlagen intrinsischer Subtypen und besonderer histologischer Typen des Mammakarzinoms

Neben diesen Arbeiten, die schon in ausgesuchten Einzelfällen direkt Eingang in die Krankenversorgung gefunden haben, beschäftigen sich andere Projektteile mit grundsätzlicheren Fragen der Molekularpathologie des Mammakarzinoms. Praktische, translationale Ziele sind hier die Verbesserung der Diagnostik und Prognostik im Sinne einer Präzisierung und Objektivierung durch Berücksichtigung molekularer Veränderungen sowie die Identifizierung bisher unbekannter therapeutisch nutzbarer genomischer Veränderungen. Dies ist besonders wichtig für seltene Subtypen des Mammakarzinoms, für die etablierte Diagnosekriterien und Prognosemarker noch nicht validiert oder gar nicht bekannt sind. Aufbauend auf der publizierten morphologischen, immunhistochemischen und klinischen Charakterisierung myoepithelialer metaplastischer Spindelzellkarzinome der Brustdrüse (Leo et al., Virchows Archive 2016) wird in Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik der MHH (AG Prof'in Steinemann) das genomische Profil dieser Karzinome im Sinne von Verlusten oder Hinzugewinnen genetischen Materials bestimmt (OncoScan Array-CGH, optimiert für Formalin-fixierte in Paraffin eingebettete Gewebeprobe). In einem systematischen Vergleich dieses ArrayCGH-Ansatzes mit FISH, qPCR und NGS konnten wir die Zuverlässigkeit und die Stärke dieser Methodik zeigen (Christgen et al., Oncotarget 2016). Mit Hilfe dieser Methode konnte eine Region identifiziert werden, die in praktisch allen myoepithelialen metaplastischen Spindelzellkarzinomen der Brustdrüse deletiert ist. In laufenden Arbeiten werden die funktionellen Auswirkungen dieser Deletion im Detail.

DNA-Reparaturgene als Targets für eine Chemotherapie

Im Kontext Mammakarzinom gewinnt auch der Nachweis einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation im Tumorgewebe für die Therapieplanung an Bedeutung. Analog zur Situation im metastasierten serösen high-grade Ovarial-Karzinom zeigen Mammakarzinome mit dem sog. „BRCAness“-Phänotyp einen besonderen klinischen Verlauf und ein charakteristisches Ansprechen auf unterschiedliche Therapieansätze. Die Untersuchung auf BRCA1/2-Mutationen im Tumorgewebe ist allerdings nur der erste Schritt zur molekularen Charakterisierung der „BRCAness“, da sicher Mutationen in weiteren DNA-Reparaturgenen für die Ausbildung dieses Phänotyps (mit)verantwortlich sind. Für diese Fragestellung wurde die NGS-basierte Sequenzanalyse des BRCA1- und 2-Gens in archivierten Gewebeprobe etabliert und validiert.

■ Projektleitung: Lehmann, U. (Prof. Dr.); Dr. Bartels; Christgen, M. (PD Dr., PhD); Kreipe, H.H. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Elisa Schipper, Britta Hasemeier; Kollaborationspartner: Prof.'in Steinemann, MHH; Prof. Lück, Hannover; Förderung: Deutsche Krebshilfe, Westdeutsche Studiengruppe

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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

Referenzpathologie für ADAPT Therapie Studien beim Mammakarzinom

■ Projektleitung: Christgen, M. (PD Dr. med., MDPhD), Kreipe, H. (Prof. Dr.); Förderung: WSG

Cellular signals and apoptosis in early bone marrow fibrosis of MDS (Teilprojekt D im Forschungsverbund „Myelodysplastic syndrome as an age-related clonal disorder of the hematopoietic stem cell“)

■ Projektleitung: Hussein, K. (PD Dr.), Kreipe, H. (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Zentralpathologie im Forschungsverbund „Myelodysplastic syndromes as an age-related clonal disorder of the hematopoietic stem cell“

■ Projektleitung: Büsche, G. (PD Dr., Dipl.-Stat. (UK)), Kreipe, H. (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

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, FI (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 783/3, 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

Systemmedizinischer Forschungsansatz zur Verminderung Makrophagen-assoziiertes interstitieller Fibrose und tubulärer Atrophie nach Nierentransplantation. (SYSMIFTA)

■ Projektleitung: Feuerhake, F. (Prof. Dr.) Kooperationspartner: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (Braunschweig), Weizmann Institute of Science (Rehovot, Israel), Istituto Humanitas (Mailand, Italien), Radboud Universität (Nijmegen, Niederlande), Universität Straßburg (Straßburg, Frankreich); Förderung: ERACoSysMed/BMBF Projektträger Jülich

Fibroblast Activating Protein (FAP) expression in different types of sarcoma (FAP/DR5).

■ Projektleitung: Feuerhake, F., (Prof. Dr.); Länger, F. (Dr.); Roche Pharma Early Research and Development (pRED), Penzberg

Originalpublikationen

Abbas M, Steffens S, Bellut M, Becker JU, Großhennig A, Eggers H, Wegener G, Kuczyk MA, Kreipe HH, Grünwald V, Schrader AJ, Ivanyi P. Do programmed death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) play a role in patients with non-clear cell renal cell carcinoma? *Med Oncol* 2016;33(6):59

Abbas M, Steffens S, Bellut M, Eggers H, Großhennig A, Becker JU, Wegener G, Schrader AJ, Grünwald V, Ivanyi P. Intratumoral expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) in patients with clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) *Med Oncol* 2016;33(7):80

Alfonso JC, Köhn-Luque A, Stylianopoulos T, Feuerhake F, Deutsch A, Hatzikirou H. Why one-size-fits-all vaso-modulatory interventions fail to control glioma invasion: in silico insights. *Sci Rep* 2016;6:37283

Alfonso JC, Schaadt NS, Schönmeier R, Brieu N, Forestier G, Wemmert C, Feuerhake F, Hatzikirou H. In-silico insights on the prognostic potential of immune cell infiltration patterns in the breast lobular epithelium. *Sci Rep* 2016;6:33322

Apou G, Schaadt NS, Naegel F, Forestier G, Schönmeier R, Feuerhake F, Wemmert C, Grote A. Detection of lobular structures in normal breast tissue. *Comput Biol Med* 2016;74:91-102

Bartels S, Lehmann U, Büsche G, Schlue J, Kreipe H. Evolution of chronic myelomonocytic leukemia to myeloproliferative neoplasm *Ann Hematol* 2016;95(8):1377-1380

Bartels S, Schipper E, Hasemeier B, Kreipe H, Lehmann U. Routine clinical mutation profiling using next generation sequencing and a customized gene panel improves diagnostic precision in myeloid neoplasms *Oncotarget* 2016;7(21):30084-30093

Baumann AK, Schlue J, Noyan F, Hardtke-Wolenski M, Lehner F, Barg-Hock H, Klempnauer J, Manns MP, Taubert R, Jaeckel E. Preferential accumulation of T helper cells but not cytotoxic T cells characterizes benign subclinical rejection of human liver allografts *Liver Transpl* 2016;22(7):943-955

Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, Brandes AA, Kantor G, Taphoorn MJ, Hassel MB, Hartmann C, Ryan G, Capper D, Kros JM, Kurscheid S, Wick W, Enting R, Reni M, Thiessen B, Dhermain F, Bromberg JE, Feuvret L, Reijneveld JC, Chinot O, Gijtenbeek JM, Rossiter JP, Dif N, Balana C, Bravo-Marques J, Clement PM, Marosi C, Tzuk-Shina T, Nordal RA, Rees J, Lacombe D, Mason WP, Stupp R. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study *Lancet Oncol* 2016;17(11):1521-1532

Behler-Janbeck F, Takano T, Maus R, Stolper J, Jonigk D, Tort Tarres M, Fuehner T, Prasse A, Welte T, Timmer MS, Stocker BL, Nakanishi Y, Miyamoto T, Yamasaki S, Maus UA. C-type Lectin Mincle Recognizes Glucosyl-diacylglycerol of *Streptococcus pneumoniae* and

Plays a Protective Role in Pneumococcal Pneumonia. *PLoS Pathog* 2016;12(12):e1006038

Behling F, Barrantes-Freer A, Skardelly M, Nieser M, Christians A, Stockhammer F, Rohde V, Tatagiba M, Hartmann C, Stadelmann C, Schittenhelm J. Frequency of BRAF V600E mutations in 969 central nervous system neoplasms *Diagn Pathol* 2016;11(1):55

Beier R, Sykora KW, Woessmann W, Maecker-Kolhoff B, Sauer M, Kreipe HH, Dörk-Bousset T, Kratz C, Lauten M. Allogeneic-matched sibling stem cell transplantation in a 13-year-old boy with ataxia telangiectasia and EBV-positive non-Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(9):1271-1274

Borlak J, Länger F, Spanel R, Schöndorfer G, Dittrich C. Immune-mediated liver injury of the cancer therapeutic antibody catumaxomab targeting EpCAM, CD3 and Fcγ receptors *Oncotarget* 2016;7(19):28059-28074

Buesche G, Teoman H, Giagounidis A, Göhring G, Schlegelberger B, Ganser A, Aul C, Kreipe HH. Impaired formation of erythroblastic islands is associated with erythroid failure and poor prognosis in a significant proportion of patients with myelodysplastic syndromes *Haematologica* 2016;101(5):e177-81

Bures M, Höffler HK, Friedel G, Kyris T, Boedeker E, Länger F, Zardo P, Zhang R. Albumin-glutaraldehyde glue for repair of superficial lung defect: an in vitro experiment *J Cardiothorac Surg* 2016;11(1):63

Bures M, Zardo P, Länger F, Zhang R. Improved application technique of albumin-glutaraldehyde glue for repair of superficial lung defects *J Cardiothorac Surg* 2016;11(1):149

Christgen M, van Luttkhuizen JL, Raap M, Braubach P, Schmidt L, Jonigk D, Feuerhake F, Lehmann U, Schlegelberger B, Kreipe HH, Steinemann D. Precise ERBB2 copy number assessment in breast cancer by means of molecular inversion probe array analysis *Oncotarget* 2016;7(50):82733-82740

Dabral S, Tian X, Kojonazarov B, Savai R, Ghofrani HA, Weissmann N, Florio M, Sun J, Jonigk D, Maegel L, Grimminger F, Seeger W, Savai Pullamsetti S, Schermuly RT. Notch1 signalling regulates endothelial proliferation and apoptosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2016;48(4):1137-1149

Denkert C, Wienert S, Poterie A, Loibl S, Budczies J, Badve S, Bago-Horvath Z, Bane A, Bedri S, Brock J, Chmielik E, Christgen M, Colpaert C, Demaria S, Van den Eynden G, Floris G, Fox SB, Gao D, Ingold Heppner B, Kim SR, Kos Z, Kreipe HH, Lakhani SR, Penault-Llorca F, Pruner R, Radosevich-Robin N, Rimm DL, Schnitt SJ, Sinn BV, Sinn P, Sirtaine N, O'Toole SA, Viale G, Van de Vijver K, de Wind R, von Minckwitz G, Klauschen F, Untch M, Fasching PA, Reimer T, Willard-Gallo K, Michiels S, Loi S, Salgado R. Standar-

- dized evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: results of the ring studies of the international immuno-oncology biomarker working group *Mod Pathol* 2016;29(10):1155-1164
- Derlin T, Alchalby H, Bannas P, Laqmani A, Ayuk F, Triviale I, Kreipe HH, Bengel FM, Kröger N. Serial 18F-FDG PET for Monitoring Treatment Response After Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelofibrosis *J Nucl Med* 2016;57(10):1556-1559
- Derlin T, Kreipe HH, Schumacher U, Soudah B. PSMA Expression in Tumor Neovasculature Endothelial Cells of Follicular Thyroid Adenoma as Identified by Molecular Imaging Using 68Ga-PSMA Ligand PET/CT *Clin Nucl Med* 2017;42(3):e173-e174
- Endris V, Stenzinger A, Pfarr N, Penzel R, Möbs M, Lenze D, Darb-Esfahani S, Hummel M, Merkelbach-Bruse S, Jung A, Lehmann U, Kreipe H, Kirchner T, Büttner R, Jochum W, Höfler G, Dietel M, Weichert W, Schirmacher P. NGS-based BRCA1/2 mutation testing of high-grade serous ovarian cancer tissue: results and conclusions of the first international round robin trial *Virchows Arch* 2016;468(6):697-705
- Gluz O, Liedtke C, Huober J, Peyro-Saint-Paul H, Kates RE, Kreipe HH, Hartmann A, Pelz E, Erber R, Mohrmann S, Möbus V, Augustin D, Hoffmann G, Thomssen C, Jänicke F, Kiechle M, Wallwiener D, Kuhn W, Nitz U, Harbeck N, EC-Doc investigators (West German Study Group/AGO-B). Comparison of prognostic and predictive impact of genomic or central grade and immunohistochemical subtypes or IHC4 in HR+/HER2- early breast cancer: WSG-AGO EC-Doc Trial *Ann Oncol* 2016;27(6):1035-1040
- Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M, Kraemer S, Aktas B, Kuemmel S, Reimer T, Kusche M, Heyl V, Lorenz-Salehi F, Just M, Hofmann D, Degenhardt T, Liedtke C, Svedman C, Wuerstlein R, Kreipe HH, Harbeck N. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment *J Clin Oncol* 2016;34(20):2341-2349
- Gren ST, Janciauskiene S, Sandeep S, Jonigk D, Kvist PH, Gerwien JG, Hakansson K, Grip O. The protease inhibitor cystatin C down-regulates the release of IL-beta and TNF-alpha in lipopolysaccharide activated monocytes. *J Leukoc Biol* 2016;100(4):811-822
- Hardtke-Wolenski M, Dywicky J, Fischer K, Hapke M, Sievers M, Schlue J, Anderson MS, Taubert R, Noyan F, Manns MP, Jäckel E. The influence of genetic predisposition and autoimmune hepatitis inducing antigens in disease development *J Autoimmun* 2017;78:39-45
- Hering T, Braubach P, Landwehrmeyer GB, Lindenberg KS, Melzer W. Fast-to-Slow Transition of Skeletal Muscle Contractile Function and Corresponding Changes in Myosin Heavy and Light Chain Formation in the R6/2 Mouse Model of Huntington's Disease *PLoS One* 2016;11(11):e0166106
- Hökendorf U, Yabal M, Herold T, Munkhbaatar E, Rott S, Jilg S, Kauschinger J, Magnani G, Reisinger F, Heuser M, Kreipe H, Sotlar K, Engleitner T, Rad R, Weichert W, Peschel C, Ruland J, Heikenwalder M, Spiekermann K, Slotta-Huspenina J, Groß O, Jost PJ. RIPK3 Restricts Myeloid Leukemogenesis by Promoting Cell Death and Differentiation of Leukemia Initiating Cells *Cancer Cell* 2016;30(1):75-91
- Huang K, Yang M, Pan Z, Heide FH, Scherr M, Eder M, Fischer T, Büsche G, Welte K, von Neuhoff N, Ganser A, Li Z. Leukemogenic potency of the novel FLT3-N676K mutant. *Ann Hematol* 2016;95(5):783-791
- Hueper K, Gutberlet M, Bräsen JH, Jang MS, Thorenz A, Chen R, Hertel B, Barmeyer A, Schmidbauer M, Meier M, von Vietinghoff S, Khalifa A, Hartung D, Haller H, Wacker F, Rong S, Gueler F. Multiparametric Functional MRI: Non-Invasive Imaging of Inflammation and Edema Formation after Kidney Transplantation in Mice. *PLoS One* 2016;11(9):e0162705
- Hueper K, Khalifa AA, Bräsen JH, Vo Chieu VD, Gutberlet M, Winterle S, Lehner F, Richter N, Peperhove M, Tewes S, Weber K, Haller H, Wacker F, Gwinner W, Gueler F, Hartung D. Diffusion-Weighted imaging and diffusion tensor imaging detect delayed graft function and correlate with allograft fibrosis in patients early after kidney transplantation. *J Magn Reson Imaging* 2016;44(1):112-121
- Izykowski N, Kuehnel M, Hussein K, Mitschke K, Gunn M, Janciauskiene S, Haverich A, Warnecke G, Laenger F, Maus U, Jonigk D. Organizing pneumonia in mice and men. *J Transl Med* 2016;14(1):169
- Kakchekeeva T, Demtröder C, Herath NI, Griffiths D, Torkington J, Solass W, Dutreix M, Reymond MA. In Vivo Feasibility of Electrostatic Precipitation as an Adjunct to Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (ePIPAC). *Ann Surg Oncol* 2016;23(Suppl. 5):592-598
- Kampers J, Orjuela-Grimm M, Schober T, Schulz TF, Stiefel M, Klein C, Körholz D, Mauz-Körholz C, Kreipe H, Beier R, Mäcker-Kolhoff B. Classical Hodgkin lymphoma-type PTLN after solid organ transplantation in children: a report on 17 patients treated according to subsequent GPOH-HD treatment schedules *Leuk Lymphoma* 2017;58(3):633-638
- Kellner M, Heidrich M, Lorbeer RA, Antonopoulos GC, Knudsen L, Wrede C, Izykowski N, Grothausmann R, Jonigk D, Ochs M, Ripken T, Kühnel MP, Meyer H. A combined method for correlative 3D imaging of biological samples from macro to nano scale. *Sci Rep* 2016;6:35606
- Korstanje R, Deutsch K, Bolanos-Palmieri P, Hanke N, Schroder P, Staggs L, Bräsen JH, Roberts IS, Sheehan S, Savage H, Haller H, Schiffer M. Loss of Kynurenine 3-Mono-oxygenase Causes Proteinuria *J Am Soc Nephrol* 2016;27(11):3271-3277
- Krüger M, Zinne N, Biancosino C, Höffler K, Rajab TK, Waldmann KH, Jonigk D, Avsar M, Haverich A, Hoeltig D. Porcine pulmonary auto-transplantation for ex vivo therapy as a model for new treatment strategies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23(3):358-366
- 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

- Lemound J, Schenk M, Keller G, Stucki-Koch A, Witting S, Kreipe H, Hussein K. Cytogenetic and immunohistochemical biomarker profiling of therapy-relevant factors in salivary gland carcinomas J Oral Pathol Med 2016;45(9):655-663
- Leo F, Bartels S, Mägel L, Framke T, Büsche G, Jonigk D, Christgen M, Lehmann U, Kreipe H. Prognostic factors in the myoepithelial-like spindle cell type of metaplastic breast cancer. Virchows Arch 2016;469(2):191-201
- Loeschke S, Ohlmann AK, Bräsen JH, Holst R, Warneke PH. Prognostic value of HMGA2, P16, and HPV in oral squamous cell carcinomas J Craniomaxillofac Surg 2016;44(9):1422-1429
- Mock A, Geisenberger C, Orlik C, Warta R, Schwager C, Jungk C, Dutruel C, Geiselhart L, Weichenhan D, Zucknick M, Nied AK, Friauf S, Exner J, Capper D, Hartmann C, Lahrman B, Grabe N, Debus J, von Deimling A, Popanda O, Plass C, Unterberg A, Abdollahi A, Schmezer P, Herold-Mende C. LOC283731 promoter hypermethylation prognosticates survival after radiochemotherapy in IDH1 wild-type glioblastoma patients Int J Cancer 2016;139(2):424-432
- Mossner M, Jann JC, Nowak D, Platzbecker U, Giagounidis A, Götze K, Letsch A, Haase D, Shirmeshan K, Bräulke F, Schlenk RF, Haferlach T, Schaffhausen P, Bug G, Lübbert M, Ganser A, Büsche G, Schuler E, Nowak V, Pressler J, Obländer J, Fey S, Müller N, Lauinger-Lörsch E, Metzgeroth G, Weiss C, Hofmann WK, Germing U, Nolte F. Prevalence, clonal dynamics and clinical impact of TP53 mutations in patients with myelodysplastic syndrome with isolated deletion (5q) treated with lenalidomide: results from a prospective multicenter study of the German MDS study group (GMDS). Leukemia 2016;30(9):1956-1959
- Mulay SR, Desai J, Kumar SV, Eberhard JN, Thomasova D, Romoli S, Grigorescu M, Kulkarni OP, Popper B, Vielhauer V, Zuchriegel G, Reichel C, Bräsen JH, Romagnani P, Bilyr R, Munoz LE, Herrmann M, Liapis H, Krautwald S, Linkermann A, Anders HJ. Cytotoxicity of crystals involves RIPK3-MLKL-mediated necroptosis Nat Commun 2016;7:10274
- Neyazi B, Herz A, Stein KP, Gawish I, Hartmann C, Wilkens L, Erguen S, Dumitru CA, Sandalcioglu IE. Brain arteriovenous malformations: implications of CEACAM1-positive inflammatory cells and sex on hemorrhage Neurosurg Rev 2017;40(1):129-134
- Olsson KM, Olle S, Fuge J, Welte T, Hoepfer MM, Lerch C, Maegel L, Haller H, Jonigk D, Schiffer L. CXCL13 in idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Respir Res 2016;17:21
- Otte A, Yang Y, von der Ohe J, Melzer C, Hillemanns P, Feuerhake F, Hass R. SSCOHT tumors acquire chemoresistance and protection by interacting mesenchymal stroma/stem cells within the tumor microenvironment. Int J Oncol 2016;49(6):2453-2463
- Petrakakis I, Pirayesh A, Krauss JK, Raab P, Hartmann C, Nakamura M. The sellar and suprasellar region: A „hideaway“ of rare lesions. Clinical aspects, imaging findings, surgical outcome and comparative analysis. Clin Neurol Neurosurg 2016;149:154-165
- Pils MC, Dreckmann K, Jansson K, Glage S, Held N, Sommer W, Länger F, Avsar M, Warnecke G, Bleich A. Mortality Due to Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus in Immunocompromised Gottingen Minipigs (Sus scrofa domestica) Comp Med 2016;66(5):392-398
- Poehnert D, Grethe L, Maegel L, Jonigk D, Lippmann T, Kaltenborn A, Schrem H, Klempnauer J, Winny M. Evaluation of the Effectiveness of Peritoneal Adhesion Prevention Devices in a Rat Model. Int J Med Sci 2016;13(7):524-532
- Rafikova O, Rafikov R, Kangath A, Qu N, Aggarwal S, Sharma S, Desai J, Fields T, Ludewig B, Yuan JX, Jonigk D, Black SM. Redox regulation of epidermal growth factor receptor signaling during the development of pulmonary hypertension. Free Radic Biol Med 2016;95:96-111
- Riehle M, Büscher AK, Gohlke BO, Kassmann M, Kolatsi-Joannou M, Bräsen JH, Nagel M, Becker JU, Winyard P, Hoyer PF, Preissner R, Krautwurst D, Gollasch M, Weber S, Harteneck C. TRPC6 G757D Loss-of-Function Mutation Associates with FSGS J Am Soc Nephrol 2016;27(9):2771-2783
- Röhrich M, Koelsche C, Schrimpf D, Capper D, Sahn F, Kratz A, Reuss J, Hovestadt V, Jones DT, Bewerunge-Hudler M, Becker A, Weis J, Mawrin C, Mittelbronn M, Perry A, Mautner VF, Mechttersheimer G, Hartmann C, Okuducu AF, Arp M, Seiz-Rosenhagen M, Hänggi D, Heim S, Paulus W, Schittenhelm J, Ahmadi R, Herold-Mende C, Unterberg A, Pfister SM, von Deimling A, Reuss DE. Methylation-based classification of benign and malignant peripheral nerve sheath tumors Acta Neuropathol 2016;131(6):877-887
- Rüschoff J, Lebeau A, Kreipe H, Sinn P, Gerharz CD, Koch W, Morris S, Ammann J, Untch M, Nicht-interventionelle Untersuchung (NIU) HER2 Study Group. Assessing HER2 testing quality in breast cancer: variables that influence HER2 positivity rate from a large, multicenter, observational study in Germany Mod Pathol 2017;30(2):217-226
- Salari A, Thomay K, Himmler K, Vajen B, Schienke A, Hagedorn M, Ebersold J, Kreipe HH, Krüger A, Schambach A, Schlegelberger B, Göhring G. Establishing a murine xenograft-model for long-term analysis of factors inducing chromosomal instability in myelodysplastic syndrome: Pitfalls and successes Cancer Genet 2016;209(6):258-266
- Schieck M, Schouten JP, Michel S, Suttner K, Toncheva AA, Gaertner VD, Illig T, Lipinski S, Franke A, Klintschar M, Kalayci O, Sahiner UM, Birben E, Melen E, Pershagen G, Freidin MB, Ogorodova LM, Granell R, Henderson J, Brunekreef B, Smit HA, Vogelberg C, von Berg A, Bufe A, Heinzmann A, Laub O, Rietschel E, Simma B, Genuneit J, Jonigk D, Postma DS, Koppelman GH, Vonk JM, Timens W, Boezen HM, Kabesch M. Doublesex and mab-3 related transcription factor 1 (DMRT1) is a sex-specific genetic determinant of childhood-onset asthma and is expressed in testis and macrophages. J Allergy Clin Immunol 2016;138(2):421-431
- Schiffgens S, Wilkens L, Brandes AA, Meier T, Franceschi E, Ermani M, Hartmann C, Sandalcioglu IE, Dumitru CA. Sex-specific clinicopathological significance of novel (Frizzled-7) and established (MGMT, IDH1) biomarkers in glioblastoma Oncotarget 2016;7(34):55169-55180

- Schlenk RF, Stegelmann F, Reiter A, Jost E, Gattermann N, Hebart H, Waller C, Hochhaus A, Platzbecker U, Schafhausen P, Blau IW, Verbeek W, Heidel FH, Werner M, Kreipe H, Teleanu V, Benner A, Döhner H, Griebhammer M, Döhner K. Pomalidomide in myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis Leukemia 2016:DOI: 10.1038/leu.2016.299
- Schliesser MG, Claus R, Hielscher T, Grimm C, Weichenhan D, Blaes J, Wiestler B, Hau P, Schramm J, Sahn F, Weiss EK, Weiler M, Baer C, Schmidt-Graf F, Schackert G, Westphal M, Hertenstein A, Roth P, Galldiks N, Hartmann C, Pietsch T, Felsberg J, Reifemberger G, Sabel MC, Winkler F, von Deimling A, Meisner C, Vajkoczy P, Platten M, Weller M, Plass C, Wick W. Prognostic relevance of miRNA-155 methylation in anaplastic glioma Oncotarget 2016;7(50):82028-82045
- Schmidt H, Michel C, Braubach P, Fauler M, Neubauer D, Thompson KE, Frick M, Mizaikoff B, Dietl P, Wittekindt OH. Water Permeability Adjusts Resorption in Lung Epithelia to Increased Apical Surface Liquid Volumes Am J Respir Cell Mol Biol 2017;56(3):372-382
- Schmidt JJ, Ramazan L, Bockemeyer C, Günter HH, Martens-Lobenhoffer J, Ganzenmüller T, Bode-Böger SM, Kielstein JT. Acute interstitial nephritis due to flecainide therapy in the 38(th) week of pregnancy. BMC Nephrol 2016;17:28
- Schneider RK, Schenone M, Ferreira MV, Kramann R, Joyce CE, Hartigan C, Beier F, Brümmendorf TH, Germing U, Platzbecker U, Büsche G, Knüchel R, Chen MC, Waters CS, Chen E, Chu LP, Novina CD, Lindsley RC, Carr SA, Ebert BL. Rps14 haploinsufficiency causes a block in erythroid differentiation mediated by S100A8 and S100A9. Nat Med 2016;22(3):288-297
- Schrem H, Focken M, Gunson B, Reichert B, Mirza D, Kreipe HH, Neil D, Kaltenborn A, Goldis A, Krauth C, Roberts K, Becker T, Klempnauer J, Neuberger J. The new liver allocation score for transplantation is validated and improved transplant survival benefit in Germany but not in the United Kingdom Liver Transpl 2016;22(6):743-756
- Siemeni T, Knöfel AK, Madrahimov N, Sommer W, Avsar M, Salman J, Ius F, Frank N, Büchler G, Jonigk D, Jansson K, Maus U, Tudorache I, Falk CS, Haverich A, Warnecke G. In Vivo Development of Transplant Arteriosclerosis in Humanized Mice Reflects Alloantigen Recognition and Peripheral Treg Phenotype of Lung Transplant Recipients. Am J Transplant 2016;16(11):3150-3162
- Stefanits H, Bienkowski M, Galanski M, Mitulovic G, Ströbel T, Gelpi E, Ribalta T, Broholm H, Hartmann C, Kros JM, Preusser M, Hainfellner JA. KINFix--A formalin-free non-commercial fixative optimized for histological, immunohistochemical and molecular analyses of neurosurgical tissue specimens Clin Neuropathol 2016;35(1):3-12
- Suhling H, Gottlieb J, Bara C, Taubert R, Jäckel E, Schiffer M, Bräsen JH. Chronische Abstoßung: Unterschiede und Ähnlichkeiten bei verschiedenen soliden Organtransplantationen. Internist (Berl) 2016;57(1):25-37
- Weissinger EM, Human C, Metzger J, Hambach L, Wolf D, Greinix HT, Dickinson AM, Mullen W, Jonigk D, Kuzmina Z, Kreipe H, Schweier P, Böhm O, Türüchanow I, Ihlenburg-Schwarz D, Raad J, Durban A, Schiemann M, Könecke C, Diedrich H, Holler E, Beutel G, Krauter J, Ganser A, Stadler M. The proteome pattern cGvHD-MS14 allows early and accurate prediction of chronic GvHD after allogeneic stem cell transplantation Leukemia 2017;31(3):654-662
- Wick W, Roth P, Hartmann C, Hau P, Nakamura M, Stockhammer F, Sabel MC, Wick A, Koeppen S, Ketter R, Vajkoczy P, Eyupoglu I, Kalff R, Pietsch T, Happold C, Galldiks N, Schmidt-Graf F, Bamberg M, Reifemberger G, Platten M, von Deimling A, Meisner C, Wiestler B, Weller M, Neurooncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide Neuro Oncol 2016;18(11):1529-1537
- Wimmer K, Beilken A, Nustede R, Ripperger T, Lamotte B, Ure B, Steinmann D, Reineke-Plaass T, Lehmann U, Zschocke J, Valle L, Fauth C, Kratz CP. A novel germline POLE mutation causes an early onset cancer prone syndrome mimicking constitutional mismatch repair deficiency. Fam Cancer 2017;16(1):67-71
- Winy M, Grethe L, Maegel L, Jonigk D, Lippmann T, Klempnauer J, Poehnert D. Impairment of the Peritoneal Surface as a Decisive Factor for Intestinal Adhesions in Intraperitoneal Onlay Mesh Surgery - Introducing a New Rat Model. Int J Med Sci 2016;13(2):108-112
- Winy M, Maegel L, Grethe L, Lippmann T, Jonigk D, Schrem H, Kaltenborn A, Klempnauer J, Poehnert D. Adhesion Prevention Efficacy of Composite Meshes Parietex(R), Proceed(R) and 4DryField(R) PH Covered Polypropylene Meshes in an IPOM Rat Model Int J Med Sci 2016;13(12):936-941
- Winy M, Maegel L, Grethe LV, Jonigk D, Borchert P, Kaltenborn A, Schrem H, Klempnauer J, Poehnert D. Treatment of de-peritonealized intestine with 4DryField(R) PH prevents adhesions between non-resorbable intra-peritoneal hernia mesh and bowel. Am J Transl Res 2016;8(12):5706-5714
- Zhang R, Bures M, Höffler K, Jonigk D, Haverich A, Krueger M. In Vitro Comparison of Two Widely Used Surgical Sealants for Treating Alveolar Air Leak. Thorac Cardiovasc Surg 2016:DOI: 10.1055/s-0036-1597906
- Zhang R, Mägel L, Jonigk D, Länger F, Lippmann T, Zardo P, Pözl F. Biosynthetic Nanostructured Cellulose Patch for Chest Wall Reconstruction: Five-Month Follow-up in a Porcine Model. J Invest Surg 2016:DOI: 10.1080/08941939.2016.1244310

Übersichtsarbeiten

- Christgen M, Länger F, Kreipe H. Histologisches Grading beim Mammakarzinom. Pathologie 2016;37(4):328-336
- Christgen M, Steinemann D, Kühnle E, Länger F, Gluz O, Harbeck N, Kreipe H. Lobular breast cancer: Clinical, molecular and morphological characteristics. Pathol Res Pract 2016;212(7):583-597
- Feist H, von Kaisenberg C, Hussein K. Pathologisch-anatomische und klinische Aspekte der Plazenta bei Frühgeburt. Pathologie 2016:DOI: 10.1007/s00292-016-0156-x

Kuehnel M, Maegel L, Vogel-Clausen J, Robertus JL, Jonigk D. Airway remodelling in the transplanted lung. *Cell Tissue Res* 2017;367(3):663-675

Müller A, Hussein K. Meta-analysis of teeth from European populations before and after the 18th century reveals a shift towards increased prevalence of caries and tooth loss. *Arch Oral Biol* 2017;73:7-15

Buchbeiträge, Monografien

Reifenberger G, Collins VP, Hartmann C, Hawkins C, Kros JM, Cairncross JG, Yokoo H, Yip S, Louis DN. Anaplastic Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted. In: Weltgesundheitsorganisation, Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, International Agency for Research on Cancer, Deutsches Krebsforschungszentrum [Hrsg.]: WHO classification of tumours of the central nervous system. Revis 4th. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2016. (World Health Organization classification of tumours). S. 70-73

Reifenberger G, Collins VP, Hartmann C, Hawkins C, Kros JM, Cairncross JG, Yokoo H, Yip S, Louis DN. Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted. In: Weltgesundheitsorganisation, Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, International Agency for Research on Cancer, Deutsches Krebsforschungszentrum [Hrsg.]: WHO classification of tumours of the central nervous system. Revis 4th. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2016. (World Health Organization classification of tumours). S. 60-68

Reifenberger G, Collins VP, Hartmann C, Hawkins C, Kros JM, Cairncross JG, Yokoo H, Yip S, Louis DN. Oligodendroglioma, NOS. In: Weltgesundheitsorganisation, Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, International Agency for Research on Cancer, Deutsches Krebsforschungszentrum [Hrsg.]: WHO classification of tumours of the central nervous system. Revis 4th. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2016. (World Health Organization classification of tumours). S. 69

Abstracts

2016 wurden 39 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bartels, Stephan (Dr. rer. nat.): Analyzing the mutational landscape and clonal evolution in myeloid neoplasms using next generation sequencing.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bräsen, J. (PD Dr.med.): Gutachter für Virchows Archiv, Der Internist.

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.

Christgen, Matthias (PD.Dr.med., MDPH): Gutachter Breast Cancer Res.

Feuerhake, F. (Prof. Dr.): Gutachter Förderorganisationen: BMBF, EC; Zeitschriften: Annals Hematology, Virchow's Archive, Oncotarget.

Hussein, K. (PD Dr.med.); Jonigk, D. (PD Dr.med.): Gutachter für The American Journal of Transplantation, Thorax, Transplant International, American Journal of Pathology, Pathology - Research and Practice, Cell Proliferation, European Respiratory Journal, Trends in Cardiovascular Medicine, Der Pathologe, Laboratory Investigation, Journal of Genital System & Disorders, PLOS one, Österreichische Nationalbank Frontiers in Medicine.

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. Editorial Board Annals of Haematology, Virchows Archive.

Kühnel, M. (Dr. rer.nat.): Gutachter für Frontiers in Medicine.

Lehmann-Mühlenhoff, U. (Prof. Dr.): Für Förderorganisationen: Sander Stiftung; Für Journals: Clin Can Res, Clin Epigenetics, Epigenomics, Hepatology, Int J Cancer, Oncotarget, Scientific Reports.

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; Gutachten für Zeitschriften: Acta medico-historica Adriatica, American Journal of Haematology, Bone marrow research, Expert review in hematology, Journal of Obstetrics and Gynaecology Research; Förderorganisationen: Health Research Council of New Zealand.

Hartmann, C. (Prof. Dr.): Autor für die WHO Klassifikation der Hirntumore 2016; Gutachter für Neuro-Oncology, Virchows Archive, HNO, Neuropathology and Applied Neurobiology, Neurosurgical Review.

Institut für Rechtsmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Michael Klitschar

Tel.: 0511/532-4570 • E-Mail: rechtsmedizin@mh-hannover.de • 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-Räucheremischungen 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

Polymorphismen in Genen mit Relevanz für die Immunregulation und ihre Rolle beim plötzlichen Säuglingstod (SIDS)

Der Plötzliche Säuglingstod (Sudden Infant Death Syndrome, SIDS), ist die häufigste Todesursache von Säuglingen nach der ersten Lebenswoche. Er ist definiert als der „plötzliche und unerwartete Tod eines Säuglings im Schlaf, der auch durch eine komplette Autopsie, klinische Anamnese, Begutachtung der Auffindesituation und kriminalistische Ermittlungen nicht zu erklären ist“. Das Risiko eines SIDS wird von zahlreichen unterschiedlichen Faktoren determiniert. Es handelt sich daher offensichtlich um ein multifaktorielles Syndrom. Gemäß einer Hypothese kommt es dabei zum katastrophalen Versagen des autonomen Nervensystems, insbesondere der Atmungsregulation und/oder der adäquaten

Arousal Reaktion bei Hypoxie. In Vorstudien hatten wir uns bereits mit einer möglichen genetischen Determinierung des Risikos, an SIDS zu versterben, über Polymorphismen in Genen mit Relevanz für das autonome Nervensystem beschäftigt.

Eine weitere alternative Theorie geht von Defizienzen in der Regulation der Immunantwort aus, da an SIDS gestorbene Kinder oftmals Infektionen wie z.B. einen Atemwegsinfekt oder eine Otitis media aufweisen. Außerdem hat man bei vielen Fällen Hinweise auf Virusinfektionen, z.B. schwach ausgeprägte Myokarditiden, gefunden. In einem systematischen Ansatz und in Zusammenarbeit mit der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der MHH (AG Molekulare Gynäkologie, Dr. T. Dörk-Bousset) wurden nun bei 267 SIDS Fällen und 303 Kontroll-Fällen insgesamt 40 Gene von Relevanz für die Regulation des Immunsystems untersucht (Tab.1). Die Untersuchungen erfolgten auf der Biomark EP1 Plattform (Fluidigm Corp., South San Francisco, CA, USA). Dabei konnten zunächst für mehrere Polymorphismen signifikante Zusammenhänge mit SIDS gefunden werden, unter anderem auch für Polymorphismen in den IL-10 und IL-6 Genen, für die bereits in Vorstudien ein Zusammenhang mit SIDS untersucht worden war. Weitere Assoziationen ließen sich nach Stratifikation nach Risikofaktoren für SIDS (z.B. Alter, Bauchlage, Jahreszeit) zeigen. Diese Assoziationen waren jedoch nach Bonferroni-Korrektur allesamt nicht mehr nachweisbar.

Diese Ergebnisse unterstreichen weiterhin die Annahme, dass die Bedeutung genetischer Faktoren bei zumindest den meisten Untergruppen des SIDS im Vergleich zu exogenen Faktoren eher gering sein dürfte - so wird z.B. für die Bauchlage eine Erhöhung des Risikos eines plötzlichen Säuglingstodes um ein Vielfaches berichtet.

Tiermodelle, die für die Etablierung einer evidenzbasierten Prophylaxe notwendig wären, fehlen weiterhin mit Ausnahme eines transgenen Mausmodells mit isolierter Überexpression von Serotonin 1a Autorezeptoren. Die zahlreichen anderen bislang gefundenen Auffälligkeiten legen jedoch den Verdacht nahe, dass dieses Modell nur einer Teilfacette des SIDS entspricht.

PATHOLOGIE, FORENSIK UND GENETIK

Gen	Marker	Additiv			Dominant			Rezessiv		
		Per-allele OR ^a	95% CI ^b	P _{trend} [*]	Carrier OR	95% CI	P ^{**}	HomOR ^c	95% CI	P ^{**}
Insgesamt										
<i>IL10</i> (-819)	rs1800871	0.663	(0.505; 0.871)	0.002	0.596	(0.426; 0.832)	0.002	0.580	(0.265; 1.270)	0.186
<i>IL10</i> (-592)	rs1800872	0.668	(0.510; 0.877)	0.002	0.601	(0.431; 0.839)	0.003	0.581	(0.266; 1.274)	0.186
<i>IL10</i> (-1082)	rs1800896	1.345	(1.011; 1.790)	0.040	1.445	(0.920; 2.269)	0.137	1.551	(0.946; 2.544)	0.105
<i>IL6</i>	rs1880243	1.201	(0.892; 1.618)	0.218	1.095	(0.775; 1.547)	0.659	3.841	(1.237; 11.927)	0.014
<i>MBL2</i>	rs930506	0.718	(0.485; 1.063)	0.099	0.838	(0.521; 1.348)	0.468	0.213	(0.066; 0.687)	0.006
männlich										
<i>MBL2</i>	rs930506	0.569	(0.337; 0.960)	0.046	0.646	(0.339; 1.231)	0.189	0.248	(0.071; 0.860)	0.028
<i>BPI</i>	rs4358188	1.346	(0.863; 2.101)	0.160	1.014	(0.491; 2.098)	1.000	2.946	(1.142; 7.601)	0.025
weiblich										
<i>IL10</i> (-819)	rs1800871	0.573	(0.366; 0.896)	0.012	0.502	(0.292; 0.863)	0.015	0.462	(0.122; 1.752)	0.368
<i>IL10</i> (-592)	rs1800872	0.568	(0.363; 0.889)	0.010	0.495	(0.288; 0.851)	0.011	0.465	(0.123; 1.766)	0.368
<i>ACE</i>	rs4968779	0.758	(0.520; 1.105)	0.129	0.948	(0.532; 1.688)	0.883	0.374	(0.168; 0.831)	0.013
Frühling										
<i>IL10</i> (-1082)	rs1800896	1.263	(0.807; 1.979)	0.316	0.923	(0.471; 1.810)	0.863	2.086	(1.021; 4.260)	0.047
Sommer										
<i>IL10</i> (-819)	rs1800871	0.505	(0.299; 0.853)	0.007	0.449	(0.245; 0.822)	0.009	0.271	(0.036; 2.065)	0.336
<i>IL10</i> (-592)	rs1800872	0.503	(0.298; 0.850)	0.006	0.446	(0.244; 0.817)	0.009	0.272	(0.036; 2.072)	0.336
<i>ACE</i>	rs4267385	1.525	(1.011; 2.299)	0.041	1.785	(0.900; 3.539)	0.113	1.764	(0.894; 3.482)	0.122
<i>TLR4</i>	rs4986791	2.179	(0.987; 4.811)	0.041	2.353	(1.017; 5.442)	0.050	n.a. ^d	n.a. ^d	n.a. ^d
Herbst										
<i>IL10</i> (-1082)	rs1800896	1.427	(0.917; 2.219)	0.094	2.423	(1.072; 5.478)	0.034	1.147	(0.523; 2.517)	0.687
<i>IL6</i>	rs1880243	1.448	(0.920; 2.279)	0.101	1.281	(0.740; 2.216)	0.394	6.127	(1.599; 23.478)	0.011
Winter										
<i>IL10RA</i>	rs11216666	1.684	(1.064; 2.665)	0.027	1.764	(1.015; 3.065)	0.054	2.418	(0.706; 8.285)	0.237
<i>IL10</i> (-819)	rs1800871	0.588	(0.368; 0.942)	0.020	0.519	(0.298; 0.906)	0.021	0.473	(0.107; 2.082)	0.554
<i>IL10</i> (-592)	rs1800872	0.586	(0.366; 0.938)	0.019	0.516	(0.296; 0.900)	0.020	0.475	(0.108; 2.090)	0.553
<i>BPI</i>	rs4358188	0.853	(0.514; 1.416)	0.542	0.449	(0.212; 0.954)	0.045	1.673	(0.742; 3.772)	0.275
<i>BPI</i>	rs5743507	0.952	(0.527; 1.720)	0.876	0.691	(0.342; 1.394)	0.326	4.902	(1.193; 20.138)	0.036
Tod im 2.-4. Monat										
<i>IL6</i> (-174)	rs1800795	1.546	(1.093; 2.187)	0.013	1.523	(0.913; 2.541)	0.130	2.238	(1.203; 4.164)	0.013
<i>IL10</i> (-819)	rs1800871	0.604	(0.397; 0.919)	0.014	0.527	(0.320; 0.869)	0.013	0.552	(0.159; 1.911)	0.434
<i>IL10</i> (-592)	rs1800872	0.625	(0.413; 0.947)	0.024	0.551	(0.335; 0.906)	0.019	0.554	(0.160; 1.918)	0.434
<i>IL10RA</i>	rs2229113	1.531	(0.958; 2.445)	0.074	2.043	(1.074; 3.888)	0.038	1.183	(0.370; 3.786)	0.770
<i>IL6</i>	rs1554606	1.517	(0.972; 2.366)	0.059	1.460	(0.750; 2.841)	0.322	2.360	(1.029; 5.413)	0.048
<i>IL10RA</i>	rs2256111	1.420	(1.006; 2.005)	0.059	1.392	(0.779; 2.486)	0.325	1.750	(1.036; 2.956)	0.047
Bauchlage										
<i>IL6</i> (-174)	rs1800795	1.806	(1.203; 2.712)	0.004	1.804	(0.967; 3.364)	0.074	2.801	(1.407; 5.576)	0.005
<i>IL10RA</i>	rs2256111	1.518	(1.006; 2.291)	0.044	2.603	(1.132; 5.986)	0.019	1.362	(0.717; 2.585)	0.391
<i>IL6</i>	rs1554606	1.729	(0.996; 3.002)	0.049	1.406	(0.612; 3.229)	0.539	3.445	(1.345; 8.820)	0.013
<i>IL10RA</i>	rs2229113	1.702	(0.960; 3.019)	0.056	2.467	(1.078; 5.649)	0.047	1.325	(0.331; 5.306)	0.711
<i>CD14</i> (-260)	rs2569190	0.814	(0.466; 1.422)	0.464	1.299	(0.550; 3.066)	0.672	0.235	(0.053; 1.049)	0.043

Abb. 1: Ergebnisse der Assoziationsstudie in the Hannover SIDS Fall-Kontroll Studie unter Annahme eines additiven, dominanten oder rezessiven Modells. Zahl der Fälle = 267; Zahl der Kontrollen = 303. a OR, Odds ratio; b 95% CI; 95% Confidence interval; c Hom OR, homozygote odds ratio; d n.a., nicht anwendbar; * P_{trend}, Armitage p-value; ** P; Fisher's Exact p-value.

38 Kandidat-Single Nukleotid Polymorphismen (SNPs) in Genen im Zusammenhang mit der Atmungsregulation in der medulla oblongata. ACh, Acetylcholin; 5-HT, 5-Hydroxytryptamin (Serotonin); NA, Noradrenalin; ATP, Adenosin triphosphate; ADP, Adenosin diphosphate; TRH, Thyrotropin releasing hormone; DA, Dopamin; SST, Somatostatin; GABA, Gamma-aminobuttersäure; (+), exzitatorischer Effekt, (-), inhibitorischer Effekt auf die Atmung.

■ Projektleitung: Klintschar, Michael (Prof. Dr. med. univ.), Rothämel, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, MHH

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Kinderschutzambulanz an der MHH

■ Projektleitung: Debertin, Anette Solveig (Prof. Dr. med. MBA), Todt, Melanie (Dr. med.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung

Netzwerk ProBeweis

■ Projektleitung: Germerott, Tanja (PD Dr. med. MBA) Debertin, Anette Solveig (Prof. Dr. med. MBA) Klintschar, 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.), 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

Dziadosz M. Influence of sodium addition on taurine adduct formation generated in acetic acid/acetate salt buffer applied in LC-MS/MS analysis. *J Iran Chem Soc* 2016;13(7):1283-1287

Dziadosz M. Isomer detection on the basis of analyte adduct formation with the components of the mobile phase and tandem mass spectrometry. *Arabian Journal of Chemistry*; DOI: 10.1016/j.arabjc.2016.06.005

Dziadosz M, Klintschar M, Teske J. Simple protein precipitation-based analysis of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and its metabolites in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Forensic Toxicology* 2017;35(1):190-194

Ettinger M, Werner-Lebeda T, Calliess T, Omar M, Becher C, Ezechieli M, Klintschar M, Petri M. Femoral interference screw fixation of hamstring and quadriceps tendons for ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016; DOI: 10.1007/s00167-016-4001-9

Fard D, Lärer K, Rothämel T, Schürmann P, Arnold M, Cohen M, Vennemann M, Pfeiffer H, Bajanowski T, Pfeuffer A, Dörk T, Klintschar M. Candidate gene variants of the immune system and sudden infant death syndrome. *Int J Legal Med* 2016;130(4):1025-1033

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

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* 2016;31(7):1088-1099

Omar M, Dratzidis A, Klintschar M, Kwisda S, Krettek C, Ettinger M. Are porcine flexor digitorum profundus tendons suitable graft substitutes for human hamstring tendons in biomechanical in vitro-studies? *Arch Orthop Trauma Surg* 2016;136(5):681-686

Schieck M, Schouten JP, Michel S, Suttner K, Toncheva AA, Gaertner VD, Illig T, Lipinski S, Franke A, Klintschar M, Kalayci O, Sahiner UM, Birben E, Melen E, Pershagen G, Freidin MB, Ogorodova LM, Granell R, Henderson J, Brunekreef B, Smit HA, Vogelberg C, von Berg A, Bufe A, Heinzmann A, Laub O, Rietschel E, Simma

B, Genuneit J, Jonigk D, Postma DS, Koppelman GH, Vonk JM, Timens W, Boezen HM, Kabesch M. Doublesex and mab-3 related transcription factor 1 (DMRT1) is a sex-specific genetic determinant of childhood-onset asthma and is expressed in testis and macrophages. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(2):421-431

Todt M, Awe M, Roesler B, Germerott T, Debertin AS, Fieguth A. Häusliche Gewalt. *Rechtsmedizin* 2016;26(6):499-506

Abstracts

2016 wurden 8 Abstracts publiziert.

Wissenschaftspreise

Modul Rechtsmedizin, Lehrverantwortlicher: Klintschar, Michael (Prof. Dr. med. univ.): Lehrpreis der Studierendenschaft.

Debertin, Anette Solveig (Prof. Dr. med. MBA): Lehrpreis der Studierendenschaft.

Debertin, Anette Solveig (Prof. Dr. med. MBA): Lehrpreis Medizin (5. Studienjahr, 3. Platz).

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. MBA): 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 Promotionsausschusses (Nr. 4.1.2) (01.-09.2015-31.08.2017).

Rothämel, Thomas (Dr. med.): Mitglied der Spurenkommission der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin.

Todt, Melanie (Dr. med.): Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft Kinderschutz in der Medizin (DG KiM) Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft "Klinische Rechtsmedizin" Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie.

Germerott, Tanja (PD Dr. med. MBA): Vorstandsmitglied Berufsverband Deutscher Rechtsmediziner Mitglied AG Forensische Bildgebung DGRM.

Hagemeier, Lars (Dr. med.): Mitglied der Arbeitsgemeinschaft für forensische Altersdiagnostik.

Institut für Pharmako- und Toxikogenomikforschung

■ Direktor: Prof. Dr. Jürgen Borlak

Tel.: 0511/532-7250 • E-Mail: borlak.juergen@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/208.html

- Keywords: Pharmakologie, Toxikologie, Genomik, Proteomik, Pharmakogenetik, Lebezell-Bildgebung, 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 von Adenokarzinomen der Lunge mittels genomischer Plattformtechnologien untersucht und durch funktionelle Untersuchungen komplementiert. Darüber hinaus befasst sich die Arbeitsgruppe mit der umfassenden Aufklärung unerwünschter Nebenwirkungen von Arzneimitteln und hat langjährige Erfahrung in der Findung genetischer Polymorphien, wie sie insbesondere für die praktische Arzneimitteltherapie und die Charakterisierung experimenteller Arzneistoffe von Bedeutung sind. Für die Identifizierung von Biomarkern zur Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit von Medikamenten werden differentiell exprimierte Proteine gesucht und für ihren Nutzen in der Diagnostik und dem therapeutischen Monitoring evaluiert. Hierzu werden zahlreiche Proteomkartierungen mittels 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

Ketoconazol-induzierte Leberschäden - Bedeutung für die medikamentöse Langzeittherapie des Cushing-Syndroms

Der Morbus Cushing ist eine seltene Erkrankung. Schätzungen zufolge liegt die Anzahl neu auftretender Fälle bei etwa 0,2-5 und die Prävalenz bei ca. 39-79 je einer Million Menschen (Gasser & Meier, 2016).

Die Erkrankung ist mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko (ca. 5-fach) verbunden. Häufige Todesursachen sind kardiovaskuläre (Hypertonie) und thromboembolische Erkrankungen sowie ein Diabetes mellitus. Bedingt durch eine Überproduktion adrenaler Androgene kommt es bei betroffenen Frauen zu einem Hirsutismus.

Meist sind Hypophysenadenome Ursache des Cushing-Syndroms. Es kommt zur verstärkten Bildung des Hormons ACTH (adrenocorticotropes Hormon), wodurch in der Nebenniere vermehrt Kortisol gebildet wird. Diverse Untersuchungen zufolge liegt der Anteil der ACTH-abhängigen „Cushing-Erkrankung“ bei etwa 75%; davon werden ca. 10% durch ektope ACTH produzierende Tumore verursacht. Darüber hinaus sind Nebennieren-Adenome und Karzinome eine häufige Ursache des Cushing-Syndroms.

Charakteristische Merkmale der Erkrankung sind Adipositas, Muskelschwäche und -atrophie, Vollmondgesicht (Gesichtsplethora), Büffelnacken, Ekchymosen, Striae rubrae (>1cm rötlich verfärbte Dehnungstreifen an der Bauchwand), erhöhte Infektanfälligkeit und Wundheilungsstörungen sowie arterielle Hypertonie und T2DM.

Die gesicherte Diagnose eines Cushing-Syndroms basiert auf einer detaillierten Anamnese, Labormessungen und einer anatomischen Lokalisation der Tumore anhand bildgebender Verfahren. Jedoch können erhöhte Kortisol-Werte unterschiedliche Ursachen haben, und der diagnostische Dexamethason-Hemmtest kann zu falsch positiven und

negativen Testergebnissen führen.

Das Ziel einer Therapie ist die Entfernung der ACTH produzierenden Tumore durch bspw. eine transspheoidale Resektion des Hypophysenadenoms. Nicht immer führt aber dieser neurochirurgische Eingriff zur Heilung, weshalb zusätzlich mittels ionisierender Strahlen (Radiochirurgie, Gamma Knife-System) therapiert wird. Bei Nichtansprechen auf eine chirurgische bzw. medikamentöse Therapie kann durch eine bilaterale Adrenalectomie der Kortisol-Spiegel dramatisch gesenkt werden; es wird die körpereigene Synthese des Kortisol verhindert. Infolge wird eine lebenslange, jedoch steuerbare Hormonersatztherapie notwendig.

Hinsichtlich einer medikamentösen Therapie stehen Steroidgenese-Inhibitoren, Glukokortikoid-Rezeptorblocker sowie Somatostatin-Analogen zur Verfügung. Metyrapon hemmt die 11- β -Hydroxylase während Mitotan zur Behandlung von Nebennierenkarzinomen eingesetzt wird. Ein hochpotenter Hemmer der Steroidbiosynthese ist Etomidat; jedoch muss das Medikament i.v. verabreicht werden. Ketoconazol hemmt ebenfalls die 11- β -Hydroxylase, ein Schlüsselenzym in der Kortisolbiosynthese.

Anfang der 80er Jahre wurde Ketoconazol als das erste Breitband-Antimykotikum zugelassen, jedoch durch die Entwicklung der stärker wirksamen und besser verträglichen Antimykotika Fluconazol und Itraconazol ersetzt. Die Europäische Zulassungsbehörde hat aufgrund der erwiesenen Hepatotoxizität von Ketoconazol dessen orale Anwendung seit 2013 untersagt. Hingegen wurde die orale Anwendung (600-1200 mg/Tag) als zusätzliche Behandlungsoption bei Cushing-Syndrom durch die europäische und amerikanische Arzneimittelbehörde genehmigt.

Aufgrund seiner molekularen Eigenschaften besitzt Ketoconazol zwei Stereozentren; es ist ein chirales Molekül mit vier Stereoisomeren und wird als Gemisch, d.h. einem Razemat der Enantiomere (2S,4R) und (2R,4S), eingesetzt. Detaillierte Untersuchungen belegen, dass sich die Enantiomere in ihren pharmakologischen Eigenschaften unterscheiden. So ist das 2S, 4R Enantiomer wesentlich potenter in der Hemmung von Schlüsselenzymen der Kortisol- (u.a. 11- β -Hydroxylase) und der Cholesterolbiosynthese (CYP51A1, Lanosterol 14 α -Demethylase).

Die molekularen Ursachen der Ketoconazol-induzierten Hepatotoxizität sind nach wie vor unbekannt. Etwa 4%-20% der mit diesem Arzneistoff behandelten Patienten entwickeln Leberschäden. In seltenen Fällen kommt es zu schwerwiegenden Verläufen einschließlich eines akuten Leberversagens mit der Notwendigkeit einer Transplantation. Histologische Untersuchungen der Hepatitiden belegen eine Nekroinflammation, Brückennekrosen und gelegentlich

intrahepatische Cholestasen. In Tier- und Klinikstudien konnte für das 2S,4R Enantiomer eine verbesserte Senkung der Kortisolspiegel in Serum- und Urinproben gezeigt werden. Eine Dosisreduktion ist deshalb möglich, wodurch die Sicherheit der Arzneimitteltherapie verbessert werden kann.

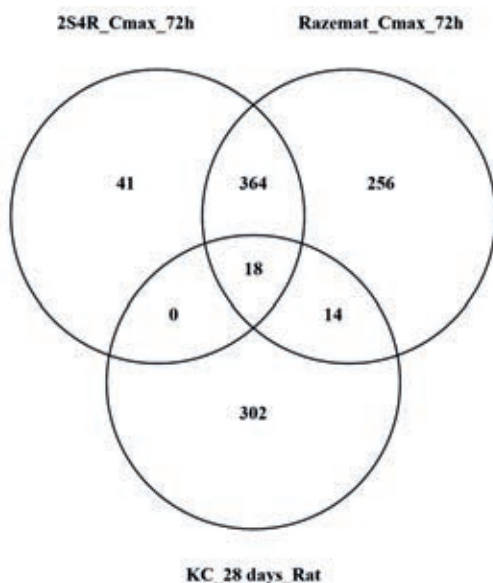


Abb. 2: Venn-Diagramm der differentiellen Genexpression nach Behandlung mit Ketoconazole und dessen Enantiomere 2S,4R. Gezeigt wird die Anzahl der gemeinsam und differenziell exprimierten Gene nach Behandlung von Ratten sowie Kulturen menschlicher Hepatozyten. KC_28 days_Rat = 28-tägige Ketoconazol-Behandlung von Ratten; Razemat_Cmax_72h = Behandlung von Hepatozyten mit einem razemischen 1:1 Gemisch der beiden Enantiomeren unter therapeutischem Cmax Spiegel für 72 Stunden; 2S4R-Cmax_72h = Behandlung von Hepatozyten unter therapeutischem Cmax Spiegel mit dem reinen Enantiomer für 72 Stunden.

In einem BMBF geförderten Projekt wurde die differenzielle Expression von Genen in der Leber nach einer 4-wöchigen Behandlung von Ratten mit Ketoconazol untersucht. Die histologischen und genomweiten Analysen liefern wichtige Erkenntnisse zu den molekularen Ursachen der Leberschädigung.

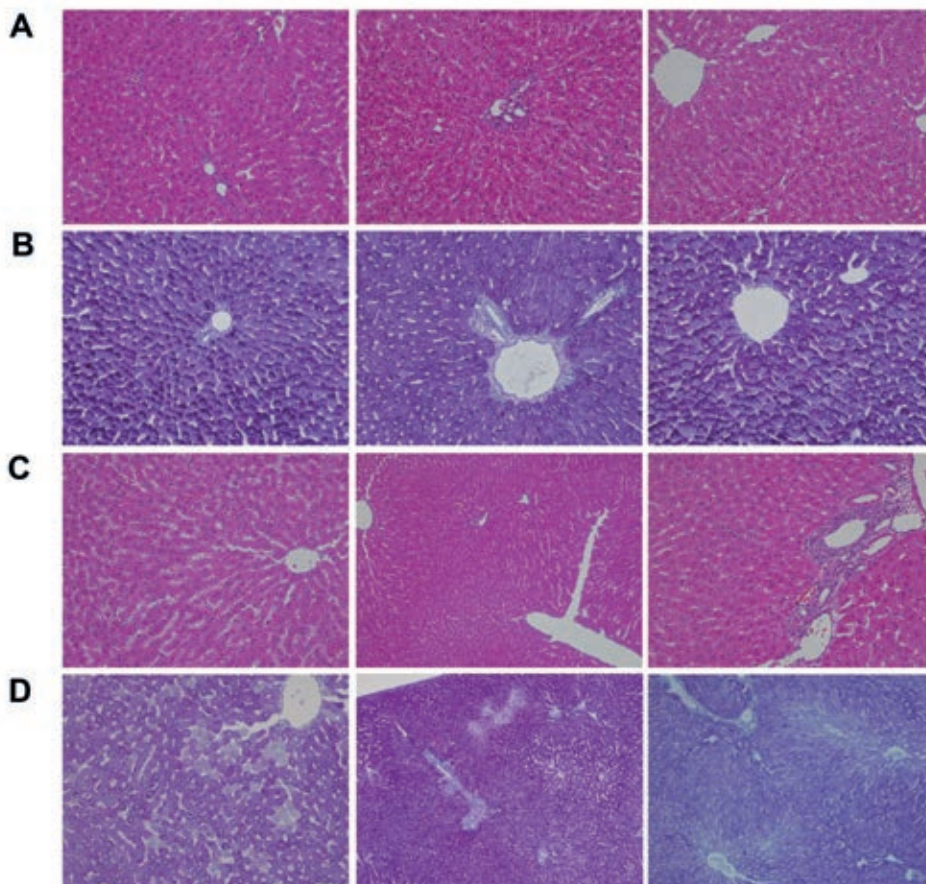


Abb. 1: Leberschädigungen von Ratten nach 28-tägiger Behandlung mit Ketoconazol. (A) HE (Hämatoxylin-Eosin)-Färbung: Beispiele von männlichen Vehikel-Kontrollen (20x). (B) PAS (Periodic-Acid-Schiff Reaktion)-Färbung: Glykogenbestand der Leber. Beispiele derselben männlichen Vehikel-Kontrollen (20x). (C) HE-Färbung: Beispiele von männlichen Tieren nach 28-tägiger Behandlung mit Ketoconazol (Dosis 40 mg/kg, 20x). Beobachtet werden u.a. zentrilobuläre Nekrosen, Aktivierung von Kupffer-Zellen, gelegentlich vakuolisierte und eosinophile Hepatozyten, Erweiterung der Sinusoide. (D) PAS-Färbung; von links nach rechts: Beispiele derselben männlichen Tiere nach 28-tägiger Behandlung mit Ketoconazol (Dosis 40 mg/kg, 20x bzw.10x). Es wird eine signifikante Glykogendepletion beobachtet.

In einem Folgeprojekt wurden Transkriptomanalysen an Kulturen von zuvor mit Ketoconazol und dem Enantiomer 2S,4R behandelten menschlichen Hepatozyten durchgeführt. Die Behandlung führt zu einer dosisabhängigen Hyperpolarisierung der äußeren mitochondrialen Membran und der Bildung von reaktivem Sauerstoff (ROS). Weiterführende Untersuchungen an isolierten Mitochondrien belegen eine arzneimittelinduzierte Hyperpolarisierung. Infolge kommt es zu einer reduzierten ATP Synthese; die Mitochondrienmembran wird für proapoptotische Proteine (u.a. Cytochrom C) durchlässig. Die Bildung von ROS und reaktiven Metaboliten des Ketoconazols führt zu einer Abnahme des zellulären Glutathiongehaltes (GSH). Dieser ist von zentraler Bedeutung in der zellulären Abwehr des oxidativen Stresses. Weitere

Belege einer mitochondrialen Toxizität ergeben sich aus der Hemmung der NADH abhängigen Succinatdehydrogenase sowie diverser Schlüsselenzyme des Harnstoffzyklus bzw. der Ammoniakentgiftung. So führt die Behandlung menschlicher Hepatozytenkulturen zu einer Repression der Glutamin-Synthetase, der Glutaminase und der Ornithin-Transcarbamoylase [Abbildung3] sowie zu einer Induktion der Enzyme N-Acetyl-Glutamat-Synthetase, Carbamoylphos-

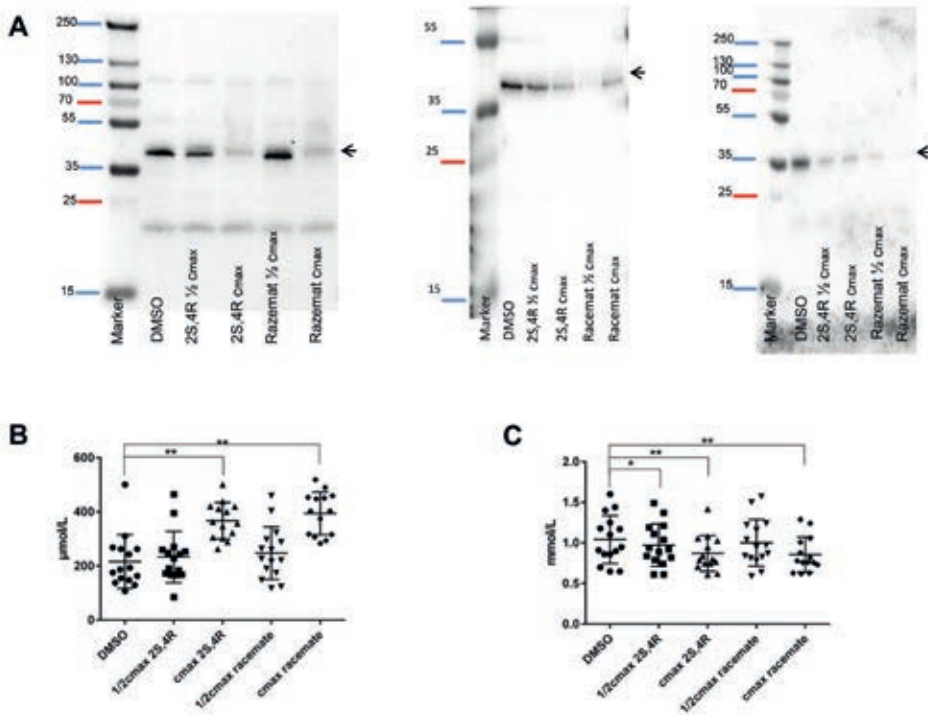


Abb. 3: Expression der Ornithin-Transcarbamylase und Bestimmung des Ammoniaks und des Harnstoffs nach Behandlung von Kulturen von primären humanen Hepatozyten (PHH) mit Ketoconazol und seinen Enantiomeren. (A) Western Blotting der Ornithin-Transcarbamylase (OTC). A.1 = 24h, A.2 = 24h und A.3 = 72h. (B) Ammoniak-Messung in PHH nach 72-stündiger Behandlung mit Ketoconazol. (C) Urea-Messung in PHH nach 72-stündiger Behandlung mit Ketoconazol.

phat-Synthetasen, Argininosuccinase und Arginase 1 wie anhand von Western Blotting-Experimenten belegt werden konnte. Jedoch konnte kein Unterschied in den Wirkungen der beiden Enantiomeren festgestellt werden. Anhand der Aktivität bestimmter Proteasen wurde die dosisabhängige Abnahme der Zellvitalität und Zunahme der Zytotoxizität ermittelt und durch Laborwertbestimmungen der Alanin- und Aspartat-Transaminasen, des Ammoniak und des Harnstoffs sowie der Lactatdehydrogenase komplementiert. Die Transkriptom-, qRT-PCR- und Western Blotting-Experimente sowie funktionelle Untersuchungen liefern wichtige Hinweise einer Ketoconazol-induzierten mitochondrialen Toxizität. Exemplarisch werden in Abbildung 4 Prozesse des Cholesterollowerstandes, der Gallensäure-Homöostase und des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren nach Ketoconazolbehandlung dargestellt [Abbildung4].

Die Enantiomere des Ketoconazol unterscheiden sich in ihrem pharmakokinetischen Verhalten; es wird eine enantioselektive Aufnahme und unterschiedliche hepatobiliäre Clearance der beiden Enantiomere vermutet. Um das hepatotoxische Potential der Enantiomere bewerten zu können, wird gemeinsam mit dem Institut für Experimentelle Medizin der Semmelweis Universität (Dr. Urbanics, Budapest, Ungarn) und dem Zentrum Angewandte Chemie der Universität Hannover (Prof. Berger, quantitative Bestimmung der Enantiomere) die hepatobiliäre Clearance der Enantiomere in Minipigs untersucht.

Die mechanistischen und tierexperimentellen Untersuchungen begleiten eine multizentrische klinische Studie in Patienten mit der Cushing-Erkrankung, welche von dem pharmazeutischen Unternehmen Strongbridge Biopharma (USA) beauftragt wurde. Die an der MHH durchgeführten Untersuchungen haben das Ziel, die Arzneimittelsicherheit des Ketoconazols zu erhöhen.

■ Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof.); Kooperationspartner: Urbanics, Rudolph (Dr.), Semmelweis University (Budapest, Ungarn); Berger, R.G. (Prof.), Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover; Förderung: Wirtschaft

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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; TEVA GmbH; Förderung: Investigator Initiated Study

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

Molekular-toxikologische Untersuchungen zur Kardiotoxizität eines experimentellen Antibiotikums zur Behandlung nosokomialer Infektionen

■ Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof.); Kooperationspartner: Galapagos SASU; Förderung: Wirtschaft

Molekular-toxikologische Untersuchungen zu der Sicherheit eines neuen Wirkstoffes für die Therapie des Cushing-Syndroms

■ Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof.); Kooperationspartner: Strongbridge Biopharma plc; Förderung: Wirtschaft

Reversion der hepatischen Steatose und primäres Transplantatversagen von Fettlebern

■ Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof.); Kooperationspartner: Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, MHH

Neue Serumbiomarker zur Bestimmung des Schweregrads der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) und des therapeutischen Monitorings

■ Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof.); Kooperationspartner: University of Nottingham (UK), Digestive Diseases Biomedical Research Unit sowie "Bambino Gesù" Children's Hospital Rome (Italy), Liver Research Unit

Rolle der Glycosylphosphatidylinositol-Ankerproteine (GPI-AP) und der GPI-spezifischen Phospholipase D (GPI-PLD) in der Pathogenese der Fettlebererkrankung und des hepatozellulären Karzinoms (HCC)

■ Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof.); Kooperationspartner: Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

Arzneimittel-induzierte Leberschäden durch off-target Aktivität therapeutischer Antikörper

■ Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof.); Förderung: Institut für Pathologie, MHH

Arzneimitteln Nebenwirkungen nach Schmerzmitteltherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR)

■ Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof.); Kooperationspartner: Klinik für Zahnmedizin, MHH

Originalpublikationen

Borlak J, Länger F, Spanel R, Schöndorfer G, Dittrich C. Immune-mediated liver injury of the cancer therapeutic antibody catumaxomab targeting EpCAM, CD3 and Fcγ receptors. *Oncotarget* 2016;7(19):28059-28074

Chen M, Borlak J, Tong W. A Model to predict severity of drug-induced liver injury in humans. *Hepatology* 2016;64(3):931-940

Ciribilli Y, Singh P, Inga A, Borlak J. c-Myc targeted regulators of cell metabolism in a transgenic mouse model of papillary lung adenocarcinoma. *Oncotarget* 2016;7(40):65514-65539

Lee EH, Oh JH, Selvaraj S, Park SM, Choi MS, Spanel R, Yoon S, Borlak J. Immunogenomics reveal molecular circuits of diclofenac induced liver injury in mice. *Oncotarget* 2016;7(12):14983-15017

Liu Z, Wang Y, Borlak J, Tong W. Mechanistically linked serum miRNAs distinguish between drug induced and fatty liver disease of different grades. *Sci Rep* 2016;6:23709

Ritorto MS, Rhode H, Vogel A, Borlak J. Regulation of glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins and GPI-phospholipase D in a c-Myc transgenic mouse model of hepatocellular carcinoma and human HCC. *Biol Chem* 2016;397(11):1147-1162

Sahini N, Borlak J. Genomics of human fatty liver disease reveal mechanistically linked lipid droplet-associated gene regulations in bland steatosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Transl Res* 2016;177:41-69

Zhang J, He K, Cai L, Chen YC, Yang Y, Shi Q, Woolf TF, Ge W, Guo L, Borlak J, Tong W. Inhibition of bile salt transport by drugs associated with liver injury in primary hepatocytes from human, monkey, dog, rat, and mouse. *Chem Biol Interact* 2016;255:45-54

Zwadlo C, Borlak J. Gene expression profiling of calcium-channel antagonists in the heart of hypertensive and normotensive rats reveals class specific effects. *Vascul Pharmacol* 2016;87:121-128

Abstracts

2016 wurden 3 Abstracts publiziert.

Stipendium

Selvaraj, Saravanakumar: Young Scientist Fellowship, SysBio 2016 - Advanced Lecture Course on Systems Biology in Innsbruck, Österreich.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Borlak, Jürgen (Prof.): Forschungskoooperation im Bereich der Arzneimittelsicherheit mit dem 'National Center for Toxicological Research' der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA; Mitglied im Gremium ESAC, dem Scientific Advisory Committee of the European Union Reference Laboratory for Alternative to Animal Testing (ECVAM); 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** (bis 30.11.2016)
- **Direktor: Prof. Dr. Dirk Stichtenoth** (ab 01.12.2016)

Tel.: 0511/532-2820 • E-Mail: stichtenoth.dirk@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/klinpharm.html

■ Keywords: Klinische Stoffwechselforschung, Arzneimittelsicherheit, autonomes Nervensystem

Forschungsprofil

Im Mittelpunkt der Forschungstätigkeit des Institutes stehen die klinische Stoffwechselforschung und die funktionelle Charakterisierung der kardiovaskulären Regulation beim Menschen. 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

EMPATROPHY - SGLT2 inhibition with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: Influences on left ventricular mass, function, and cardiac lipid content

Patienten mit Diabetes mellitus haben aus vielfachen Gründen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Sie werden von der European Society of Cardiology und anderen Fachgesellschaften in die höchste kardiovaskuläre Risikostufe eingeordnet (> 10% Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis innerhalb von 10 Jahren), selbst wenn andere bekannte Risikofaktoren (Hypertonie, Dyslipidämie, Rauchen und höheres Lebensalter) fehlen. Woran liegt das? Die Hyperglykämie und die bei Typ 2 Diabetikern regelhaft vorliegende Insulinresistenz führen zu einer Reihe von metabolischen Veränderungen in Endothelzellen und Kardiomyozyten, die zur gestörten vaskulären Regulation und damit verschlechterten kardialen Durchblutung, aber auch zum verstärkten Größenwachstum der Kardiomyozyten führen. Treten weitere Risikofaktoren wie Dyslipidämie und Hypertonie dazu, ist der Weg in Richtung KHK und Herzinsuffizienz gebahnt. Ein wichtiger Risikomarker auf diesem Weg ist die linksventrikuläre Hypertrophie, also die Vergrößerung der linksventrikulären Muskelmasse.

WIRKMECHANISMEN DER SGLT2-INHIBITOREN UND KLINISCHE ERFAHRUNG

SGLT2-Inhibitoren wie Empagliflozin und Dapagliflozin stellen ein neues Therapieprinzip für Patienten mit Typ Diabetes (und möglicherweise in Zukunft auch für Patienten mit Typ 1 Diabetes dar). Diese Arzneimittel hemmen in der Niere den Transport von Glukose und Natrium aus dem Primärharn zurück ins Blut. Die so verstärkte Glukoseausscheidung über den Urin geht einher mit einer Reduktion des Blutzuckers, mit einem Kalorienverlust und damit bei vielen Patienten einer moderaten Gewichtsreduktion von 2-3 kg, sowie einer verstärkten Wasserausscheidung, so dass auch der Blutdruck bei vielen Patienten etwas abnimmt. Alle diese Faktoren können dazu beitragen, die Größenzunahme des linken Ventrikels bei Patienten mit Typ 2 Diabetes zu bremsen und vielleicht auch wieder zu reduzieren. Unter anderem mit diesen Wirkungen könnte erklärt werden, warum die Therapie mit Empagliflozin in einer großen kardiovaskulären Endpunktstudie mit etwa 7000 Patienten sowohl die kardiovaskuläre Sterblichkeit verringerte, als auch insbesondere die Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz reduzierte. Vermutlich reichen diese Effekte allein nicht aus als Erklärung, und so wollen wir in einer mechanistischen Studie klären, was genau am Herz passiert, wenn Typ 2 Diabetiker mit Empagliflozin behandelt werden. Diese Studie wird von Boehringer Ingelheim als Investigator-

Initiated Trial mit der MHH als Sponsor finanziert.

DIE EMPATROPHY STUDIE

In der EMPATROPHY Studie arbeitet das Institut für Klinische Pharmakologie wissenschaftlich eng zusammen mit dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und der Klinik für Kardiologie und Angiologie der MHH. Organisation und Monitoring werden von der Hannover Clinical Trial Center GmbH als Sponsorvertreter durchgeführt; für die Biometrie ist das Institut für Biometrie der MHH verantwortlich; verantwortlich für die Pharmakovigilanz ist der Funktionsbereich (Pharmako-)Vigilanz in klinischen Prüfungen des Instituts für Klinische Pharmakologie der MHH. Die Untersuchungstermine finden in der MHH - CRC Core Facility statt. Die Patienten durchlaufen eine sechsmonatige Behandlung mit Metformin als Basistherapie und werden 1:1 zur Einnahme von Empagliflozin oder Glimepirid randomisiert, der Vergleich der beiden Medikamente erfolgt verblindet. Zu den Untersuchungsmethoden zählen neben Routineblutuntersuchungen: Echokardiographie, kardiales MRT, Körperzusammensetzungsmessung im BodPod®, 24-Stunden-Blutdruckmessung, Fettgewebebiopsie.

Speziell für diese Studie konnte für das kardiale MRT eine neue Untersuchungsmethode entwickelt werden, die es erlaubt, am schlagenden Herz den Fettgehalt der Kardiomyozyten im Septum zu messen. Dieser Messwert erlaubt Aussagen zum Stoffwechsel der Kardiomyozyten. In früheren Studien konnten wir zeigen, dass diätetische Gewichtsreduktion bei adipösen Menschen zu einer Verkleinerung der linksventrikulären Muskelmasse und einer Reduktion der myokardialen Fetteinlagerung führt. Ähnliche Effekte mit einer langfristig prognostisch günstigen Wirkung auf das kardiovaskuläre Risiko der Diabetespatienten erhoffen wir uns durch die Therapie mit Empagliflozin.

■ Projektleitung: Engeli, Stefan (Prof. Dr. med. Dipl.-Biol.), Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie; Bavendiek, Udo (PD Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie; Hannover Clinical Trial Center GmbH; Institut für Biometrie; Funktionsbereich (Pharmako-)Vigilanz in klinischen Prüfungen, Institut für Klinische Pharmakologie; MHH - CRC Core Facility; Förderung: Wirtschaft (Boehringer Ingelheim)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

EMPATROPHY - SGLT2 inhibition with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: Influences on left ventricular mass, function, and cardiac lipid content

■ Projektleitung: Engeli, Stefan (Prof. Dr. med. Dipl.-Biol.), Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie; Bavendiek, Udo (PD Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie; Hannover Clinical Trial Center GmbH; Institut für Biometrie; Funktionsbereich (Pharmako-)Vigilanz in klinischen Prüfungen, Institut für Klinische Pharmakologie; MHH - CRC Core Facility; Förderung: Wirtschaft (Boehringer Ingelheim)

HYPEX-Studie: „Einfluss von körperlichen Training unter vermindertem Sauerstoffgehalt auf die Insulinempfindlichkeit älterer Menschen. Eine randomisierte, kontrollierte Studie

■ Projektleitung: 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

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

Einfluss von Aliskiren auf den Gewebestoffwechsel und die lokale Angiotensin II-Produktion in Fettgewebe und Skelettmuskel bei adipösen Hypertonikern

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), Engeli, Stefan (Prof. Dr. med. Dipl.-Biol.); Kooperationspartner: Nussberger (Prof. Dr. med.) Lausanne, Danser (Prof. Dr. med.) Rotterdam; Förderung: Novartis Pharma

Evaluation einer Maßnahme zur Arzneimitteltherapiesicherheit bei ambulanten Patienten

■ Projektleitung: Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: KKH Kaufmännische Krankenkasse; Förderung: KKH Kaufmännische Krankenkasse

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

Originalpublikationen

Böhmer A, Pich A, Schmidt M, Haghikia A, Tsikas D. Evidence by chromatography and mass spectrometry that inorganic nitrite induces S-glutathionylation of hemoglobin in human red blood cells. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2016;1019:72-82

Calvier L, Legchenko E, Grimm L, Sallmon H, Hatch A, Plouffe BD, Schroeder C, Bauersachs J, Murthy SK, Hansmann G. Galectin-3 and aldosterone as potential tandem biomarkers in pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2016;102(5):390-396

Gabrielsen AM, Omland T, Brokner M, Fredheim JM, Jordan J, Lehmann S, Lund MB, Hjelmæsæth J, Hofsvø D. The effect of surgical and non-surgical weight loss on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and its relation to obstructive sleep apnea and pulmonary function. *BMC Res Notes* 2016;9(1):440

Haarmann H, Folle J, Nguyen XP, Herrmann P, Heusser K, Hasenfuss G, Andreas S, Raupach T. Impact of Non-Invasive Ventilation on Sympathetic Nerve Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung* 2017;195(1):69-75

Haarmann H, Folle J, Nguyen XP, Herrmann P, Heusser K, Hasenfuß

G, Andreas S, Raupach T. Sympathetic Activation is Associated with Exercise Limitation in COPD. *COPD* 2016;13(5):589-594

Haddad S, Wang Y, Galy B, Korf-Klingebiel M, Hirsch V, Baru AM, Rostami F, Reboll MR, Heineke J, Flögel U, Groos S, Renner A, Toischer K, Zimmermann F, Engeli S, Jordan J, Bauersachs J, Hentze MW, Wollert KC, Kempf T. Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure. *Eur Heart J* 2016;DOI: 10.1093/eurheartj/ehw333

Haufe S, Witt H, Engeli S, Kaminski J, Utz W, Fuhrmann JC, Rein D, Schulz-Menger J, Luft FC, Boschmann M, Jordan J. Branched-chain and aromatic amino acids, insulin resistance and liver specific ectopic fat storage in overweight to obese subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26(7):637-642

Heise T, Jordan J, Wanner C, Heer M, Macha S, Mattheus M, Lund SS, Woerle HJ, Broedl UC. Acute Pharmacodynamic Effects of Empagliflozin With and Without Diuretic Agents in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther* 2016;38(10):2248-2264.e5

Heise T, Jordan J, Wanner C, Heer M, Macha S, Mattheus M, Lund

SS, Woerle HJ, Broedl UC. Pharmacodynamic Effects of Single and Multiple Doses of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Ther* 2016;38(10):2265-2276

Heusser K, Tank J, Brinkmann J, Menne J, Kaufeld J, Linnenweber-Held S, Beige J, Wilhelm M, Diedrich A, Haller H, Jordan J. Acute Response to Unilateral Unipolar Electrical Carotid Sinus Stimulation in Patients With Resistant Arterial Hypertension. *Hypertension* 2016;67(3):585-591

Heusser K, Tank J, Brinkmann J, Schroeder C, May M, Grosshennig A, Wenzel D, Diedrich A, Sweep FC, Mehling H, Luft FC, Jordan J. Preserved Autonomic Cardiovascular Regulation With Cardiac Pacemaker Inhibition: A Crossover Trial Using High-Fidelity Cardiovascular Phenotyping. *J Am Heart Assoc* 2016;5(1):10.1161/JAHA.115.002674

Jordan J, Stinkens R, Jax T, Engeli S, Blaak EE, May M, Havekes B, Schindler C, Albrecht D, Pal P, Heise T, Goossens GH, Langenickel TH. Improved Insulin Sensitivity With Angiotensin Receptor Nephrylsin Inhibition in Individuals With Obesity and Hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2017;101(2):254-263

Kayacebi AA, Schauerte C, Kling K, Herbers J, Beckmann B, Engeli S, Jordan J, Zoerner AA, Tsikas D. Cross-validated stable-isotope dilution GC-MS and LC-MS/MS assays for monoacylglycerol lipase (MAGL) activity by measuring arachidonic acid released from the endocannabinoid 2-arachidonoyl glycerol. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2016;DOI: 10.1016/j.jchromb.2016.08.004

Tsikas D, Böhmer A, Gros G, Endeward V. Evidence of the chemical reaction of (18)O-labelled nitrite with CO₂ in aqueous buffer of neutral pH and the formation of (18)OCO by isotope ratio mass spectrometry. *Nitric Oxide* 2016;55-56:25-35

Tsikas D, Kayacebi AA, Hanff E, Mitschke A, Beckmann B, Tillmann HC, Gutzki FM, Müller M, Bernasconi C. GC-MS and GC-MS/MS measurement of ibuprofen in 10-µL aliquots of human plasma and mice serum using [alpha-methyl-²H₃]ibuprofen after ethyl acetate extraction and pentafluorobenzyl bromide derivatization: Discovery of a collision energy-dependent H/D isotope effect and pharmacokinetic application to inhaled ibuprofen-arginine in mice. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2017;1043:158-166

Tsikas D, Rothmann S, Schneider JY, Gutzki FM, Beckmann B, Frölich JC. Simultaneous GC-MS/MS measurement of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal in human plasma: Effects of long-term L-arginine administration. *Anal Biochem* 2016;DOI: 10.1016/j.ab.2016.08.009

Übersichtsarbeiten

Bolten WW, Krüger K, Reiter-Niesert S, Stichtenoth DO, Kommission Pharmakotherapie der DGRh. DGRh-Empfehlungen zur Implementierung aktueller Sicherheitsaspekte in die NSAR-Therapie muskuloskelettaler Schmerzen. *Z Rheumatol* 2016;75(1):103-116

Jordan J, Birkenfeld AL. Cardiometabolic crosstalk in obesity-associated arterial hypertension. *Rev Endocr Metab Disord* 2016;17(1):19-28

Jordan J, Toplak H, Grassi G, Yumuk V, Kotsis V, Engeli S, Cuspidi C, Nilsson PM, Finer N, Doehner W. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and heart failure. *J Hypertens* 2016;34(9):1678-1688

Abstracts

2016 wurden 24 Abstracts publiziert.

Promotionen

Ahrens, Jelka (Dr. med.): Einfluss der elektrischen Baroreflexstimulation auf die Insulinresistenz von Patienten mit therapieresistenter Hypertonie.

Laidig, Friederike (Dr. rer. biol. hum.): Evaluation einer Maßnahme zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei ambulanten Patienten.

Wissenschaftspreise

Laidig, Friederike (Dr. rer. biol. hum.): Promotionspreis der Dr. Werner Gehring-Stiftung für die Dissertation mit dem Thema "Evaluation einer Maßnahme zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei ambulanten Patienten".

Chobanyan-Jürgens, Kristine (Dr. med.): AAS-Lundbeck Travel Fellowship Award für das Poster „Cardiac pacemaker channel (HCN4) inhibition and atrial arrhythmogenesis following acute relief of cardiac sympathetic activation“, präsentiert auf der Tagung der American Autonomic Society November 2016 in San Diego, USA.

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; Hypertension; Metabolism; Diabetes, Obesity and Metabolism; European Journal of Clinical Endocrinology; International Journal of Obesity; Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism; Journal of Hypertension; American Journal of Hypertension; Vorsitzender 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

■ Keywords: Signal transduction, cyclic nucleotides, histamine H4-receptor, Lesch-Nyhan syndrome

Forschungsprofil

Der übergeordnete Forschungsschwerpunkt des Instituts für Pharmakologie im Jahr 2016 war wie im Jahr 2015 die molekulare und pathophysiologische Analyse von Signaltransduktionsvorgängen. Im Zentrum der Forschung stehen die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die zyklischen Nukleotide und das Lesch-Nyhan-Syndrom, eine seltene hereditäre Erkrankung. 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.

In diesem Forschungsbericht wird das Lesch-Nyhan-Syndrom ausführlicher dargestellt, weil es im Jahr 2016 wichtige Publikationen dazu gab. 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 Tsiavalariis (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).

Ein Höhepunkt in der Arbeit des Instituts für Pharmakologie war die Organisation und Durchführung des 4. internationalen Symposiums „Non-canonical cNMPs as signaling molecules“ im Oktober 2016. Auf dem Symposium wurden die Themenschwerpunkte der Struktur und Funktion von Nukleotidylzyklasen, neue cNMP-Funktionen, cNMP-Effektoren sowie cNMP-Inaktivierung von nationalen und internationalen Teilnehmern intensiv diskutiert.

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 Organisation und Durchführung von zwei Aufführungen des Weihnachtsoratoriums von Johann Sebastian Bach (BWV 248) mit dem MHH-Chor und dem MHH-Symphonieorchester beteiligt.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

HPRT-Defizienz und Lesch-Nyhan-Syndrom

Das X-chromosomal codierte Enzym Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HPRT) überträgt einen Phosphoribosyl-Rest auf Hypoxanthin oder Guanin und bildet dadurch Inosinmonophosphat (IMP) bzw. Guanosinmonophosphat (GMP) (Abb. 1). Dieser sog. „purine-salvage pathway“ dient der Regenerierung von Purinnukleotiden und verhindert deren Metabolisierung zu Harnsäure. In seltenen Fällen (Prävalenz ~1:380000) geht die Aktivität des HPRT-Gens durch eine Spontanmutation verloren. Dies führt beim Menschen zum Lesch-Nyhan-Syndrom (LNS), einer seltenen X-chromosomal-rezessiven Erkrankung, die praktisch ausschließlich das männliche Geschlecht betrifft. LNS ist zum einen durch Hyperurikämie und juvenile Gicht gekennzeichnet. Diese Symptomatik lässt sich direkt aus dem Mangel an HPRT-Aktivität herleiten und ist mit Xanthinoxidase-Inhibitoren (z.B. Allopurinol) therapierbar. Zum anderen aber geht LNS auch mit einem typischen (bislang weitgehend therapieresistenten) neuropsychiatrischen Krankheitsbild einher, das sich in Bewegungsstörungen und einem ausgeprägten Drang zu selbstverletzendem Verhalten bemerkbar

macht. Außerdem sind bei LNS-Patienten die Dopaminkonzentrationen im Gehirn signifikant erniedrigt. Die bisherigen Erkenntnisse reichen jedoch noch nicht für eine zufriedenstellende pathophysiologische Erklärung der LNS-assoziierten Verhaltensauffälligkeiten aus.

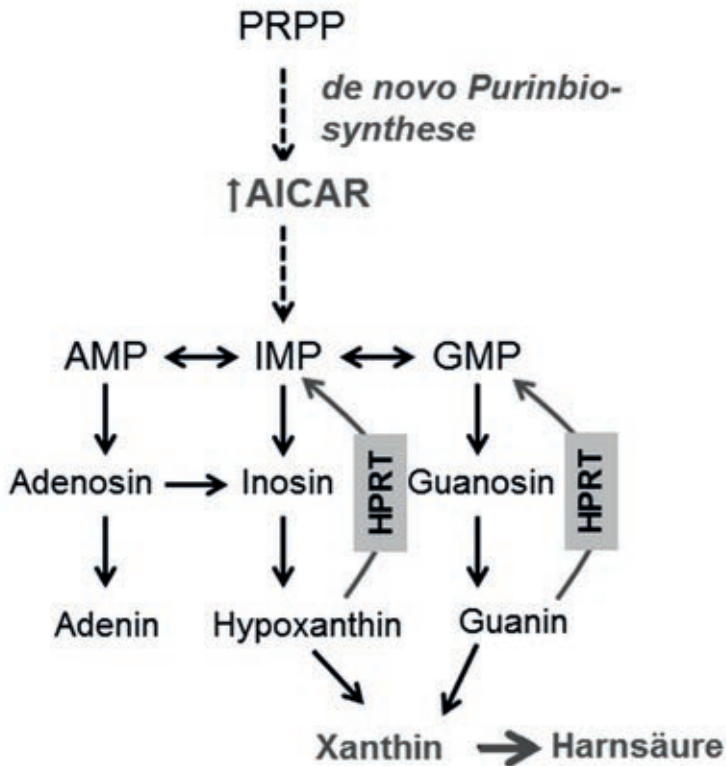


Abb. 1: Rolle der HPRT im Purinmetabolismus. Bei HPRT-Defizienz (Lesch-Nyhan-Syndrom, LNS) werden Purinkörper ungehindert zu Xanthin und weiter zu Harnsäure abgebaut.

HPRT-defiziente Mäuse als LNS Tiermodell

HPRT-defiziente (Hprt) Mäuse wurden 1987 unabhängig von zwei Arbeitsgruppen als Modell für LNS generiert. Hprt-Mäuse zeigen keine Hyperurikämie, da Mäuse im Gegensatz zum Menschen das Enzym Urikase produzieren, das die Harnsäure zum besser wasserlöslichen Allantoin abbaut. Das Auftreten von Hyperurikämie ist nicht zwingend für ein neurologisches LNS-Tiermodell erforderlich, da nach gegenwärtigem Kenntnisstand kein mechanistischer Zusammenhang zwischen Hyperurikämie und neurologischen Symptomen besteht.

Allerdings konnte eine initiale ausführliche Verhaltenscharakterisierung auch keinen neurologischen Phänotyp bei HPRT-defizienten Mäusen feststellen. Die Tiere zeigten weder eine erhöhte Neigung, sich selbst zu verletzen, noch Unterschiede in lokomotorischer Aktivität, Gleichgewichtssinn, Ängstlichkeit oder Lernfähigkeit. Das Fehlen eines Verhaltensphänotyps unter basalen Bedingungen wurde mehrfach unabhängig bestätigt.

Einige Arbeitsgruppen versuchten, selbstverletzendes Verhalten bei HPRT-defizienten Mäusen durch pharmakologische Maßnahmen zu induzieren. Basierend auf der Hypothese, dass Hprt-Mäuse den Mangel an HPRT-Aktivität durch verstärkte APRT (Adenin-Phosphoribosyltransferase)-Aktivität kompensieren, wurde der APRT-Inhibitor 9-Ethyladenin appliziert. Der durch diese Intervention angeblich ausgelöste selbstverletzende Phänotyp konnte jedoch von anderen Arbeitsgruppen nicht reproduziert werden. In einem weiteren Ansatz wurden Substanzen getestet, von denen bekannt

ist, dass sie selbstverletzendes Verhalten in Nagern induzieren können, z.B. Clonidin, Bay K 8644, GBR 12909, Methamphetamin, Pemolin oder Koffein. Auch mit dieser Strategie konnte kein Hprt-knockout-spezifisches selbstverletzendes Verhalten induziert werden. Der bislang letzte Versuch, ein Mausmodell für LNS zu etablieren, basierte schließlich auf der Hypothese, dass das HPRT-Paralog PRTFDC1 (phosphoribosyltransferase domain containing 1) beim Menschen krankheitsmodifizierend sein könnte. Dieses Gen ist beim Menschen aktiv, bei der Maus hingegen nur ein inaktives Pseudogen. Tatsächlich zeigten Hprt-Mäuse, die das aktive menschliche PRTFDC1-Gen exprimierten, signifikant verstärkte Aggression gegen einen fremden Eindringling und signifikant häufigeres Nägelbeißen. Allerdings führte dieses „Nägelbeißen“ zu keinerlei Verletzungen und kann deshalb kaum als „selbstverletzendes“ Verhalten interpretiert werden. Auch ist fraglich, inwieweit erhöhte Aggression gegenüber fremden Eindringlingen das Krankheitsbild von LNS-Patienten widerspiegelt, die ein eher zwanghaftes selbstverletzendes Verhalten aufweisen.

Der einzige Phänotyp, der bislang reproduzierbar für HPRT-defiziente Mäuse nachgewiesen wurde, besteht in einer signifikant erhöhten Empfindlichkeit gegenüber der aktivierenden Wirkung von Dopamin-freisetzenden Substanzen wie Amphetamin oder Methylphenidat. Interessanterweise konnte dieser Phänotyp jedoch nicht durch direkte Dopaminrezeptor-Agonisten wie z.B. Apomorphin imitiert werden, was nahelegt, dass bei HPRT-defizienten Mäusen die Dopaminrezeptor-Sensitivität nicht erhöht ist.

HPRT-defiziente Mäuse zeigen, ähnlich wie LNS-Patienten, eine erniedrigte Dopaminkonzentration in den Basalganglien, die jedoch nicht das gleiche Ausmaß erreicht wie bei menschlichem HPRT-Mangel. Auch andere Neurotransmitter-Systeme zeigten bei Hprt-Mäusen Veränderungen. So ist z.B. die Expression des Adenosin A1-Rezeptors und des Serotonin 5-HT_{2C}-Rezeptors in HPRT-defizienten Mäusen gesteigert. Der Puringehalt im Gehirn von Hprt-Mäusen ist unverändert, was wohl auf eine Kompensation durch eine 4- bis 5-fach erhöhte de novo Purinbiosynthese zurückzuführen ist.

Das HPRT/LNS-Forschungsprojekt am Institut für Pharmakologie - Aktueller Stand

Wie oben ausgeführt, zeigen Hprt-Mäuse trotz der Abwesenheit eines Verhaltensphänotyps qualitativ ähnliche neurochemische Veränderungen wie LNS-Patienten (v.a. erniedrigte Dopaminkonzentration im Gehirn). Deshalb werden HPRT-defiziente Mäuse im derzeit laufenden HPRT/LNS-Forschungsprojekt am Institut für Pharmakologie neurochemisch vertieft charakterisiert. Ein Vergleich der Konzentrationen von Neurotransmittern und deren Metaboliten im Gehirn von HPRT-defizienten und Wildtyp-C57Bl/6-Mäusen mittels einer hochsensitiven und -selektiven HPLC-gekoppelten Tandem-massenspektrometrischen Methode (HPLC-MS/MS) bestätigte das in der Literatur bereits beschriebene Dopamindefizit. Zusätzlich wurde erstmals nachgewiesen, dass die Metaboliten des Histamins (1-Methylhistamin und 1-Methylimidazol-4-essigsäure) im Gehirn von Hprt-Mäusen erniedrigt sind (Abb. 2), obwohl sich die Histamin-Konzentrationen nicht unterscheiden. Dies weist auf eine erniedrigte histaminerge Neurotransmission in HPRT-defizienten Mäusen hin. Die erniedrigte histaminerge Neurotransmission sollte im Kontext der bereits bekannten LNS-typischen Veränderungen des dopaminergen Systems betrachtet werden, da beide Systeme sich gegenseitig modulieren. Es ist noch nicht bekannt, ob derartige Veränderungen des histaminergen Systems auch bei LNS-Patienten auftreten. Störungen der histaminergen Neurotransmission in den Basalganglien spielen aber z.B. eine Rolle beim Tourette-Syndrom, das gewisse Ähnlichkeiten mit LNS aufweist.

Die signifikante Erniedrigung des Histaminmetaboliten 1-Methylimidazol-4-essigsäure wurde am Institut für Pharmakologie in einer unabhängig durchgeführten „vorurteilsfreien“ non-targeted metabolomics-Studie bestätigt. Die gleiche Studie ergab auch, dass AICAR (5-Aminoimidazol-4-carboxamid-ribonukleotid), ein Zwischenprodukt der Purinbiosynthese (Abb. 1), in HPRT-defizienten Gehirnen signifikant erhöht vorliegt (Abb. 3). Für LNS-Patienten wurde eine erhöhte AICAR-Konzentration bislang nur in Erythrozyten nachgewiesen. Es gibt keine diesbezüglichen Untersuchungen von Patienten-Gehirngewebe, aber die Annahme liegt nahe, dass AICAR aufgrund der kompensatorisch gesteigerten de novo Purinbiosynthese auch im Gehirn von LNS-Patienten erhöht ist.

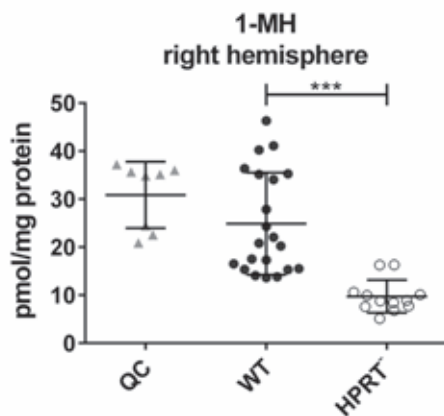


Abb. 2: Konzentration des Histamin-Metaboliten 1-Methylhistamin (1-MH) in Gehirnen (rechte Hemisphäre, ohne Cerebellum) von Wildtyp (WT) und HPRT-knockout-Mäusen (HPRT), bestimmt mit HPLC-MS/MS. QC: Qualitätskontrolle (Überprüfung der intra- und interexperimentellen Datenvariabilität). Abb. aus Tschirner et al., *Neurosci Lett* 609:74-80 (2015).

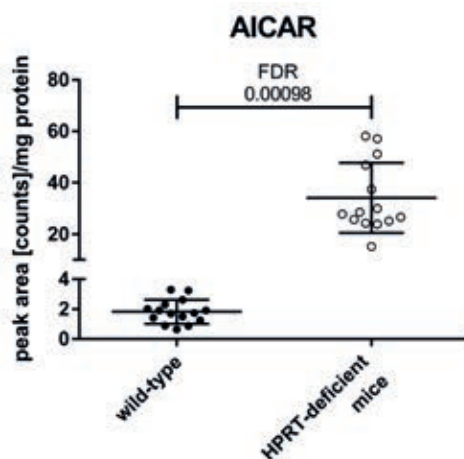


Abb. 3: Konzentration von AICAR, einer Zwischenstufe der de novo-Purinbiosynthese in Gehirnen (rechte Hemisphäre, ohne Cerebellum) von Wildtyp- und HPRT-knockout-Mäusen, bestimmt durch HPLC-QTOF-MS. FDR: false discovery rate. Abb. aus Tschirner et al., *Life Sci* 156:68-73 (2016).

Geplante weitere Entwicklung

Auf Grundlage der oben erläuterten Resultate werden am Institut für Pharmakologie HPRT-defiziente Astrozyten untersucht. Dieser Zelltyp wurde bislang in der LNS-Forschung kaum beachtet, obwohl Astrozyten mit neuronalen Synapsen interagieren und entscheidend an der Aufnahme und am Metabolismus der Neurotransmitter Histamin oder Glutamat beteiligt sind. Es soll untersucht werden, inwieweit die Expression von Histamintransportern oder von Histamin-N-Methyltransferase in HPRT-defizienten Astrozyten verändert ist, da die Erniedrigung von Histaminmetaboliten in Hprt-Mäusen theoretisch auch durch eine verringerte astrozytäre Metabolisierung verursacht sein könnte. Außerdem sollen AICAR-modulierte Zellfunktionen in HPRT-negativen Astrozyten untersucht werden (z.B. morphologische Antwort auf cAMP-erhöhende Stimuli, Freisetzung von Chemokinen, Glutamat- und Glucosestoffwechsel), um Hinweise auf eventuelle toxische Effekte von AICAR zu finden.

Derzeit ist unklar, warum HPRT-defiziente Mäuse keinen selbstverletzenden Verhaltensphänotyp besitzen. Es wäre aber denkbar, dass sich das „Maus-Korrelat“ von LNS phänotypisch anders äußert als bei menschlichen Patienten. Am Institut für Pharmakologie werden deshalb HPRT-defiziente Mäuse auch mit neuen verhaltensexperimentellen Ansätzen untersucht, die in der bisherigen Literatur noch nicht für diese Tiere angewendet wurden.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

HPRT-defiziente Mäuse zeigen zwar keinen LNS-ähnlichen neuropsychiatrischen Phänotyp, weisen jedoch, ähnlich wie LNS-Patienten, eine Reduktion des Dopamins in den Basalganglien auf. Im Zuge des HPRT/LNS-Projekts am Institut für Pharmakologie wurde eine Akkumulation von AICAR im Gehirn von Hprt-Mäusen nachgewiesen, was die bereits in der Literatur bekannten Ergebnisse (AICAR-Erhöhung in Erythrozyten von LNS-Patienten) ergänzt. Schließlich wurde am Institut für Pharmakologie zum ersten Mal gezeigt, dass neben dem dopaminergen auch das histaminerge System bei HPRT-defizienten Mäusen beeinträchtigt ist. Eine Veränderung der histaminergen Neurotransmission bei LNS würde einen neuartigen pathophysiologischen Gesichtspunkt darstellen, der innovative therapeutische Ansätze (z.B. Anwendung von inversen Histamin-H₃R-Agonisten wie Pitolisant) ermöglichen könnte.

■ Projektleitung: Schneider, Erich (Prof. Dr. rer. nat.)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Rolle des Histamin H₄-Rezeptors in der Pathogenese der Colitis ulcerosa

■ Projektleitung: Neumann, Detlef (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bleich, André (Prof. Dr.), Institut für Versuchstierkunde, MHH; Förderung: DFG

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* 2016;16(5):1371-1382

Baek KT, Bowman L, Millership C, Dupont Sogaard M, Kaever V, Siljamaki P, Savijoki K, Varmanen P, Nyman TA, Gründling A, Frees D. The Cell Wall Polymer Lipoteichoic Acid Becomes Nonessential in *Staphylococcus aureus* Cells Lacking the ClpX Chaperone. *MBio* 2016;7(4):10.1128/mBio.01228

Bowman L, Zeden MS, Schuster CF, Kaever V, Gründling A. New Insights into the Cyclic Di-adenosine Monophosphate (c-di-AMP) Degradation Pathway and the Requirement of the Cyclic Dinucleotide for Acid Stress Resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Biol Chem* 2016;291(53):26970-26986

Dittmar F, Wolter S, Seifert R. Regulation of apoptosis by cyclic nucleotides in human erythroleukemia (HEL) cells and human myelogenous leukemia (K-562) cells. *Biochem Pharmacol* 2016;112:13-23

Gaupels F, Furch AC, Zimmermann MR, Chen F, Kaever V, Buhtz A, Kehr J, Sarioglu H, Kogel KH, Durner J. Corrigendum: Systemic Induction of NO-, Redox-, and cGMP Signaling in the Pumpkin Extrafascicular Phloem upon Local Leaf Wounding. *Front Plant Sci* 2016;7:281

Gaupels F, Furch AC, Zimmermann MR, Chen F, Kaever V, Buhtz A, Kehr J, Sarioglu H, Kogel KH, Durner J. Systemic Induction of NO-, Redox-, and cGMP Signaling in the Pumpkin Extrafascicular Phloem upon Local Leaf Wounding. *Front Plant Sci* 2016;7:154

Groizeleau J, Rybtko M, Andersen JB, Berthelsen J, Liu Y, Yang L, Nielsen TE, Kaever V, Givskov M, Tolker-Nielsen T. The anti-cancerous drug doxorubicin decreases the c-di-GMP content in *Pseudomonas aeruginosa* but promotes biofilm formation. *Microbiology* 2016;162(10):1797-1807

Hanff E, Kayacelebi AA, Herrmann C, Obermann M, Das AM, Tsikas D. The L-arginine/NO pathway in the MELAS syndrome: An insufficiently explored and controversial research area. *Int J Cardiol* 2017;229:27

Krol E, Klaner C, Gnau P, Kaever V, Essen LO, Becker A. Cyclic mononucleotide- and Clr-dependent gene regulation in *Sinorhizobium meliloti*. *Microbiology* 2016;162(10):1840-1856

Lacanna E, Bigosch C, Kaever V, Boehm A, Becker A. Evidence for *Escherichia coli* Diguanylate Cyclase DgcZ Interlinking Surface Sensing and Adhesion via Multiple Regulatory Routes. *J Bacteriol* 2016;198(18):2524-2535

Pajjo J, Döring M, Spanier J, Grabski E, Nooruzzaman M, Schmidt T, Witte G, Messerle M, Hornung V, Kaever V, Kalinke U. cGAS Senses Human Cytomegalovirus and Induces Type I Interferon Responses in

Human Monocyte-Derived Cells. *PLoS Pathog* 2016;12(4):e1005546

Pawar SV, Messina M, Rinaldo S, Cutruzzola F, Kaever V, Rampioni G, Leoni L. Novel genetic tools to tackle c-di-GMP-dependent signalling in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Appl Microbiol* 2016;120(1):205-217

Reinartz MT, Wetzke M, Happle C, Kälble S, Scherer R, Kabesch M, Seifert R. Neutrophilic superoxide production can assess pharmacological and pharmacogenetic beta-adrenoreceptor effects. *Allergy* 2016;71(8):1223-1227

Rother S, Bartels M, Schweda AT, Resch K, Pallua N, Nourbakhsh M. NF-kappaB-repressing factor phosphorylation regulates transcription elongation via its interactions with 5'- and 3' exoribonuclease 2 and negative elongation factor. *FASEB J* 2016;30(1):174-185

Schenk H, Neumann D, Kloth C. Histamine regulates murine primary dendritic cell functions. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2016;38(5):379-384

Schmidt A, Hammerbacher AS, Bastian M, Nieken KJ, Klockgether J, Merighi M, Lapouge K, Poschgan C, Kölle J, Acharya KR, Ulrich M, Tümmler B, Unden G, Kaever V, Lory S, Haas D, Schwarz S, Döring G. Oxygen-dependent regulation of c-di-GMP synthesis by SadC controls alginate production in *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ Microbiol* 2016;18(10):3390-3402

Skotnicka D, Smaldone GT, Petters T, Trampari E, Liang J, Kaever V, Malone JG, Singer M, Sogaard-Andersen L. A Minimal Threshold of c-di-GMP Is Essential for Fruiting Body Formation and Sporulation in *Myxococcus xanthus*. *PLoS Genet* 2016;12(5):e1006080

Suppiger A, Eshwar AK, Stephan R, Kaever V, Eberl L, Lehner A. The DSF type quorum sensing signalling system RpfF/R regulates diverse phenotypes in the opportunistic pathogen *Cronobacter*. *Sci Rep* 2016;6:18753

Tschirner SK, Bähre H, Kaever A, Schneider EH, Seifert R, Kaever V. Non-targeted metabolomics by high resolution mass spectrometry in HPRT knockout mice. *Life Sci* 2016;156:68-73

Tschirner SK, Gutzki F, Schneider EH, Seifert R, Kaever V. Neurotransmitter and their metabolite concentrations in different areas of the HPRT knockout mouse brain. *J Neurol Sci* 2016;365:169-174

Werner K, Neumann D, Seifert R. High constitutive Akt2 activity in U937 promonocytes: effective reduction of Akt2 phosphorylation by the histamine H2-receptor and the beta2-adrenergic receptor. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2016;389(1):87-101

Übersichtsarbeiten

Schneider EH, Seifert R. The histamine H4-receptor and the central and peripheral nervous system: A critical analysis of the literature. *Neuropharmacology* 2016;106:116-128

Abstracts

2016 wurden 10 Abstracts publiziert.

Promotionen

Hartmann, Marcel D. (Dr. med. dent.): Die Metabolisierung und Pharmakokinetik von Temeirolimus in Kindern mit soliden Tumoren.

Kinast, Liz (Dr. med.): Adenylylzyklase-Regulation an B103-Neuroblastomzellen, einem Modell für das Lesch-Nyhan-Syndrom.

Werner, Kristin (Dr. rer. nat.): Molecular and cellular analysis of selected G-protein-coupled receptors in human monocytic cells.

Master

Bittkau, Kaya Saskia (M.Sc. Biochemie): Analysis of the specific histamine-H4-receptor function in epithelial cells.

Rehfeld, Christopher Lutz (M.Sc. Biochemie): Analyse der Expression und Funktion des Histamin H4-Rezeptors in intramuralen hämatopoetischen Zellen des Maudarms.

Bachelor

Gierschner, Mattis (B.Sc. Biochemie): Untersuchung von MAP-Kinasen in der Signaltransduktion des Histamin H4-Rezeptors in murinen Darmepithelzellen.

Harmening, Sarah (B.Sc. Biochemie): Analyse der Maus-Histamin-H2-Rezeptor Funktion auf transienten HEK-Zellen.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Neumann, Detlef (Prof. Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: *Biochim Biophys Acta*, *Biochem Pharmacol*, *Eur J Pharmacol*, *Eur J Cell Biol*, *Frontiers Pharmacol*, *Inflam Bowel Dis*, *Innate Immunol*, Associate Editor für *Frontiers Immunol*.

Schneider, Erich (Prof. Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: *BMC Neuroscience*, *Cerebral Cortex*, *Pharmacol Res*, *PlosOne*.

Seifert, Roland (Prof. Dr.): Editor-in-Chief von *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol*. Mitglied des Editorial Boards von *J Biol Chem*. Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft, das Danish Research Council, und die British Heart Foundation. Gutachter für folgende Fachzeitschriften: *Biochim Biophys Acta*, *Biochem J*, *Biochem Pharmacol*, *Circulation*, *FEBS J*, *Hypertension*, *J Med Chem*, *J Enzyme Inhibition Med Chem*, *J Pharmacol Exp Ther*, *Mol Genetics Metab Structure*, *Mol Pharmacol*, *Nature Chem Biol*, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, *Scientific Reports*, *Structure*, *Toxins*.

Schirmer, Bastian (Dr.): Gutachter für *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol*.

Wolter, Sabine (Dr.): Gutachter für *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol*.

Institut für Toxikologie

■ Direktor: Prof. Dr. Ingo Just

Tel.: 0511/532-2812 • E-Mail: just.ingo@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/toxicology.html

- Keywords: Apoptose, große clostridiale Proteintoxine, glucosylierende Toxine, Clostridium difficile Toxine, Clostridium botulinum Toxine, Rho-GTPasen, Nekrose, Neuroregeneration, Paralyse, Zwerchfell

Forschungsprofil

Am Institut für Toxikologie werden bakterielle Proteintoxine - insbesondere die glucosylierenden Toxine aus Clostridium difficile und Clostridium sordellii sowie die Neurotoxine mit Proteaseaktivität aus Clostridium botulinum und C. tetani - hinsichtlich ihrer Struktur und Wirkungsweise erforscht. Diese Toxine besitzen einen Multidomänenaufbau: Neben der Domäne, welche die Glucosyltransferase- bzw. die Proteasedomäne trägt, besitzen die Toxine Domänen für Rezeptorbindung, für Translokation durch Endosomenmembran sowie für die autoproteolytische Spaltung. Diese Domänen erlauben die selbst vermittelte Einschleusung der Toxine mittels Rezeptor-vermittelter Endozytose in die Zielzelle.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Struktur-Wirkungsanalyse großer glucosylierender Proteintoxine

Die Toxine A und B von Clostridium difficile gelten als Auslöser der Antibiotika-assoziierten Diarrhöe (CDAD). Eine Besiedlung des Darms mit dem Sporenbildner Clostridium difficile wird normalerweise durch die intakte physiologische Darmflora verhindert. Wird diese jedoch durch Breitspektrumantibiotika, Zytostatika oder Immunsuppressiva geschädigt, kann es zu einer Besiedlung des Colons mit Clostridium difficile kommen. Die Symptomatik einer C. difficile-Infektion variiert vom einfachen, selbstlimitierenden Durchfall über die schwere, blutige Diarrhöe bis hin zur pseudomembranösen Colitis (PMC). Die schwerste Verlaufsform stellt das toxische Megacolon dar. Pathogene Stämme von Clostridium difficile besitzen einen Pathogenitätslokus im Genom, der für die Proteintoxine Toxin A (TcdA) und Toxin B (TcdB) kodiert. Beide Toxine werden von den vegetativen Formen der Clostridien gebildet und abgegeben. TcdA und TcdB (sowie das von einigen C. difficile-Stämmen gebildete C. difficile-Toxin CDT) sind essentiell für die Pathogenese der CDAD. TcdA und TcdB sind homologe, einkettige Proteintoxine, die aus zwei funktionellen Einheiten bestehen: der Transport- und der Glucosyltransferase-Domäne. Die Transport-Einheit besteht aus drei Domänen, der C-terminal gelegenen Rezeptorbinde-, der Transmembran- sowie der Cysteinprotease-Domäne (Abb. 1). Die Rezeptorbindedomäne besteht aus repetitiven Peptidsequenzen sowie einer weiteren N-terminal gelegenen Domäne, die an die bisher nicht identifizierten Toxinrezeptoren binden. Der Toxin-Rezeptor-Komplex wird anschließend in ein Vesikel internalisiert. Es wird angenommen, dass sich in Folge der Ansäuerung der Vesikel eine Toxin-Domäne in die Vesikelmembran einlagert und eine Pore bildet, durch die die Glucosyltransferase-Domäne in das Zytoplasma transloziert. Die inhärente Cysteinprotease trennt die Glucosyltransferase-Domäne autoproteolytisch vom Rest des Toxins, sodass sie frei im Zytoplasma die Substratproteine modifizieren kann. TcdA und TcdB mono-O-glucosylieren die kleinen GTP-bindenden Proteine Rho, Rac, Cdc42. Die Mono-Glucosylierung findet in der funktionell bedeutsamen Effektorregion der Rho-Proteine statt. Hierdurch wird die Signalweitergabe (Effektorkopplung) vollständig blockiert und es werden alle Rho-abhängigen Signalwege gehemmt. Rho, Rac und Cdc42 regulieren die Aktindynamik, die Zellzykluskontrolle, die Genexpression und die Exekution des Zelltodes. Die Glucosylierung von Rho, Rac und Cdc42 führt somit zu Aktindepolymerisation und in Folge zu einem Verlust von Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktion sowie zur Hemmung der Zellzyklusprogression und der Proliferation und zu einer veränderten Genexpression. In kultivierten Zelllinien bewirken niedrigere Konzentrationen von TcdA

und TcdB zytopathische Wirkungen (basierend auf der Aktindepolymerisation) sowie bei hohen Toxinkonzentrationen zytotoxische Wirkungen (die Auslösung des Zelltodes). Welchen Anteil Toxin A und Toxin B an der Pathogenese der *C. difficile*-assoziierten Erkrankung im Menschen haben, wird derzeit diskutiert. Trotz eines vergleichbaren Spektrums an Substratproteinen unterscheiden sich TcdA (Enterotoxin) und TcdB (Zytotoxin) in ihrer zellspezifischen zytotoxischen Wirkung. Der Grund dafür ist vermutlich die Aufnahme der Toxine über unterschiedliche Rezeptoren sowie Unterschiede in der Glucosyltransferaseaktivität. Durch Domänen-Funktionsanalysen konnten wir zeigen, dass die Bindung der Toxine über die Rezeptorbindedomäne (CROPs) zellspezifisch ist. Die isolierten CROPs binden sehr gut an Zellen, welche die Zuckerstruktur Gal-Gal-GlcNAc auf der Zelloberfläche präsentieren. Eine Behandlung der Zellen mit Glycosidasen führt zum Verlust der Bindung der CROPs, aber nicht zum Verlust der Toxinwirkung der Toxine. Ebenso sind Toxine, denen die CROPs fehlen, biologisch aktiv (Abbildung). Somit scheinen die Toxine über mehr als nur eine Domäne für die Bindung an den Zelloberflächenrezeptor zu verfügen. Diese Beobachtung schafft die Voraussetzung dafür, mit Hilfe von Deletionsmutanten der Toxine die Toxinrezeptoren zu identifizieren. Die pseudomembranöse Colitis zeichnet sich durch die Bildung von Pseudomembranen aus; das sind tote Colonozyten und tote myeloische Zellen in einer Matrix aus Fibrin und Mukus. Obwohl diese Pathologie einen nekrotischen Zelltod anzeigt, wird in Zellkulturmodellen zumeist der Toxin-induzierte apoptotische Zelltod untersucht. Wir zeigten kürzlich, dass TcdB spezifisch in proliferierenden Colonozyten Apoptose induziert. In nicht-proliferierenden G1-Phase-Colonozyten hingegen induziert TcdB einen nekrotischen Zelltod. Zellkulturmodelle, die non-proliferative Zellen enthalten, stellen somit das geeignete Modell für die Untersuchung der Wirkungen der *C. difficile*-Toxine in den terminal differenzierten Colonozyten der Colonwand dar. Basierend auf dem Paradigma, dass auch der nekrotische Zelltod einem Ablaufplan und einer Regulation unterliegt, werden diese Vorarbeiten die Charakterisierung der Signalwege erlauben, die den Toxin-induzierten nekrotischen Zelltod herbeiführen. Bisher wurden die zytotoxischen Wirkungen als Folge der Glucosylierung der Rho-GTPasen angesehen. Wir beschreiben eine neue zytotoxische Wirkung des TcdB, die Pyknose, die auch durch eine Glucosyltransferase-defiziente TcdB-Mutante und damit unabhängig von der Glucosyltransferase-Aktivität hervorgerufen wird. Die TcdB-induzierte Pyknose ist durch die extreme Kondensation des Chromatins, die Ausstülpung der Kernhülle und eine Permeabilitätserhöhung der Zellwand sowie die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies gekennzeichnet. Obwohl der Effekt unabhängig von einer Glucosylierung der Substrat-GTPasen ist, wird er dennoch durch die Glucosyltransferasedomäne hervorgerufen. Der zu Grunde liegende molekulare Wirkmechanismus wird derzeit untersucht.

Nachweis der Glucosylierung von intrazellulären Substrat-GTPasen

Die glucosylierenden Toxine mono-O-glucosylieren Rho-/Ras-GTPasen an Threonin-35/-37. Der Nachweis der Glucosylierung erfolgte bisher durch radioaktive Markierungsmethoden. Das Institut identifizierte 2006 mit dem Rac1(mAb clone 102) den ersten glucosylierungssensitiven Antikörper, der die Toxin-katalysierte Glucosylierung von Rac und Cdc42 detektiert. Dieser Antikörper wird inzwischen von den meisten Labors 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. Wir konnten zeigen, dass die Toxine ein breiteres Spektrum von Substrat-GTPasen glucosylieren als aus *in vitro*-Untersuchungen bekannt. So gelang der Nachweis, dass TcdA und TcdB auch Ras-GTPasen glucosylieren. Dies war vorher nur für das verwandte Letale Toxin von *C. sordellii* (TcsL) bekannt. Mit dem neuen glucosylierungssensitiven Antikörper Ras(mAb clone 27H5) wird nunmehr die Glucosylierung von Ras-GTPasen in Zellen untersucht, die mit TcdA und TcdB behandelt werden. Die Analyse der Glucosylierungskinetik verschiedener Substrat-GTPasen soll helfen, den Ablauf der Toxin-induzierten Funktionsänderung der betroffenen Zellen zu verstehen.

Erfassung der Toxinwirkungen mittels massenspektrometrischer Methoden

Ein weiterer Ansatz hierbei ist die Analyse des Proteoms von Toxin-behandelten Zellen. Im Vergleich zu unbehandelten Zellen verändert sich die Proteinzusammensetzung wichtiger Cluster, wie z. B. die mitochondrialen oder ribosomalen Proteine und die an der Regulation des Zellzyklus beteiligten Proteine. Die Proteomanalysen zeigen, dass die Zielzellen eine erhebliche Funktionsänderung 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.

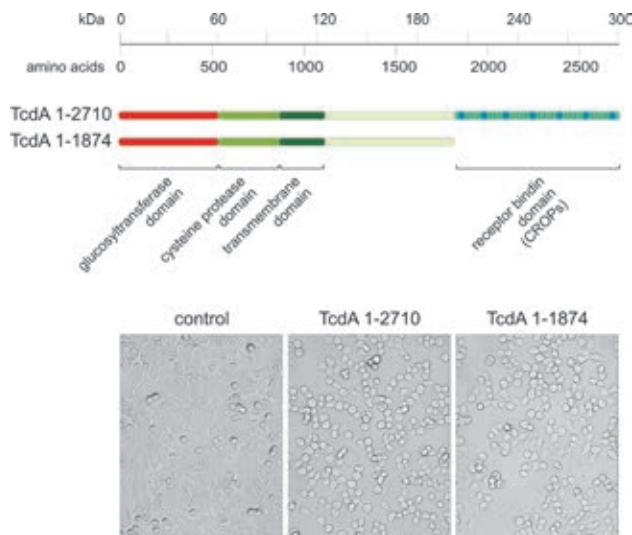


Abb. 1: A) Multidomänenmodell von TcdA und TcdB; B) Zytopathische Effekte von TcdA sowie der Deletionsmutante TcdA 1-1874. TcdA und TcdA 1-1874 zeigen einen vergleichbaren zytopathischen Effekt (Zellabrundung). Dies erlaubt die Schlussfolgerung, dass die CROP-Domäne nicht essentiell für die Toxinaufnahme 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.

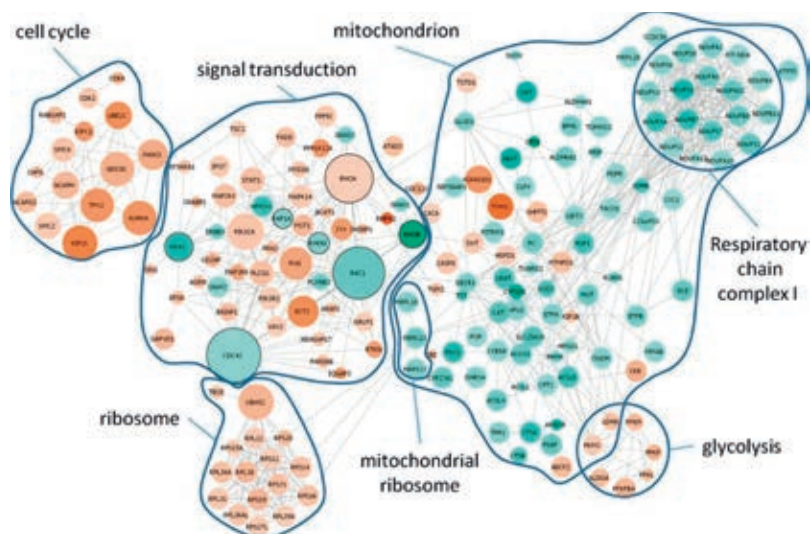


Abb. 2: Proteomanalyse von Caco-2 Zellen nach Vergiftung mit TcdA. Das Proteom zeigt auffällige funktionelle Cluster von Proteinen, die nach 24-stündiger Vergiftung der Zellen in ihrer Abundanz entweder erhöht (grün) oder vermindert (orange) sind

- Projektleitung: Just, Ingo (Prof. Dr. med.), Genth, Harald (Prof. Dr. rer. nat.), Gerhard, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.), Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Niedersächsisches Vorab

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Domain-Function-Analysis of *C. difficile* Toxins A and B

- Projektleitung: Gerhard, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.), Just, Ingo (Prof. Dr. med.); Förderung: Niedersächsisches Vorab

Bile acid-mediated inhibition of *C. difficile* Toxin A and B

- Projektleitung: Genth, Harald (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Niedersächsisches Vorab

Host response to *C. difficile* toxins

- Projektleitung: Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Just, Ingo (Prof. Dr. med.); Förderung: Niedersächsisches Vorab

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

Clostridium botulinum C3-Exoenzym als Axonwachstum-förderndes Agens

- Projektleitung: Rohrbeck, Astrid (PD Dr. rer. nat.) und Just, Ingo (Prof. Dr. med.,) MHH; Kooperationspartner: Ahnert-Hilger, Gudrun (Prof. Dr. rer. nat.) und Höltje, Markus (PD Dr. rer. nat.) Charite Berlin; Förderung: DFG

Sensorbasierte und automatisierte Detektion von hoch- und niedermolekularen Toxinen

- Projektleitung: Rummel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Robert Koch-Institut Berlin, LMU München, BBK Bonn, Bruker Daltronic Leipzig; Förderung: BMBF

Entwicklung von rekombinanten Botulinumneurotoxinen und Untersuchung der proteolytischen Stabilität und des transepithelialen Transportes

■ Projektleitung: Rummel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Avondet, Marc, Labor Spiez, Schweiz; Förderung: Bundesamt für Bevölkerungsschutz

Originalpublikationen

Adolf A, Leondaritis G, Rohrbeck A, Eickholt BJ, Just I, Ahnert-Hilger G, Höltje M. The intermediate filament protein vimentin is essential for axonotrophic effects of Clostridium botulinum C3 exoenzyme. *J Neurochem* 2016;139(2):234-244

Böhmer A, Pich A, Schmidt M, Haghikia A, Tsikas D. Evidence by chromatography and mass spectrometry that inorganic nitrite induces S-glutathionylation of hemoglobin in human red blood cells. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2016;1019:72-82

Dong L, Helmke A, Waisman A, Haller H, Pich A, von Vietinghoff S. Surface-bound bovine serum albumin carrier protein as present in recombinant cytokine preparations amplifies T helper 17 cell polarization. *Sci Rep* 2016;6:36598

Genth H, Schelle I, Just I. Metal Ion Activation of Clostridium sordellii Lethal Toxin and Clostridium difficile Toxin B. *Toxins (Basel)* 2016;8(4):109

Gerhard R. Receptors and Binding Structures for Clostridium difficile Toxins A and B. *Curr Top Microbiol Immunol* 2016;DOI:10.1007/82_2016_17

Hansbauer EM, Skiba M, Endermann T, Weisemann J, Stern D, Dorner MB, Finkenwirth F, Wolf J, Luginbühl W, Messelhäuser U, Bellanger L, Woudstra C, Rummel A, Fach P, Dorner BG. Detection, differentiation, and identification of botulinum neurotoxin serotypes C, CD, D, and DC by highly specific immunoassays and mass spectrometry. *Analyst* 2016;141(18):5281-5297

Junemann J, Birgin G, Erdmann J, Schröder A, Just I, Gerhard R, Pich A. Toxin A of the nosocomial pathogen Clostridium difficile induces primary effects in the proteome of HEp-2 cells. *Proteomics Clin Appl* 2017;11(3-4):1600031

Krueger J, Pohl S, Preusse M, Kordes A, Rugen N, Schniederjans M, Pich A, Häussler S. Unravelling post-transcriptional PrmC-dependent regulatory mechanisms in Pseudomonas aeruginosa. *Environ Microbiol* 2016;18(10):3583-3592

Kutschenko A, Reinert MC, Krez N, Liebetanz D, Rummel A. BoNT/AB hybrid maintains similar duration of paresis as BoNT/A wild-type in murine running wheel assay. *Neurotoxicology* 2016;59:1-8

Mahrhold S, Bergström T, Stern D, Dorner BG, Astot C, Rummel A. Only the complex N559-glycan in the synaptic vesicle glycoprotein 2C mediates high affinity binding to botulinum neurotoxin serotype A1. *Biochem J* 2016;473(17):2645-2654

Reichert O, Fleming T, Neufang G, Schmelz M, Genth H, Kaever V, Wenck H, Stäb F, Terstegen L, Kolbe L, Roggenkamp D. Impaired glyoxalase activity is associated with reduced expression of neurotrophic factors and pro-inflammatory processes in diabetic skin

cells. *Exp Dermatol* 2017;26(1):44-50

Rohrbeck A, Fühner V, Schröder A, Hagemann S, Vu XK, Berndt S, Hust M, Pich A, Just I. Detection and Quantification of ADP-Ribosylated RhoA/B by Monoclonal Antibody. *Toxins (Basel)* 2016;8(4):100

Schelle I, Bruening J, Buetepepage M, Genth H. Role of p38alpha/beta MAP Kinase in Cell Susceptibility to Clostridium sordellii Lethal Toxin and Clostridium difficile Toxin B. *Toxins (Basel)* 2016;9(1):10.3390/toxins9010002

Tao L, Zhang J, Meraner P, Tovaglieri A, Wu X, Gerhard R, Zhang X, Stallcup WB, Miao J, He X, Hurdle JG, Breault DT, Brass AL, Dong M. Frizzled proteins are colonic epithelial receptors for C. difficile toxin B. *Nature* 2016;538(7625):350-355

von Elsner L, Hagemann S, Just I, Rohrbeck A. C3 exoenzyme impairs cell proliferation and apoptosis by altering the activity of transcription factors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2016;389(9):1021-1031

Weisemann J, Stern D, Mahrhold S, Dorner BG, Rummel A. Botulinum Neurotoxin Serotype A Recognizes Its Protein Receptor SV2 by a Different Mechanism than Botulinum Neurotoxin B Synaptotagmin. *Toxins (Basel)* 2016;8(5):154

Yao G, Zhang S, Mahrhold S, Lam KH, Stern D, Bagramyan K, Perry K, Kalkum M, Rummel A, Dong M, Jin R. N-linked glycosylation of SV2 is required for binding and uptake of botulinum neurotoxin A. *Nat Struct Mol Biol* 2016;23(7):656-662

Zhang G, Chan B, Samarina N, Abere B, Weidner-Glunde M, Buch A, Pich A, Brinkmann MM, Schulz TF. Cytoplasmic isoforms of Kaposi sarcoma herpesvirus LANA recruit and antagonize the innate immune DNA sensor cGAS. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(8):E1034-E1043

Übersichtsarbeiten

Dorner BG, Zeleny R, Harju K, Hennekinne JA, Vanninen P, Schimmel H, Rummel A. Biological toxins of potential bioterrorism risk: Current status of detection and identification technology. *TrAC, Trends Anal Chem* 2016;85(Part B):89-102

Frädrich C, Beer LA, Gerhard R. Reactive Oxygen Species as Additional Determinants for Cytotoxicity of Clostridium difficile Toxins A and B. *Toxins (Basel)* 2016;8(1):10.3390/toxins8010025

Buchbeiträge, Monografien

Olling A. The Combined Repetitive Oligopeptides of Clostridium difficile Toxin A Counteract Premature Cleavage of the Glucosyl-Transferase Domain by Stabilizing Protein Conformation. In:

Kraukauer T [Hrsg.]: Enterotoxins: Microbial Proteins and Host Cell Dysregulation. Basel: MDPI AG, 2016. S. 223-237

Rohrbeck A, Just I. Cell Entry of C3 Exoenzyme from Clostridium botulinum. In: Germany: , 2016. S. 1-2

Abstracts

2016 wurden 29 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Rohrbeck, Astrid (PD Dr. rer. nat.): C3bot von Clostridium botulinum Aufnahme und Wirkung.

Nkuiyou Kenfack, Esther (Dr. rer. nat.): Proteome analysis for the identification of age-related aging biomarkers.

Master

Heyne, Janis (M.Sc. Biomedizin): Entwicklung von MRM Methoden für Plasmaproteine zur Verwendung als potentielle Biomarker.

Lämmerhirt, Chantal Moana (M.Sc. Biomedizin): Inaktivierung kleiner GTPasen durch clostridiale glykosylierende Toxine.

Pape, Marielle (M.Sc. Biomedizin): Protektive Wirkung sekundärer Gallensäuren auf die clostridialen glykosylierenden Toxine A und B.

Schöttelndreier, Dennis (M.Sc. Biomedizin): Funktionelle Charakterisierung der Translokations- und Rezeptorbindedomäne von Clostridium difficile Toxin B vom Referenztyp und vom hypervirulenten Stamm.

Wulf, Alexander (M.Sc. Biomedizin): Investigating the effects of Clostridium difficile toxins TcdA and TcdB on target cells.

Bachelor

Pokrant, Thomas (B.Sc.): Biochemie Untersuchung der Monomerisierung des HA70-Trimers aus C. botulinum und deren biologische Folgen. **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.

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.

Dem Zentrum für Pharmakologie und Toxikologie zugeordnet:

■ Prof. Dr. Dimitrios Tsikas

Tel.: 0511/532-3984 • E-Mail: tsikas.dimitros@mh-hannover.de

Originalpublikationen

Giustarini D, Tsikas D, Colombo G, Milzani A, Dalle-Donne I, Fantì P, Rossi R. Pitfalls in the analysis of the physiological antioxidant glutathione (GSH) and its disulfide (GSSG) in biological samples: An elephant in the room. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2016;1019:21-28

Hanff E, Böhmer A, Zinke M, Gambaryan S, Schwarz A, Supuran CT, Tsikas D. Carbonic anhydrases are producers of S-nitrosothiols from inorganic nitrite and modulators of soluble guanylyl cyclase in human platelets. *Amino Acids* 2016;48(7):1695-1706

Hanff E, Kayacelebi AA, Herrmann C, Obermann M, Das AM, Tsikas D. Unaltered L-arginine/NO pathway in a MELAS patient: Is mitochondrial NO synthase involved in the MELAS syndrome? *Int J Cardiol* 2016;223:479-481

Hanff E, Kayacelebi AA, Mariotti F, Herrmann C, Obermann M, Das AM, Tsikas D. Analytical challenges in the assessment of NO synthesis from L-arginine in the MELAS syndrome. *Int J Cardiol* 2016;DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.036

Hummler HD, Banke K, Wolfson MR, Buonocore G, Ebsen M, Bernhard W, Tsikas D, Fuchs H. The Effects of Lung Protective Ventilation or Hypercapnic Acidosis on Gas Exchange and Lung Injury in Surfactant Deficient Rabbits. *PLoS One* 2016;11(2):e0147807

Tsikas D. GC-ECNICI-MS/MS of eicosanoids as pentafluorobenzyl-trimethylsilyl (TMS) derivatives: Evidence of CAD-induced intramolecular TMS ether-to-ester rearrangement using carboxy-18O-labelled eicosanoids and possible implications in quantitative analysis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2016;DOI: 10.1016/j.jchromb.2016.06.018

Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Anal Biochem* 2016;DOI: 10.1016/j.ab.2016.10.021

Tsikas D, Schmidt M, Hanff E, Böhmer A. GC-ECNICI-MS analysis of S-nitrosothiols and nitroprusside after treatment with aqueous sulphide (S²⁻) and derivatization with pentafluorobenzyl bromide: Evidence of S-transnitrosylation and formation of nitrite and nitrate. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2017;1043:209-218

Wijermars LG, Bakker JA, de Vries DK, van Noorden CJ, Bierau J, Kostidis S, Mayboroda OA, Tsikas D, Schaapherder AF, Lindeman JH. The hypoxanthine-xanthine oxidase axis is not involved in the initial phase of clinical transplantation-related ischemia/reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;312(3):F457-F464

Tsikas D. Pentafluorobenzyl bromide-A versatile derivatization agent in chromatography and mass spectrometry: I. Analysis of inorganic anions and organophosphates. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2017;1043:187-201

Institut für Immunologie

■ Direktor: Prof. Dr. Reinhold Förster

Tel.: 0511-9721 • E-Mail: foerster.reinhold@mh-hannover.de • 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.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

2-Photonen-Mikroskopie von Killerzellen des Immunsystems

Das Immunsystem muss virusinfizierte Zellen oder Krebszellen so schnell wie möglich zerstören. Für diese Aufgabe sind die Killer-T-Zellen besonders geeignet. Diese Immunzellen besitzen spezifische Rezeptoren mit deren Hilfe sie virusinfizierte Zellen oder Krebszellen eindeutig identifizieren können. Wenn eine Killer-T-Zelle eine solche Zielzelle erkannt hat kann der programmierte Zelltod ausgelöst werden. So können Killer-T-Zellen zur Bekämpfung von Krebs und, von größerer medizinischer Bedeutung, zur Kontrolle von Infektionen mit intrazellulären Pathogenen beitragen. Bei Mäusen und Menschen sind Killer-T-Zellen durch die Expression des CD8 Ko-Rezeptors definiert. Sie werden auch als zytotoxische T Zellen bezeichnet - um ihre wichtigste Funktion zu betonen: die gezielte Zerstörung von bösartigen oder infizierten Zellen.

In der Medizin spielen diese Immunzellen eine große Rolle. Es wird versucht Impfstoffe zu entwickeln die zytotoxische T Zell-Antworten auslösen und die so gegen verschiedene Krankheiten schützen sollen. Außerdem werden patienteneigene zytotoxische T Zellen im Labor produziert und Krebspatienten injiziert, um mit einer solchen „Immuntherapie“ das Wachstum von Krebszellen zu beeinflussen. Noch sind jedoch diese therapeutischen oder prophylaktischen Anwendungen von zytotoxische T Zellen im experimentellen Stadium. Außerdem mussten Wissenschaftler immer wieder

feststellen, dass die Manipulation des Immunsystems zu schweren Nebenwirkungen führen kann.

Eine zentrale Frage der Therapie mit zytotoxische T Zellen ist: wie viele bösartige Zellen kann eine einzelne zytotoxische T Zelle pro Tag zerstören. Wenn eine einzige zytotoxische T Zelle sehr viele, das heißt tausende Zielzellen pro Tag vernichten kann, dann genügen relativ wenige T Zellen um die Gesamtzahl an Zielzellen zu reduzieren. Leider gibt es keine klaren Daten über die Effizienz der Zielzellzerstörung durch zytotoxische T Zellen. Killer T Zellen werden in den Lehrbüchern gerne als „sehr effizient“ beschrieben - doch leider fehlen genaue Angaben zu den im Durchschnitt zerstörten Zielzellen pro Tag.

Um zu bestimmen wie viele Zellen durch eine zytotoxische T Zelle üblicherweise getötet werden, haben wir im Mausmodell in vivo 2-Photonen-Mikroskopie und fluoreszierende Reporterviren kombiniert. Die 2-Photonen-Mikroskopie erlaubt es einzelne Zellen über viele Stunden im lebenden Gewebe direkt in Echtzeit zu beobachten. So können wir die Bewegung von zytotoxische T Zellen (gefärbt mit einem grünen Farbstoff) sehr detailliert verfolgen. Außerdem können wir parallel rot-fluoreszierende virusinfizierte Zellen beobachten. So können wir die Interaktionen der Killerzellen und ihrer Zielzellen genau verfolgen (Abbildung 1).

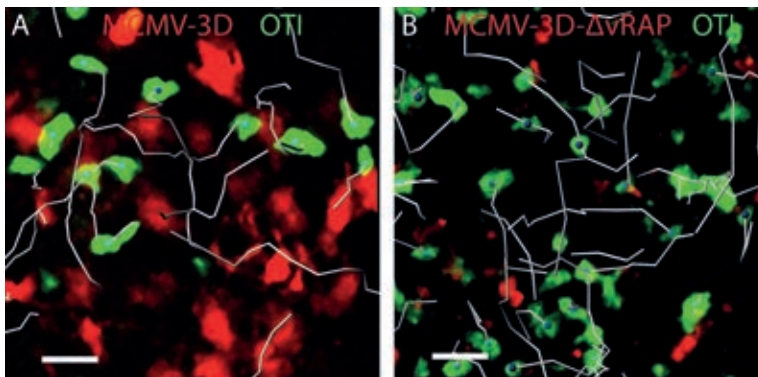


Abb. 1: Abbildung 1. 2-Photonen-Mikroskopie von infizierten Zellen und Immunzellen. (A) Am Tag 1 nach der Infektion mit rot-fluoreszierenden Reporterviren (rot) sind zahlreiche grün gefärbte T Zellen am Ort der Infektion (grün). Die Bewegung der T Zellen ist durch die Markierung ihres Migrationswegs abgebildet (graue Linien). Das Virus MCMV-3D kann sich dank der viralen Immunevasion erfolgreich vor dem Angriff der T Zellen schützen. (B) Am Tag 1 nach der Infektion mit einem Virus das unfähig zur Immunevasion ist haben die vor Ort migrierenden T Zellen alle infizierte Zellen zerstört. Nur noch wenige rot-gefärbte Überreste der infizierten Zellen sind sichtbar. Der Maßstabsbalken zeigt 20 µm an. Die Mittelpunkte der T Zellen sind durch blaue Punkte markiert.

In verschiedenen experimentellen Ansätzen konnten wir tatsächlich beobachten wie viruspezifische T Zellen mit ihren Zielzellen Kontakt aufnehmen. Wir haben nur sehr selten eine direkte Zerstörung der Zielzelle nach einer solchen Interaktion beobachtet. Meistens führten erst mehrere Kontakte mit Killer T Zellen zur Zerstörung der Zielzelle. Aus diesen Beobachtungen konnten wir grob schätzen, dass eine einzelne zytotoxische T Zelle etwa 2-16 virusinfizierte Zellen pro Tag zerstört - im Durchschnitt.

Außerdem konnten wir sehen, dass Viren sich der Kontrolle durch T Zellen entziehen konnten indem die Oberflächenexpression von speziellen Erkennungsmarkern (MHCI) reduziert wird. Dieser Vorgang wird als Immunevasion bezeichnet - und wir konnten durch die 2-Photonen-Mikroskopie diesen Vorgang direkt beobachten. Die „nicht erkennbaren“ Viren wurden tatsächlich nicht angegriffen und blieben intakt (Abb. 1).

Um einen genaueren Einblick in das Schicksal der virusinfizierten Zellen zu erlangen haben wir in weiteren Experimenten intrazelluläre Signalwege in den Zielzellen direkt visualisiert. Hierzu haben wir Reporterviren produziert die den Kalzium Sensor GCaMP6s besitzen (Abbildung 2).

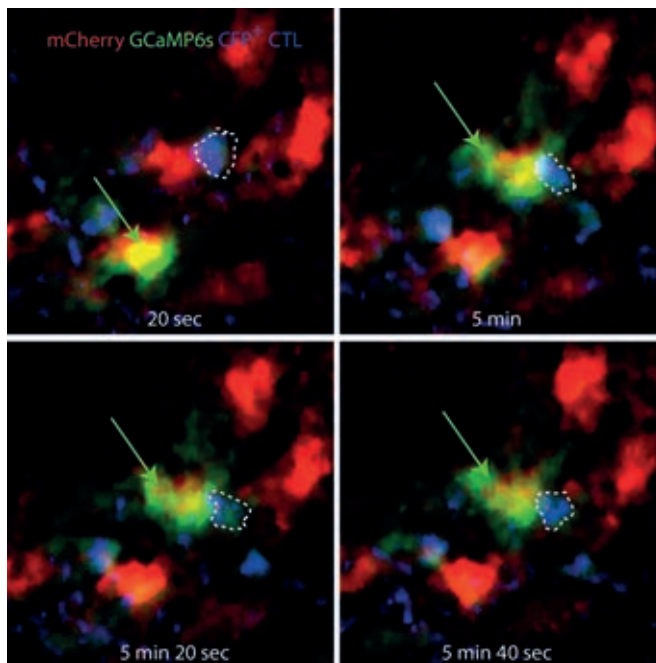


Abb. 2: Abbildung 2. Direkte Beobachtung von Kalzium Signalen in virusinfizierten Zellen im lebenden Gewebe. Durch die Integration des hochsensitiven Kalzium Sensors GCaMP6s in das Genom der rot-fluoreszierenden Reporterviren ist es möglich in Echtzeit die Signalkaskade in infizierten Zellen zu visualisieren. Die blau gefärbte T Zelle (auch weiß umrandet) interagiert mit einer infizierten Zelle, die ab dem Zeitpunkt „5 Minuten“ ein sehr starkes grünes Kalzium Signal zeigt. Grüne Pfeile deuten auf starke Kalzium Signale in ansonsten roten infizierten Zellen.

Dieser hochsensitive Kalziumsensor gibt eine helle grüne Fluoreszenz ab, wenn das intrazelluläre Kalzium ansteigt. Diese Änderungen der Helligkeit der Zelle lässt sich dann mit dem 2-Photonen-Mikroskop über die Zeit aufnehmen. So konnten wir beobachten, dass die einzelnen Killer T Zellen sehr unterschiedliche Signale auf die infizierten Zellen übertragen konnten. So wurde deutlich, dass nicht jede einzelne Interaktion einer Killer T Zelle und einer infizierten Zelle funktionell gleichbedeutend ist. Es scheint also eine sehr große Heterogenität auf der Einzelzellebene zu geben.

Wir konnten zeigen wie sich mit Hilfe der 2-Photonen-Mikroskopie einzelne Immunzellen zum Zeitpunkt des initialen Angriffs auf infizierte Zellen beobachten lassen. Im Gegensatz zu der weit verbreiteten Lehrbuchmeinung konnten wir beobachten, dass einzelne Killer T Zellen im Durchschnitt nicht hunderte Zielzellen pro Tag zerstören. Wir konnten außerdem diese Datensätze benutzen um die gewöhnliche Anzahl zerstörter Zielzellen pro T Zelle pro Tag sehr genau abzuschätzen. Die wichtigste Schlussfolgerung aus dieser Arbeit ist wahrscheinlich die Erkenntnis, dass die zytotoxische Kapazität von Killer T Zellen zu hoch eingeschätzt wurde und jetzt in vielen weiteren Modellen und in Patienten genau vermessen werden muss. Denn wenn zu wenig T Zellen vorhanden sind werden sich Krebszellen schneller ausbreiten und infizierte Zellen nicht vollständig zerstört werden. So entstehen Krebserkrankungen und chronische Virusinfektionen, obwohl am Anfang funktionsfähige T Zellen vorhanden waren.

Projektleitung: Prof. Dr. Reinhold Förster, Prof. Martin Messerle und Dr. Stephan Halle, PhD; Förderung: SFB 900 der Deutschen Forschungsgemeinschaft; weitere Details in Halle et al., Immunity 2016.

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Messerle, Martin (Prof. Dr.); Förderung: SFB900

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Function and spatio-temporal distribution of tolerance-inducing cells during chronic organ rejection.

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: SFB738-B5

Visualisierung von Herpesvirus-Infektionen und der Immunantwort und Immunmodulation.

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Messerle, Martin (Prof. Dr.); Förderung: 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: KFO205-TP5

Lymph node homing of immune cells via afferent lymphatics - mechanisms and immune Response.

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: ERC Advanced Grant 322645

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-2

Implantatassoziierte Infektionen und Immunreaktionen.

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Windhagen, Henning (Prof. Dr.), MHH; Stiesch, Meike (Prof. Dr.), MHH; Förderung: NIFE

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

Untersuchungen zur adoptiven T-Zell-Therapie mittels CMV-spezifischer gammadelta T-Lymphozyten nach allogener Stammzelltransplantation.

■ Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Könecke, Christian (PD Dr.med.), MHH; Förderung: SFB900-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 (PD Dr.med.), MHH; Förderung: SFB738-A8

Multilayer nano-capsules and targeted DNA vaccines for immunotherapy of cancer.

■ Projektleitung: Weiß, Siegfried (Dr.rer.nat.); Förderung: NanoCanTher

Therapeutic immunization against commensal microbiota to attenuate Graft-versus-Host Disease in mice and humans.

■ Projektleitung: Könecke, Christian (PD Dr.med.); Förderung: DGMIM

Regenerative Immunology.

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

Communitas allied in infection

■ Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr.); Förderung: COALITION

Analyse der Entwicklung von gamma-delta T-Zellen in der murinen Gingiva und ihrer Funktion bei der P. gingivalis-induzierten Parodontitis.

■ Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr.); Förderung: DFG Parodontologie

Characterization of mast cell anatomy and function in Primate airways - interaction with the nervous system.

■ Projektleitung: Braun, Armin (Prof. Dr.); Förderung: DFG SPP 1394

Unit 9.4 - Preclinical Safety and Toxicology.

■ Projektleitung: Braun, Armin (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

Originalpublikationen

Andzinski L, Spanier J, Kasnitz N, Kröger A, Jin L, Brinkmann MM, Kalinke U, Weiss S, Jablonska J, Lienenklaus S. Growing tumors induce a local STING dependent Type I IFN response in dendritic cells. *Int J Cancer* 2016;139(6):1350-1357

Auger JL, Cowan HM, Engelson BJ, Kashem SW, Prinz I, Binstadt BA. Brief Report: Arthritis in KRN T Cell Receptor-Transgenic Mice Does Not Require Interleukin-17 or Th17 Cells. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(8):1849-1855

Blake SJ, Stannard K, Liu J, Allen S, Yong MC, Mittal D, Aguilera AR, Miles JJ, Lutzky VP, de Andrade LF, Martinet L, Colonna M, Takeda K, Kühnel F, Gurlevik E, Bernhardt G, Teng MW, Smyth MJ. Suppression of Metastases Using a New Lymphocyte Checkpoint Target for Cancer Immunotherapy. *Cancer Discov* 2016;6(4):446-459

Bleyer M, Curths C, Dahlmann F, Wichmann J, Bauer N, Moritz A, Braun A, Knauf S, Kaup FJ, Gruber-Dujardin E. Morphology and staining behavior of neutrophilic and eosinophilic granulocytes of the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Exp Toxicol Pathol* 2016;68(6):335-343

Blume J, Zur Lage S, Witzlau K, Georgiev H, Weiss S, Lyszkiewicz M, Zietara N, Krueger A. Overexpression of Valpha14Jalpha18 TCR promotes development of iNKT cells in the absence of miR-181a/b-1. *Immunol Cell Biol* 2016;94(8):741-746

Booth JL, Duggan ES, Patel VI, Langer M, Wu W, Braun A, Coggeshall KM, Metcalf JP. Bacillus anthracis spore movement does not require a carrier cell and is not affected by lethal toxin in human lung models. *Microbes Infect* 2016;18(10):615-626

Castiglia V, Piersigilli A, Ebner F, Janos M, Goldmann O, Damböck U, Kröger A, Weiss S, Knapp S, Jamieson AM, Kirschning C, Kalinke

U, Strobl B, Müller M, Stoiber D, Lienenklaus S, Kovarik P. Type I Interferon Signaling Prevents IL-1beta-Driven Lethal Systemic Hyperinflammation during Invasive Bacterial Infection of Soft Tissue. *Cell Host Microbe* 2016;19(3):375-387

De Beuckelaer A, Pollard C, Van Lint S, Roose K, Van Hoecke L, Naessens T, Udhayakumar VK, Smet M, Sanders N, Lienenklaus S, Saelens X, Weiss S, Vanham G, Grooten J, De Koker S. Type I Interferons Interfere with the Capacity of mRNA Lipoplex Vaccines to Elicit Cytolytic T Cell Responses. *Mol Ther* 2016;24(11):2012-2020

Deyneko IV, Kasnitz N, Leschner S, Weiss S. Composing a Tumor Specific Bacterial Promoter. *PLoS One* 2016;11(5):e0155338

Felgner S, Frahm M, Kocijancic D, Rohde M, Eckweiler D, Bielecka A, Bueno E, Cava F, Abraham WR, Curtiss R 3rd, Häussler S, Erhardt M, Weiss S. aroA-Deficient Salmonella enterica Serovar Typhimurium Is More Than a Metabolically Attenuated Mutant. *MBio* 2016;7(5):DOI: 10.1128/mBio.01220-16

Felgner S, Kocijancic D, Frahm M, Curtiss R 3rd, Erhardt M, Weiss S. Optimizing Salmonella enterica serovar Typhimurium for bacteria-mediated tumor therapy. *Gut Microbes* 2016;7(2):171-177

Georgiev H, Ravens I, Benarafa C, Förster R, Bernhardt G. Distinct gene expression patterns correlate with developmental and functional traits of iNKT subsets. *Nat Commun* 2016;7:13116

Grine L, Steeland S, Van Ryckeghem S, Ballegeer M, Lienenklaus S, Weiss S, Sanders NN, Vandenbroucke RE, Libert C. Topical imiquimod yields systemic effects due to unintended oral uptake. *Sci Rep* 2016;6:20134

Gupta SK, Itagaki R, Zheng X, Batkai S, Thum S, Ahmad F, Van Aelst LN, Sharma A, Piccoli MT, Weinberger F, Fiedler J, Heuser M, Heymans S, Falk CS, Förster R, Schrepfer S, Thum T. miR-21

promotes fibrosis in an acute cardiac allograft transplantation model. *Cardiovasc Res* 2016;110(2):215-226

Halle S, Keyser KA, Stahl FR, Busche A, Marquardt A, Zheng X, Galla M, Heissmeyer V, Heller K, Boelter J, Wagner K, Bischoff Y, Martens R, Braun A, Werth K, Uvarovskii A, Kempf H, Meyer-Hermann M, Arens R, Kremer M, Sutter G, Messerle M, Förster R. In Vivo Killing Capacity of Cytotoxic T Cells Is Limited and Involves Dynamic Interactions and T Cell Cooperativity. *Immunity* 2016;44(2):233-245

Hess A, Wang-Lauenstein L, Braun A, Kolle SN, Landsiedel R, Liebsch M, Ma-Hock L, Pirow R, Schneider X, Steinfath M, Vogel S, Martin C, Sewald K. Prevalidation of the ex-vivo model PCLS for prediction of respiratory toxicity. *Toxicol In Vitro* 2016;32:347-361

Ivanov S, Scallan JP, Kim KW, Werth K, Johnson MW, Saunders BT, Wang PL, Kuan EL, Straub AC, Ouhachi M, Weinstein EG, Williams JW, Briseño C, Colonna M, Isakson BE, Gautier EL, Förster R, Davis MJ, Zinselmeier BH, Randolph GJ. CCR7 and IRF4-dependent dendritic cells regulate lymphatic collecting vessel permeability. *J Clin Invest* 2016;126(4):1581-1591

Kerrin A, Fitch P, Errington C, Kerr D, Waxman L, Riding K, McCormack J, Mehendele F, McSorley H, MacKenzie K, Wrónski S, Braun A, Levin R, Theilen U, Schwarze J. Differential lower airway dendritic cell patterns may reveal distinct endotypes of RSV bronchiolitis. *Thorax* 2016;DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207358

Kocijancic D, Felgner S, Frahm M, Komoll RM, Iljazovic A, Pawar V, Rohde M, Heise U, Zimmermann K, Gunzer F, Hammer J, Crull K, Leschner S, Weiss S. Therapy of solid tumors using probiotic Symbioflor-2: restraints and potential. *Oncotarget* 2016;7(16):22605-22622

Kohli K, Janssen A, Förster R. Plasmacytoid dendritic cells induce tolerance predominantly by cargoing antigen to lymph nodes. *Eur J Immunol* 2016;46(11):2659-2668

Kraus AK, Chen J, Edenhofer I, Ravens I, Gaspert A, Cippa PE, Mueller S, Wuthrich RP, Segerer S, Bernhardt G, Fehr T. The Role of T Cell Costimulation via DNAM-1 in Kidney Transplantation. *PLoS One* 2016;11(2):e0147951

Kühn N, Bergmann S, Kösterke N, Lambertz RL, Keppner A, van den Brand JM, Pöhlmann S, Weiß S, Hummler E, Hatesuer B, Schughart K. The Proteolytic Activation of (H3N2) Influenza A Virus Hemagglutinin Is Facilitated by Different Type II Transmembrane Serine Proteases. *J Virol* 2016;90(9):4298-4307

Lamb DJ, Wollin SL, Schnapp A, Bischoff D, Erb KJ, Bouyssou T, Guilliard B, Strasser C, Wex E, Blum S, Thaler E, Nickel H, Radmacher O, Haas H, Swantek JL, Souza D, Canfield M, White D, Panzenbeck M, Kashem MA, Sanville-Ross M, Kono T, Sewald K, Braun A, Oberholte H, Danov O, Schaenzle G, Rast G, Maier GM, Hoffmann M. BI 1002494, a Novel Potent and Selective Oral Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor, Displays Differential Potency in Human Basophils and B Cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2016;357(3):554-561

Lee CW, Wohlan K, Dallmann I, Förster R, Ganser A, Krueger A, Scherr M, Eder M, Koenecke C. miR-181a Expression in Donor T Cells Modulates Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *J Immunol* 2016;196(9):3927-3934

Nocera DA, Roselli E, Araya P, Nuñez NG, Lienenklaus S, Jablonska J, Weiss S, Gatti G, Brinkmann MM, Kröger A, Morón G, Maccioni M. In Vivo Visualizing the IFN-beta Response Required for Tumor Growth Control in a Therapeutic Model of Polyadenylic-Polyuridylic Acid Administration. *J Immunol* 2016;196(6):2860-2869

Raha S, Raud B, Oberdörfer L, Castro CN, Schreder A, Freitag J, Longerich T, Lochner M, Sparwasser T, Berod L, Koenecke C, Prinz I. Disruption of de novo fatty acid synthesis via acetyl-CoA carboxylase 1 inhibition prevents acute graft-versus-host disease. *Eur J Immunol* 2016;46(9):2233-2238

Reinhardt A, Yevsa T, Worbs T, Lienenklaus S, Sandrock I, Oberdörfer L, Korn T, Weiss S, Förster R, Prinz I. Interleukin-23-Dependent gamma/delta T Cells Produce Interleukin-17 and Accumulate in the Enthesis, Aortic Valve, and Ciliary Body in Mice. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(10):2476-2486

Smith LE, Olszewski MA, Georgoudaki AM, Wagner AK, Hägglöf T, Karlsson MC, Dominguez-Villar M, Garcia-Cozar F, Mueller S, Ravens I, Bernhardt G, Chambers BJ. Sensitivity of dendritic cells to NK-mediated lysis depends on the inflammatory environment and is modulated by CD54/CD226-driven interactions. *J Leukoc Biol* 2016;100(4):781-789

Temann A, Golovina T, Neuhaus V, Thompson C, Chichester JA, Braun A, Yusibov V. Evaluation of inflammatory and immune responses in long-term cultured human precision-cut lung slices. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13(2):351-358

Zheng X, Halle S, Yu K, Mishra P, Scherr M, Pietzsch S, Willenzon S, Janssen A, Boelter J, Hilfiker-Kleiner D, Eder M, Förster R. Cardiac myocytes display low mitochondrial priming and are highly resistant toward cytotoxic T-cell killing. *Eur J Immunol* 2016;46(6):1415-1426

Übersichtsarbeiten

Felgner S, Kocijancic D, Frahm M, Weiss S. Bacteria in Cancer Therapy: Renaissance of an Old Concept. *Int J Microbiol* 2016;2016:8451728

Felgner S, Kocijancic D, Pawar V, Weiss S. Biomimetic Salmonella: A Next-Generation Therapeutic Vector? *Trends Microbiol* 2016;24(11):850-852

Förster R, Worbs T, Werth K. A 4-midable Connection: CCR7 Tetramers Link GPCR to Src Kinase Signaling. *Immunity* 2016;44(1):9-11

Lorenz A, Pawar V, Häussler S, Weiss S. Insights into host-pathogen interactions from state-of-the-art animal models of respiratory *Pseudomonas aeruginosa* infections. *FEBS Lett* 2016;590(21):3941-3959

Schulz O, Hammerschmidt SI, Moschovakis GL, Förster R. Chemokines and Chemokine Receptors in Lymphoid Tissue Dynamics. *Annu Rev Immunol* 2016;34:203-242

Worbs T, Hammerschmidt SI, Förster R. Dendritic cell migration in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2017;17(1):30-48

Buchbeiträge, Monografien

Werth K, Förster R. Active Shaping of Chemokine Gradients by Atypical Chemokine Receptors: A 4D Live-Cell Imaging Migration Assay. In: United States: Elsevier Inc, 2016. S. 293-308

Abstracts

2016 wurden 35 Abstracts publiziert.

Promotionen

Georgiev Georgiev, Hristo (Dr. rer. nat. M.Sc. Biotechnology): The CD155ligand-system impacts on function/differentiation of NK, T and NKT cells.

Kohli, Karan (PhD Immunology): Plasmacytoid dendritic cells homing and positioning in lymph nodes and their T cell priming properties.

Reinhardt, Annika (Dr. rer. nat. M.Sc. Biomedicine): Characterization of IL-17-producing entheses-resident $\beta\gamma$ T cells.

Thomsen, Irene (Dr. rer. nat.): Diversification of the intestinal IgA system studying dynamics of humoral immunity by high-throughput sequencing.

Werth, Kathrin (PhD): The role of ACKR4 and CCR7 in dendritic cell migration and function.

Wichmann, Judy (Dr. med. vet.): Untersuchungen zur Prävention von Asthma in einem ex vivo Lungenmodell unter Verwendung von nicht-menschlichen Primaten.

Winter, Manuel André (Dr. med.): Darstellung und Quantifizierung von monoallelischem TCRalpha Genrearrangement in alpha T-Zellen.

Master

Detzer, Julia: Evaluation of inflammatory markers induced by exogenous noxae in a human pulmonary co-culture System.

Laßwitz, Lisa: Effect of infection on asthma phenotype ex vivo.

Schulz, Laura: Charakterisierung von funktionell immortalisierten humanen Lungenepithelzellen zur Etablierung eines in vitro Modells für die toxikologische Untersuchung von luftgetragenen Substanzen.

Volkwein, Annika: Effect of viral infection on asthma phenotype in precision-cut lung slices.

Winterberg, Dorothee.: Induktion von pro-fibrotischen Signalwegen in ex vivo Gewebeschnitten der Lunge.

Bachelor

Binz, Christopher: B.Sc. Investigating the role of septin-7 deficiency on proliferation and homeostasis of dermal gamma-delta T cells.

Keisker, Maximilian: B.Sc. Untersuchung der NKT-Zell-Differenzierung im Thymus und in der Peripherie mittels eines CD103 cre-fate mapping Modells.

Wissenschaftspreise

Georgiev, Hristo (Dr. rer. nat.): SFB900 PhD-Preis für seine Dissertation "The CD155/Ligand-System Impacts on function/Differentiation of NK, T and NKT cells".

Reinhardt, Annika (Dr. rer. nat.): BioLegend PhD-Preis für ihre Dissertation "Characterization of IL-17-producing entheses-resident gamma-delta T cells".

Werth, Katrin (Dr. rer. nat.): ZIB PhD-Preis für ihre Dissertation "The role of ACKR4 and CCR7 in dendritic cell migration and function".

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 für zahlreiche wissenschaftliche Organisationen und Zeitschriften.

Prinz, Immo (Prof. Dr.): Mitglied der DGF; Gutachter für nationale und internationale Forschungsförderung; Gutachter für diverse Fachzeitschriften.

Braun, Armin (Prof. Dr.): Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der DGAKI; Mitglied des DZL; Mitglied der Promotionskommission der MHH; Gutachter für die DFG und internationale Stiftungen; Gutachter für diverse Fachzeitschriften.

Könecke, Christian (PD Dr. med.): Mitglied der EBMT; Mitglied der "Chronic Malignancies Working Party"; Mitglied der DAG-KBT; Mitglied der DGHO; Gutachter für die DFG und diverse Fachzeitschriften.

Institut für Klinische Chemie

■ Direktor: Prof. Dr. Korbinian Brand

Tel.: 0511-6614 • E-Mail: brand.korbinian@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zentrallabor.html

■ Keywords: Signalübertragung/Genregulation, Molekulare Diagnostik, Referenzsysteme, Toleranz, Auflösung von Entzündung, Monozyten/Makrophagen, NF-kappaB, C/EBPbeta, Lymphozytenbiologie, Lungenentzündung, Virale Infektion, Allergie, Mastzellen, Membrane Trafficking, Aktin-Zytoskelett

Forschungsprofil

Die wissenschaftliche Tätigkeit unseres Instituts ist auf folgende Schwerpunkte ausgerichtet:

1. Untersuchung von Mechanismen der Signalübertragung in monozytären Zellen (Leitung: Prof. Dr. Brand, Dr. Huber)

Übergeordnetes Ziel unserer Forschungstätigkeit ist ein besseres Verständnis von Mechanismen der Signalübertragung in monozytären Zellen mit Bezug zu entzündlich-immunologischen Prozessen. Ein Schwerpunkt stellt dabei die auf systembiologische Methoden gestützte Untersuchung von Mechanismen dar, die an der Terminierung inflammatorischer Signalübertragung und der Entstehung verschiedener Toleranzformen 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: Dr. Grote-Koska, Prof. Dr. Brand)

In diesen Projekten wurden Referenzsysteme für diverse Messgrößen im Serum untersucht und entwickelt, z.B. zur Bestimmung des pH, von Elektrolyt- und Substratkonzentrationen, sowie für Enzyme und Pharmaka. 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.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Novel regulatory themes in immune cell signaling - endolysosomal trafficking controls Toll-like receptor signaling and inflammatory reactions

The Group for Inflammation Research (Head Prof. KH Lee) explores novel regulatory mechanisms that control immune cell signaling and inflammatory responses. The project presented here originated from an unexpected observation by

Prof. Lee's research team, that found that a regulator of lysosomal trafficking, called *Lyst*, selectively controls certain Toll-like receptor (TLR)-mediated pro-inflammatory responses. Mutations in the *Lyst* gene cause Chédiak-Higashi syndrome (CHS), a severe immunodeficiency disorder that, among other manifestations, is characterized by persistent and recurrent bacterial infections. Cellular key features of CHS and its orthologous murine disorder beige are defects in endolysosomal trafficking/organization that result in enlarged lysosome-related structures. The mechanistic link between altered endolysosomal organization in *Lyst*-mutant cells and the immunological pathophysiology of CHS is, however, still largely unclear.

By utilizing *Lyst*-mutant beige (*Bg-J*) mice we could show that *Lyst* selectively controls TLR3- and TLR4-mediated pro-inflammatory cytokine responses by specific regulation of the TRIF signaling pathway in dendritic cells and macrophages. *Lyst*-mutant cells showed defective activation/phosphorylation of TBK1 and IRF3, two key components of the TRIF pathway, an endosomal signaling pathway that is common TLR3 and TLR4 signaling, but not utilized by other TLRs.

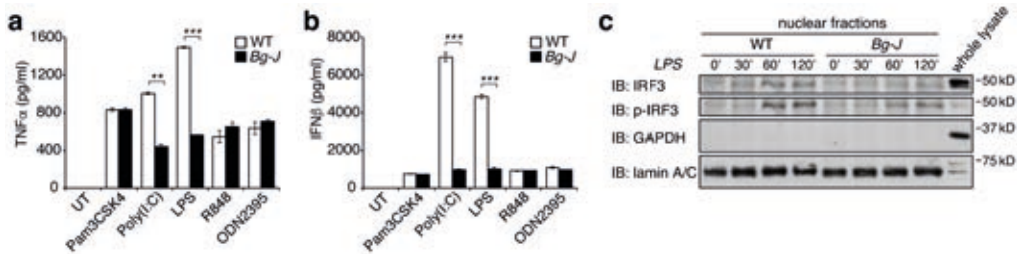


Fig. 1: *Lyst* selectively controls TLR3- and TLR4-mediated production of pro-inflammatory cytokines by regulating the TRIF/IRF3 signaling pathway. **(a, b)** Bone marrow-derived dendritic cells from wild type (WT) and *Lyst*-mutant *Bg-J* mice were stimulated for 6h with the indicated TLR ligands and release of **(a)** TNF α and **(b)** IFN β into culture supernatants was quantified. **(c)** Bone marrow-derived macrophages from WT and *Bg-J* mice were stimulated with LPS for the indicated times. Nuclear extracts were analyzed by immunoblotting for phosphorylated (p-) IRF3 and total IRF3. Blots were reprobbed for GAPDH (cytoplasmic marker) and lamin A/B (nuclear marker). (J Exp Med. 2017 Jan;214(1):227-244. Epub 2016 Nov 23.).

Importantly, we could demonstrate physiological relevance of these signaling defects for *in vivo* immunity in experimental models of acute inflammation. *In vivo*, loss of functional *Lyst* resulted in increased susceptibility to bacterial infection and impaired inflammatory responses to TLR3 and TLR4 ligands. Consequently, *Lyst*-mutant mice were also largely resistant to endotoxin-induced septic shock.

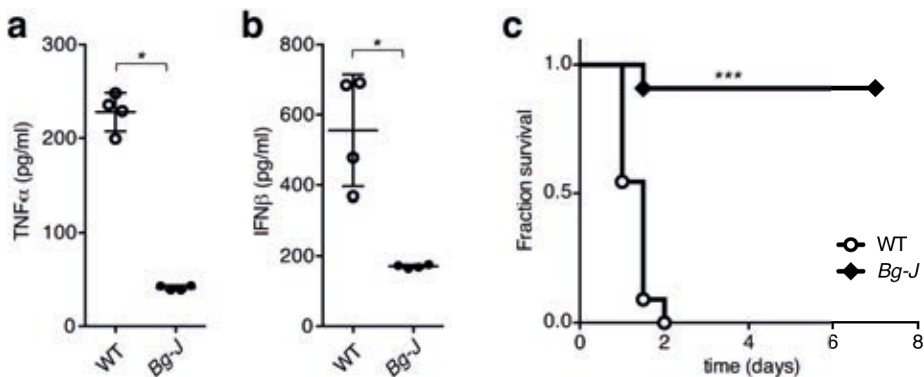


Fig.2: *Lyst*-mutant *Bg-J* mice are protected from LPS-induced septic shock. WT and *Lyst*-mutant *Bg-J* mice were injected intraperitoneally (i.p.) with LPS from *S. Typhimurium*. Blood was taken 1h after LPS injection and serum concentrations of **(a)** TNF α and **(b)** IFN β were determined. **(c)** Kaplan-Meier analysis of the survival of WT and *Bg-J* mice injected i.p. with LPS. n=11 per genotype. ***P<0.0001 (log-rank test). (J Exp Med. 2017 Jan;214(1):227-244. Epub 2016 Nov 23.).

Further mechanistic studies revealed that loss of functional *Lyst* results in defective conversion from EEA1+ early phagosomes to Rab7+ late phagosomal compartments upon TLR4 stimulation. This failure to form an activation-induced Rab7+ endosomal/phagosomal compartment in *Lyst*-mutant cells correlated with defective TRIF-signaling in these cells, suggesting that active TRIF-signaling may originate from Rab7+ intracellular compartments. In additional immunofluorescence microscopy studies we could confirm this hypothesis by directly visualizing TRIF-mediated signaling events, such as recruitment and activation (=phosphorylation) of TBK1, at Rab7+ endosomal compartments in primary macrophages. Moreover, we could also demonstrate that upon TLR4 activation TRIF itself localizes to Rab7+ endosomal/phagosomal compartments. Together, these findings identify the activation-induced Rab7+ phagosomal compartment as the so far elusive signal transducing organelle that mediates active TRIF-signaling. By applying siRNA mediated gene knock-down in primary macrophages, we could further demonstrate that Rab7 protein function itself is actively involved in the regulation of TRIF signaling. Together, our data indicate that Rab7+ compartments serve as essential signaling platforms that mediate TRIF-dependent TLR signaling. Moreover, the data also reveal a so far unrecognized function of *Lyst*, that couples the regulation of endolysosomal trafficking to the control of specific TLR signaling pathways.

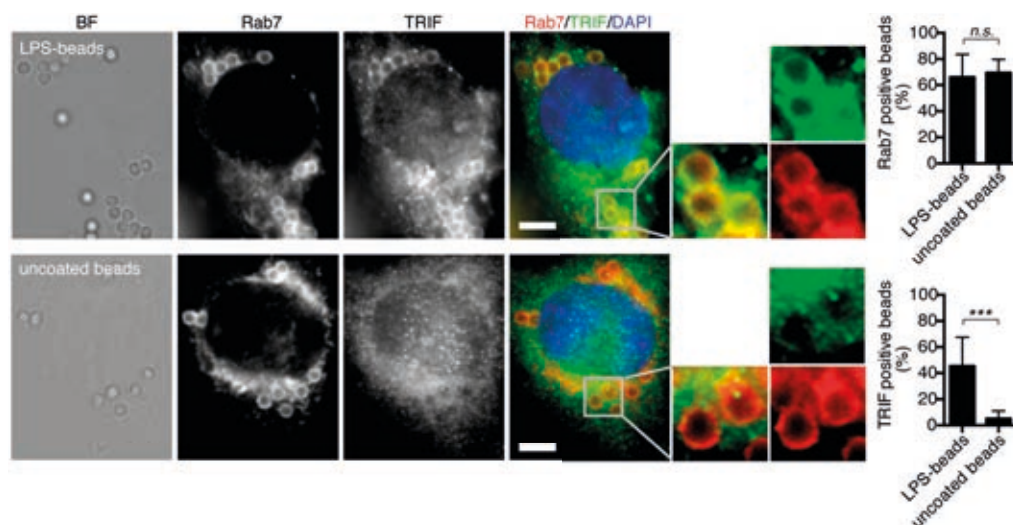


Fig. 3: Rab7-positive endosomal compartments serve as a signaling platform for TRIF signaling. THP-1 cells were differentiated into macrophage-like cells and were exposed for 60 min to LPS-beads or uncoated beads. Cells were fixed and stained for Rab7 and TRIF. Bars, 5 μ m. Graphs show quantification of percentages of bead-containing phagosomes that were positive for Rab7 (top) or TRIF (bottom). >150 bead-containing phagosomes were analyzed for each condition. (J Exp Med. 2017 Jan;214(1):227-244. Epub 2016 Nov 23.)

Finally, by applying CRISPR/Cas9 genome editing technology to human cells, we could show that the immunoregulatory function of *Lyst* on specific TLR-mediated signaling pathways is conserved in the human system. *LYST*-mutant human cells were severely compromised in their ability to activate the TRIF-dependent interferon response upon stimulation with TLR3 and TLR4 ligands. Defects in this important innate immune cell signaling pathway likely contribute to the severe immune deficits in patients with Chédiak-Higashi syndrome. Thus, our findings also add to a better understanding of human disease mechanisms.

Taken together, the identification of lysosomal trafficking regulator *Lyst* as a specific regulator of TLR3- and TLR4-mediated endosomal TRIF signaling reveals how the regulation of the intracellular membrane trafficking network is functionally linked to specific signaling pathways. Our study in genetic mouse and human model systems thus introduces

an innovative research concept that links fundamental cell biological principles, such as the regulation of the cellular membrane trafficking network, to innate immune receptor signaling. Importantly, our data highlight the significance of this interrelation for inflammatory reactions *in vivo* and suggest a mechanistic link to human immunopathology.

The results of this study were published in the Journal of Experimental Medicine (J Exp Med. 2017 Jan; 214(1): 227-244. Epub 2016 Nov 23.).

■ Projektleitung: Lee, Kyeong-Hee (Prof. Dr. rer. nat.); Föger, Niko (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (1254/3-1)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Regulation NF-kappa B-assoziiierter Signalübertragung durch C/EBPbeta

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.); Förderung: DGKL

Regulation des C/EBPbeta-Systems durch FLT3-Rezeptor-abhängige Signalwege

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.), Huber, René (Dr. rer. nat.); Förderung: DGKL

Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.); Förderung: DGKL

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

Entwicklung von Referenzsystemen für international standardisierte Messverfahren zur Bestimmung katalytischer Enzymkonzentrationen sowie für die Bestimmung von Pharmaka (z.B. Valproinsäure), Proteinen (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

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: Lichthagen, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Abedalkhader, Rozan (Dr. rer. hum.); Kooperationspartner: Weißborn, Karin (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie; Förderung: DGKL

Originalpublikationen

Frantzi M, Van Kessel KE, Zwarthoff EC, Marquez M, Rava M, Malats N, Merseburger AS, Katafigiotis I, Stravodimos K, Mullen W, Zoidakis J, Makridakis M, Pejchinovski M, Critselis E, Lichtinghagen R, Brand K, Dakna M, Roubelakis MG, Theodorescu D, Vlahou A, Mischak H, Anagnostou NP. Development and validation of urine-based peptide biomarker panels for detecting bladder cancer in a multi-center study. *Clin Cancer Res* 2016;22(16):4077-4086

Grosse GM, Schulz-Schaeffer WJ, Teebken OE, Schuppner R, Dirks M, Worthmann H, Lichtinghagen R, Maye G, Limbourg FP, Weisenborn K. Monocyte Subsets and Related Chemokines in Carotid Artery Stenosis and Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci* 2016;17(4):E433

Habener A, Chowdhury A, Echtermeyer F, Lichtinghagen R, Theilmeier G, Herzog C. MitoNEET Protects HL-1 Cardiomyocytes from Oxidative Stress Mediated Apoptosis in an In Vitro Model of Hypoxia and Reoxygenation. *PLoS One* 2016;11(5):e0156054

Heiderich S, Jürgens J, Rudolf D, Denhardt N, Echtermeyer F, Leffler A, Sümpelmann R, Lichtinghagen R, Witt L. Compatibility of common drugs with acetate-containing balanced electrolyte solutions in pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2016;26(6):590-598

Kaufholdt D, Baillie CK, Bikker R, Burkart V, Dudek CA, Pein Lv, Rothkegel M, Mendel RR, Hänsch R. The molybdenum cofactor biosynthesis complex interacts with actin filaments via molybdenum insertase Cnx1 as anchor protein in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Sci* 2016;244:8-18

Lutterkort GL, Wranke A, Yurdaydin C, Budde E, Westphal M, Lichtinghagen R, Stift J, Bremer B, Hardtke S, Keskin O, Idilman R, Koch A, Manns MP, Dienes HP, Wedemeyer H, Heidrich B. Non-Invasive Fibrosis Score for Hepatitis Delta. *Liver Int* 2017;37(2):196-204

Manno B, Oellerich T, Schnyder T, Corso J, Lösing M, Neumann K, Urlaub H, Batista FD, Engelke M, Wienands J. The Dok-3/Grb2 adaptor module promotes inducible association of the lipid phosphatase SHIP with the BCR in a coreceptor-independent manner. *Eur J Immunol* 2016;46(11):2520-2530

Markova M, Pivovarova O, Hornemann S, Sucher S, Frahnw T, Wegner K, Machann J, Petzke KJ, Hierholzer J, Lichtinghagen R, Herder C, Carstensen-Kirberg M, Roden M, Rudovich N, Klaus S, Thomann R, Schneeweiss R, Rohn S, Pfeiffer AF. Isocaloric Diets High in Animal or Plant Protein Reduce Liver fat and Inflammation in Individuals with Type 2 Diabetes. *Gastroenterology* 2017;152(3):571-585.e8

Roth S, Bergmann H, Jaeger M, Yeroslaviz A, Neumann K, Koenig PA, Prazeres da Costa C, Vanes L, Kumar V, Johnson M, Menacho-Marquez M, Habermann B, Tybulewicz VL, Netea M, Bustelo XR, Ruland J. Vav Proteins Are Key Regulators of Card9 Signaling for Innate Antifungal Immunity. *Cell Rep* 2016;17(10):2572-2583

Sander J, Cavalleri JM, Terhardt M, Bochnia M, Zeyner A, Zuraw A, Sander S, Peter M, Janzen N. Rapid diagnosis of hypoglycin A intoxication in atypical myopathy of horses. *J Vet Diagn Invest*

2016;28(2):98-104

Sander J, Terhardt M, Sander S, Janzen N. Quantification of hypoglycin A as butyl ester. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2016;1029-1030:169-173

Schinke J, Kolog Gulko M, Christmann M, Valerius O, Stumpf SK, Stirz M, Braus GH. The DenA/DEN1 Interacting Phosphatase DipA Controls Septa Positioning and Phosphorylation-Dependent Stability of Cytoplasmic DenA/DEN1 during Fungal Development. *PLoS Genet* 2016;12(3):e1005949

Schönemeier B, Metzger J, Klein J, Husi H, Bremer B, Armbrecht N, Dakna M, Schanstra JP, Rosendahl J, Wiegand J, Jäger M, Mullen W, Breuil B, Plentz RR, Lichtinghagen R, Brand K, Kühnel F, Mischak H, Manns MP, Lankisch TO. Urinary Peptide Analysis Differentiates Pancreatic Cancer From Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 2016;45(7):1018-1026

Schuster R, Kleimann A, Rehme MK, Taschner L, Glahn A, Groh A, Frieling H, Lichtinghagen R, Hillemecher T, Bleich S, Heberlein A. Elevated methylation and decreased serum concentrations of BDNF in patients in levomethadone compared to diamorphine maintenance treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017;267(1):33-40

Waschki B, Kirsten AM, Holz O, Meyer T, Lichtinghagen R, Rabe KF, Magnussen H, Welte T, Watz H, Janciauskiene S. Angiopoietin-like protein 4 and cardiovascular function in COPD. *BMJ Open Respir Res* 2016;3(1):e000161

Westphal A, Cheng W, Yu J, Grassl G, Krautkrämer M, Holst O, Föger N, Lee KH. Lysosomal trafficking regulator Lyst links membrane trafficking to toll-like receptor-mediated inflammatory responses. *J Exp Med* 2017;214(1):227-244

Zierk J, Arzideh F, Haeckel R, Cario H, Frühwald MC, Gross HJ, Gscheidmeier T, Hoffmann R, Krebs A, Lichtinghagen R, Neumann M, Ruf HG, Steigerwald U, Streichert T, Rascher W, Metzler M, Rauh M. Pediatric reference intervals for alkaline phosphatase. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(1):102-110

Abstracts

2016 wurden 9 Abstracts publiziert.

Promotionen

Attili/Abedalkhader, Rozan Romel (Dr. rer. biol. hum.): Cellular and molecular characterization of the effects of different anticoagulants on the regulation of matrix metalloproteinase 9.

Bikker, Rolf (Dr. rer. nat.): Molekulare Mechanismen der TNF-Toleranz in monozytären Zellen.

Welz, Bastian (Dr. rer. nat.): Regulation des Transkriptionsfaktors C/EBP β während monozytärer Differenzierung Beteiligung der Proteinkinase R.

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: Blood, 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; Stellv. Vorsitzender der Weiterbildungskommission (Klinischer Chemiker) der DGKL; Chairman des „Education and Training“ Komitees der European Federation of Laboratory Medicine (EFLM); Veranstalter eines Repetitoriums für Klinische Chemiker und Laborärzte; Mitglied im Editorial Board folgender Zeitschriften: Disease Markers (Hindawi Publishing Corporation); Gutachter für folgende Zeitschriften: Gastroenterology.

Lee, Kyeong-Hee (Prof. Dr. rer. nat.): Chairman und Organisation eines wissenschaftlichen Symposiums (Titel: „Immune modulation in cancer and its therapeutic potential“, DGKL-Kongress 2016).

Huber, René (Dr. rer. nat.): Gutachter für folgende Zeitschriften: Rheumatology; British Journal of Haematology; 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

Neumann, Konstantin (Dr. rer. nat.): Gutachter für folgende Zeitschriften: Molecular Immunology

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

- **Direktor: Prof. Dr. Sebastian Suerbaum** (bis 31.08.2016)
- **Kommissarische Leitung: Prof. Dr. Sebastian Suerbaum** (ab 01.09.2016)
Tel.: 0511/532-6769 • E-Mail: suerbaum.sebastian@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/mikrobiologie.html
 - Keywords: Mikrobiologie, Krankenhaushygiene, Pathogenese, Genomik, Infektionsimmunologie, Mikrobiom, Infektion

Forschungsprofil

Die Hauptaufgaben des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der MHH (IMMKH) sind Forschung über Infektionskrankheiten (Infektionserreger und Infektabwehr), die Labordiagnostik von Infektionen durch Bakterien, Pilze und Parasiten, die Beratung der behandelnden Ärzte bei der Diagnostik, Therapie und Prävention von Infektionskrankheiten, die Krankenhaushygiene und die Lehre für Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Biologie und anderer Fachrichtungen. Das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene hat seit vielen Jahren eine zentrale Stellung in der Forschungslandschaft der MHH, der Lehre und der klinischen Versorgung inne. 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. Prof. Dr. Guntram Graßl hat eine DZIF W2-Professur „Medizinische Mikrobiomforschung“ und der Schwerpunkt seiner Forschungsarbeiten sind Wirt-Pathogen-Mikrobiota-Interaktionen. Der Schwerpunkt der Forschungsarbeiten von Prof. Dr. Dirk Hofreuter, der das Institut zum 31.07.2016 verlassen hat, sind die Auswirkungen metabolischer Unterschiede bei *Campylobacter jejuni* und verwandten Spezies auf den Infektionsverlauf sowie die Persistenz in verschiedenen Wirtsorganismen. Der Institutsdirektor, Prof. Dr. Sebastian Suerbaum, hat zum 01.09.2016 einen Ruf auf den Lehrstuhl für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene am Max von Pettenkofer-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität, München, angenommen. Gleichzeitig hat Prof. Dr. Suerbaum bis auf Weiteres noch die kommissarische Leitung des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Medizinischen Hochschule Hannover inne. Stellvertretende Institutsleiter sind Dr. Stefan Ziesing, der zugleich die kommissarische Leitung für den Bereich Diagnostik übernommen hat, sowie Prof. Dr. Franz-Christoph Bange, Leiter des Bereichs Krankenhaushygiene.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Die Bedeutung des Essig- und Milchsäurestoffwechsels für die Physiologie von *Mycobacterium tuberculosis*

Im Jahr 2014 haben sich weltweit 9,6 Mio. Menschen neu mit *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), dem Erreger der

Tuberkulose (TB), infiziert. Verbreitete Armut, Unterernährung und eine erhöhte Exposition gegenüber Mtb begünstigen die TB in Südostasien und Afrika, den Regionen mit der höchsten Inzidenz und Prävalenz. Im Jahr 2014 starben weltweit 1,5 Mio. Menschen an einer TB, darunter 390.000 HIV-Positive. In Deutschland erkrankten im Jahr 2014 insgesamt 4.488 Menschen an einer TB. Nachdem die Inzidenz in Deutschland über viele Jahre rückläufig war, steigt die Zahl der Neu-Erkrankungen seit 2013 wieder.

Der Mensch ist der einzige Wirt für Mtb. Der Erreger vermehrt sich langsam (eine Zellteilung/Tag). Strukturelle (z. B. eine lipdireiche Zellwand, die für die Säurefestigkeit verantwortlich ist) und physiologische Eigenschaften (z. B. die Fähigkeit, den eignen Stoffwechsel zu drosseln und damit eine phänotypische Resistenz gegen Chemotherapeutika aufzubauen) tragen zur Virulenz von Mtb bei. Mtb ist fakultativ intrazellulär - die Zielzelle ist der Makrophage. Essig- und Milchsäuren sind Substrate und Produkte zentraler Stoffwechselwege bei vielen bakteriellen Erregern. In-vivo-Messungen an verschiedenen Tiermodellen haben gezeigt, dass beide Carbonsäuren in mit Mtb-infiziertem Gewebe akkumulieren

Die Stoffwechselwege für Essigsäure- und Milchsäureverwertung wurden bisher bei Mtb nicht untersucht, da sie üblicherweise bei anaeroben Bakterien von Bedeutung sind, Mtb aber zu den obligat aeroben Erregern gehört. Wir hatten beobachtet, dass in Gegenwart von bestimmten Kohlenstoffquellen Mtb auch unter aeroben Bedingungen große Mengen Essigsäure produziert. Dies führte zu unserer Hypothese, dass Mtb Essigsäure als "Überlauf" produziert und sezerniert. Wir identifizierten den molekularen Mechanismus der Essigsäureproduktion indem wir Deletionsmutanten von Mtb mit Defekten in der Phosphotransacetylase (kodiert durch das Gen *pta*) und der Acetatkinase (kodiert durch das Gen *ackA*) herstellten und zeigten, dass diese keine Essigsäure mehr produzierten. Der PTA_ACKA-Stoffwechselweg war reversibel und nicht nur für die Essigsäureproduktion sondern auch für deren Verwertung verantwortlich. Die Essigsäureverwertung wurde darüber hinaus auch durch die Acetyl-CoA-Synthetase (kodiert durch das Gen *acs*) gewährleistet. Unsere Untersuchungen zeigten auch, dass die Akkumulation von Essigsäurephosphat, einem Zwischenprodukt im Essigsäurestoffwechsel, toxisch für den Mtb ist.

Milchsäure wird von Makrophagen produziert - der Erreger selbst ist dazu nicht in der Lage. Aktivierte Makrophagen stellen ihren Stoffwechsel von Atmung auf aerobe Milchsäuregärung um (sog. Warburg-Effekt, erstmalig beschrieben von Otto Warburg bei hochaktiven Tumorzellen). Dies führte zu unserer Hypothese, dass intrazelluläre Mtb die vom Makrophagen produzierte Milchsäure für ihren eigenen Stoffwechsel verwerten. Wir zeigten, dass Mtb Milchsäure als Kohlenstoffquelle für Wachstum in vitro verwendet. Gendeletionsmutanten von Mtb identifizierten die Laktatdehydrogenase 2 (kodiert durch das Gen *ldd2*) als das für die Laktatverwertung verantwortliche Enzym. C13-Fluss-Experimente zeigten, dass während des Wachstums von Mtb auf (U-13C3)-Milchsäure der überwiegende Anteil der Milchsäure durch den Zitratzyklus der Gluconeogenese zugeführt wird. Dieser Befund wies auf die Phosphoenolpyruvatecarboxykinase (kodiert durch das Gen *pckA*) als ein Schlüsselenzym bei der Milchsäureverwertung hin. Diese Hypothese bestätigten wir mit Hilfe der Untersuchung von *pckA*-Deletionsmutanten von Mtb. Die Rolle der PCKA bei der Milchsäureverwertung zeigte auch, dass die Fettsäure- und Milchsäureverwertung in Mtb eng miteinander verbunden sind. Fettsäuren sind als wichtigste Kohlenstoffquelle für das Wachstum und Überleben von Mtb fest etabliert. Um die Rolle der Milchsäureverwertung durch Mtb während der Infektion zu untersuchen, infizierten wir primäre humane Makrophagen mit Mtb-Mutanten mit einer defekten Milchsäureverwertung. Im Gegensatz zum Mtb-Wildtyp war das intrazelluläre Wachstum der Δ ldd2-Mutante reduziert. Weitere Untersuchungen wiesen darauf hin, dass eine Funktion der Milchsäureverwertung durch Mtb in der Detoxifizierung erhöhter Mengen von Milchsäure liegt.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass der Essigsäure- und Milchsäurestoffwechsel in Mtb verschiedenen Funktionen dient. Neben der Nutzung als Kohlenstoffquelle werden wichtige Anpassungsmechanismen des Pathogens an die Bedingungen während der Infektion gewährleistet, wie z. B. die Notwendigkeit eines Essigsäure-„Ventils“ oder die Detoxifizierung von Milchsäure.

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Huber, Claudia (Dr. rer. nat.), Technische Universität München, Institut für Biochemie; Eisenreich, Wolfgang (Prof. Dr. rer. nat. habil.), Technische Universität München, Institut für Biochemie; Förderung: DFG, SFB 900

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Mycobacterial adaptation to environmental changes during chronic infection

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 900, Teilprojekt A7

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.

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, André (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

Infect-ERA III, SalHostTrop - Verständnis des human-spezifischen Wirtstropismus typhoidaler Salmonellen

■ Projektleitung: Graßl, Guntram (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF 031L0093B, PTJ

Host and bacterial factors driving chronic Salmonella infections

■ Projektleitung: Graßl, Guntram (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, SFB 900, Teilprojekt A8

Susceptibility of toll like receptor-11 deficient mice to Salmonella infections

■ Projektleitung: Graßl, Guntram (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: HBRS, ZIB

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.), Strukturbioogie, MHH; Brinkmann, Melanie (Prof. Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 900, Teilprojekt B6

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

Entwicklung eines neuen Mausmodells zur Untersuchung angeborener Immunantworten gegen Helicobacter pylori

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.),

MHH, Med. Mikrobiologie; Förderung: DFG NV

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; Glage, Silke (Dr. med. vet.) Zentrales Tierlabor MHH; Förderung: BMWI

Der C3a-Rezeptor als Modulator der spezifischen zellulären Immunantwort im Maus-Pneumoniemodell mit Chlamydia psittaci

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Glage, Silke (Dr. med. vet.) Zentrales Tierlabor der MHH; Köhl, Jörg (Prof. Dr. med.) Institut für systemische Entzündungsforschung, Universität Lübeck; Förderung: DFG NV

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; 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

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)

Epidemiology and systems biology of the bacterial pathogen *Clostridium difficile* (CDIFF), TP D4 Genomic adaptations of *C. difficile* during infection

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.)/Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.); Förderung: NMWK über TU Braunschweig (Niedersächsisches Vorab)

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.); Förderung: BMBF, HZI

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung AD 01.003 Standortkoordination

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZI

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.001 Koordination

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZI

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.701 CEGIMIR

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZI

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.702 W2-Professorship „Medical Microbiomics“

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZI

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.703 Clinical Scientist Research Group „GI Infections“

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZI

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.803 WP4 *Helicobacter pylori* eradication effects on GI microbiome signature and reversibility by probiotic supplementation

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZI

Genome changes, microbiota and inflammation during chronic infections by Epsilonproteobacteria

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), MHH, Med. Mikrobiologie

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

Ahlenstiel-Grunow T, Hachmeister S, Bange FC, Wehling C, Kirschfink M, Bergmann C, Pape L. Systemic complement activation and complement gene analysis in enterohaemorrhagic *Escherichia coli*-associated paediatric haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(7):1114-1121

Arbore G, West EE, Spolski R, Robertson AA, Klos A, Rheinheimer C, Dutow P, Woodruff TM, Yu ZX, O'Neill LA, Coll RC, Sher A, Leonard WJ, Köhl J, Monk P, Cooper MA, Arno M, Afzali B, Lachmann HJ, Cope AP, Mayer-Barber KD, Kemper C. T helper 1 immunity requires complement-driven NLRP3 inflammasome activity in CD4(+) T cells. *Science* 2016;352(6292):aad1210

Bajor A, Luhr A, Brockmann D, Suerbaum S, Framme C, Sedlacek L. *Listeria monocytogenes* endophthalmitis - case report and review of risk factors and treatment outcomes. *BMC Infect Dis* 2016;16:332

Barrozo RM, Hansen LM, Lam AM, Skoog EC, Martin ME, Cai LP, Lin Y, Latoscha A, Suerbaum S, Canfield DR, Solnick JV. CagY is an Immune-Sensitive Regulator of the *Helicobacter pylori* Type IV Secretion System. *Gastroenterology* 2016;151(6):1164-1175.e3

Behrens W, Schweinitzer T, McMurry JL, Loewen PC, Buettner FF, Menz S, Josenhans C. Localisation and protein-protein interactions of the *Helicobacter pylori* taxis sensor TlpD and their connection to metabolic functions. *Sci Rep* 2016;6:23582

Bitzer M, Gastmeier P, Vonberg RP. Nosokomiale Ausbrüche durch Carbapenemase-produzierende *Klebsiella pneumoniae* - Ergebnisse eines systematischen Reviews. *HYG MED* 2016;41(1/2):D24-D31

Bönig T, Olbermann P, Bats SH, Fischer W, Josenhans C. Systematic site-directed mutagenesis of the *Helicobacter pylori* CagL protein of the Cag type IV secretion system identifies novel functional domains. *Sci Rep* 2016;6:38101

Bubendorfer S, Krebs J, Yang I, Hage E, Schulz TF, Bahlawane C, Didelot X, Suerbaum S. Genome-wide analysis of chromosomal import patterns after natural transformation of *Helicobacter pylori*. *Nat Commun* 2016;7:11995

Cammann S, Timrott K, Vonberg RP, Vondran FW, Schrem H, Suerbaum S, Klempnauer J, Bektas H, Kleine M. Cholangitis in the postoperative course after biliodigestive anastomosis. *Langenbecks Arch Surg* 2016;401(5):715-724

Dupont A, Sommer F, Zhang K, Repnik U, Basic M, Bleich A, Kühnel M, Bäckhed F, Litvak Y, Fulde M, Rosenshine I, Hornef MW. Age-Dependent Susceptibility to Enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) Infection in Mice. *PLoS Pathog* 2016;12(5):e1005616

Elhadad D, Desai P, Grassl GA, McClelland M, Rahav G, Gal-Mor O. Differences in Host Cell Invasion and *Salmonella* Pathogenicity Island 1 Expression between *Salmonella enterica* Serovar Paratyphi A and Nontyphoidal S. *Typhimurium*. *Infect Immun*

2016;84(4):1150-1165

Kaase M, Schimanski S, Schiller R, Beyreiss B, Thürmer A, Steinmann J, Kempf VA, Hess C, Sobottka I, Fenner I, Ziesing S, Burckhardt I, von Müller L, Hamprecht A, Tammer I, Wantia N, Becker K, Holzmann T, Furitsch M, Volmer G, Gatermann SG. Multicentre investigation of carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in German hospitals. *Int J Med Microbiol* 2016;306(6):415-420

Kammer J, Ziesing S, Aguirre Davila L, Bültmann E, Illsinger S, Das AM, Haffner D, Hartmann H. Neurological Manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* Infection in Hospitalized Children and Their Long-Term Follow-Up. *Neuropediatrics* 2016;47(5):308-317

Kehrmann J, Kurt N, Rueger K, Bange FC, Buer J. GenoType NTM-DR for identifying *Mycobacterium abscessus* subspecies and determining molecular resistance. *J Clin Microbiol* 2016;54(6):1653-1655

Kehrmann J, Wessel S, Murali R, Hampel A, Bange FC, Buer J, Mosel F. Principal component analysis of MALDI TOF MS mass spectra separates *M. abscessus* (sensu stricto) from *M. massiliense* isolates. *BMC Microbiol* 2016;16(1):24

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM, European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66(1):6-30

Piening B, Vonberg RP, Gastmeier P. Die Aufbereitung von Duodenoskopen: ein beherrschbares Risiko? *HYG MED* 2016;41(1/2):D11-D14

Preitsch M, Heiden SE, Beerbaum M, Niedermeyer TH, Schneefeld M, Herrmann J, Kumpfmüller J, Thürmer A, Neidhardt I, Wiesner C, Daniel R, Müller R, Bange FC, Schmieler P, Schweder T, Mundt S. Effects of Halide Ions on the Carbamidocyclophane Biosynthesis in *Nostoc* sp. CAVN2. *Mar Drugs* 2016;14(1):21

Rausch P, Basic M, Batra A, Bischoff SC, Blaut M, Clavel T, Gläser J, Gopalakrishnan S, Grassl GA, Günther C, Haller D, Hirose M, Ibrahim S, Loh G, Mattner J, Nagel S, Pabst O, Schmidt F, Siegmund B, Strowig T, Volynets V, Wirtz S, Zeissig S, Zeissig Y, Bleich A, Baines JF. Analysis of factors contributing to variation in the C57BL/6J fecal microbiota across German animal facilities. *Int J Med Microbiol* 2016;306(5):343-355

von Lengerke T, Schulz-Stübner S, Chaberny IF, Lutze B. Psychologie der Händehygiene-Compliance: Von der Motivation zum Verhalten. *Krankenh hyg up2date* 2016;11(2):135-150

von Schawen M, Dorner M, Hueging K, Foquet L, Gerges S, Hre-

bikova G, Heller B, Bitzegeio J, Doerrbecker J, Horwitz JA, Gerold G, Suerbaum S, Rice CM, Meuleman P, Pietschmann T, Ploss A. Expanding the Host Range of Hepatitis C Virus through Viral Adaptation. *MBio* 2016;7(6):10.1128/mBio.01915-10.1128/mBio.01916

Westphal A, Cheng W, Yu J, Grassl G, Krautkrämer M, Holst O, Föger N, Lee KH. Lysosomal trafficking regulator Lyst links membrane trafficking to toll-like receptor-mediated inflammatory responses. *J Exp Med* 2017;214(1):227-244

Wolters M, Oelke M, Lutze B, Weingart M, Kuczyk MA, Chaberny IF, Graf K. Deep Surgical Site Infections after Open Radical Cystectomy and Urinary Diversion Significantly Increase Hospitalisation Time and Total Treatment Costs. *Urol Int* 2016;DOI: 10.1159/000449472

Yang I, Woltemate S, Piazuolo MB, Bravo LE, Yopez MC, Romero-Gallo J, Delgado AG, Wilson KT, Peek RM, Correa P, Josenhans C, Fox JG, Suerbaum S. Different gastric microbiota compositions in two human populations with high and low gastric cancer risk in Colombia. *Sci Rep* 2016;6:18594

Ziesing S, Suerbaum S, Sedlacek L. Fungal epidemiology and diversity in cystic fibrosis patients over a 5-year period in a national reference center. *Med Mycol* 2016;54(8):781-786

Übersichtsarbeiten

Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P, Bolten W, Bornschein J, Buderus S, Glocker E, Hoffmann JC, Koletzko S, Labenz J, Mayerle J, Miehle S, Mössner J, Peitz U, Prinz C, Selgrad MSuerbaum S, Venerito M, Vieth M. S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuserkrankheit. *Z Gastroenterol* 2016;54(4):327-363

Günther C, Josenhans C, Wehkamp J. Crosstalk between microbiota, pathogens and the innate immune responses. *Int J Med Microbiol* 2016;306(5):257-265

Vonberg RP. Höher, schneller, weiter - Neue Methoden der Infektiionsdiagnostik. *Intensivmed* 2016;12(1):41-56

Buchbeiträge, Monografien

Bange FC. Nocardien und andere aerobe Aktinomyzeten. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 351-354 (Springer-Lehrbuch)

Bange FC, Fille M. Antimykobakterielle Therapeutika. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 763-766 (Springer-Lehrbuch)

Bange FC, Hahn H, Kaufmann SHE, Ulrichs T. Mykobakterien. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 337-350 (Springer-Lehrbuch)

Bär W, Suerbaum S. Physiologische Bakterienflora: Regulation und Wirkungen, iatrogene Störungen und Probiotika. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 27-36 (Springer-Lehrbuch)

Fille M, Ziesing S. Antibakterielle Wirkung. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 709-712 (Springer-Lehrbuch)

Fille M, Ziesing S. Auswahl antimikrobieller Substanzen (Indikation). In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 723-726 (Springer-Lehrbuch)

Fille M, Ziesing S. Kombinationen mit β -Laktamase-Inhibitoren. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 735-736 (Springer-Lehrbuch)

Fille M, Ziesing S. Lincosamide (Clindamycin). In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 753-754 (Springer-Lehrbuch)

Heim A, Ziesing S, Vonberg RP. Klinische Diagnostik und Probenahme. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 123-130 (Springer-Lehrbuch)

Höck M, Ziesing S. Tetracycline (Doxycyclin) und Glycylcycline. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 749-752 (Springer-Lehrbuch)

Hornef M. Weitere medizinisch bedeutsame Bakterien. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 417-421 (Springer-Lehrbuch)

Hornef M. Vibrionen, Aeromonas. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 255-260 (Springer-Lehrbuch)

Josenhans C, Hahn H. Bakterien: Definition und Aufbau. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 173-182 (Springer-Lehrbuch)

Josenhans C, Hahn H. Bakterien: Vermehrung und Stoffwechsel. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]:

Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 183-186 (Springer-Lehrbuch)

Josenhans C, Suerbaum S, Hofreuter D. *Campylobacter*. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 271-276 (Springer-Lehrbuch)

Klos A. Chlamydien. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 405-416 (Springer-Lehrbuch)

Lutze B, Chaberny IF, Graf K, Krauth C, Lange K, Schwadtke L, Stahmeyer J, von Lengerke T. Risiko - im Griff? Ergebnisse des PSYGIENE-Projekts zur Motivationslage bezüglich der eigenen hygienischen Händedesinfektion bei Ärzten und Pflegekräften der Intensivmedizin. In: Ingensiep HW, Popp W [Hrsg.]: Hygiene-Aufklärung im Spannungsfeld zwischen Medizin und Gesellschaft. München: Verlag Karl Alber, 2016. S. 57-66 (Lebenswissenschaften im Dialog; 23)

Sedlacek L, Suerbaum S, Ziesing S. *Pseudomonas aeruginosa* bei CF-Patienten. In: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit [Hrsg.]: GERMAP 2015: Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch; Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland, 2016. S. 81-83

Suerbaum S. *Helicobacter*. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 277-282 (Springer-Lehrbuch)

Suerbaum S, Hahn H. Die medizinische Mikrobiologie im 21. Jahrhundert. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 3-6 (Springer-Lehrbuch)

Suerbaum S, Hornef M, Karch H. Enterobakterien. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 227-254 (Springer-Lehrbuch)

Vonberg RP, Gastmeier P. Systematic analysis of nosocomial outbreaks. In: Leber AL [Hrsg.]: Clinical Microbiology Procedures Handbook. 4th ed. Washington, D.C.: ASM Press, 2016. S. 13.4.3

Vonberg RP, Graf K. Prävention von Bakterien- und Virusinfektionen. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 275-164 (Springer-Lehrbuch)

Ziesing S, Fille M. Pharmakokinetik. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin:

Springer, 2016. S. 717-718 (Springer-Lehrbuch)

Ziesing S, Fille M. Resistenz. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 713-716 (Springer-Lehrbuch)

Ziesing S, Fille M, Dierich P. Nebenwirkungen. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 721-722 (Springer-Lehrbuch)

Ziesing S, Heim A, Vonberg RP. Methoden der mikrobiologischen Diagnostik. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. S. 131-150 (Springer-Lehrbuch)

Herausgeberschaften

Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage, Berlin: Springer, 2016. XXXVII, 954 Seiten (Springer-Lehrbuch)

Abstracts

2016 wurden 29 Abstracts publiziert.

Promotionen

Behrens, Wiebke (Dr. rer. nat. M.Sc.): Characterization of mechanisms mediating energy taxis of *Helicobacter pylori* in vitro and in vivo.

Billig, Sandra (Dr. rer. nat. M.Sc.): The role of acetate and lactate metabolism in the response of *Mycobacterium tuberculosis* against host derived stress.

Bothe, Miriam (Dr. rer. nat. M.Sc. Biomedicine): Functions of the cytotoxin CT166 of *Chlamydia trachomatis* D and homologous potential virulence factors of related chlamydial species.

Zhang, Kaiyi (Dr. rer. nat. M.Sc. Molecular Life Sciences): In vivo interaction of *Salmonella* with intestinal epithelium using a novel neonatal mouse model.

Rüger, Kai Ulrich (Dr. med.): Charakterisierung von rauen und glatten Morphotypen von *Mycobacterium abscessus* aus klinischen Isolaten.

Bachelor

Bollmann, Laura (B.Sc.): Charakterisierung von Antibiotikaresistenzen und Plasmiden in *Campylobacter coli*.

Wissenschaftspreise

Behrens, Wiebke (Dr. rer. nat.): DZIF-Promotionspreis der DGHM.

Torow, Natalia (Dr. rer. nat.): HBRS-Promotionspreis.

Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.): Preisträger beim MHH-Lehrpreis Humanmedizin für Dozentinnen und Dozenten im Jahr 2016 für das 3. Studienjahr.

Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.): Preisträger beim AStA-Lehrpreis Humanmedizin für Dozentinnen und Dozenten im Sommersemester 2016 für das 3. Studienjahr.

Auszeichnungen

Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.): Wahl zum Mitglied der European Academy of Microbiology.

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, Mitglied des DFG Fachkollegiums 204 Mikrobiologie, Virologie und Immunologie, 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 Norddeutschen Zentrums für Mikrobielle Genomforschung, 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 der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Mitglied im „Netzwerk Zukunft Hygiene“, Mitglied im „MRSA Plus Netzwerk“, Region Hannover.

Chhatwal, Patrick (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM).

GraBl, Guntram (Prof. Dr. rer. nat.): Vorstandsmitglied der Fachgruppe 'Microbiota, Probiota und Wirt' der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Editorial Board Mitglied von Frontiers in Molecular Innate Immunity, Gutachter für das BMBF im ERANet InfectERA (EU-Verbund), Gutachter für die German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development.

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 Graduiertenkollegs (DFG) IRTG 1273, Koordinator des Moduls Mikrobiologie II (für Naturwissenschaftler) im Bachelorstudiengang "Biologie" des ZEB Hannover, Koordinator des Moduls Medizinische Mikrobiologie (für Naturwissenschaftler) im Masterstudiengang "Biomedizin" der HBRS/MHH, Editorial Board Mitglied von PeerJ (Academic Editor), Editorial Board Member von Scientific Reports (Academic Editor).

Klos, Andreas (Prof. Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI), Editorial Board Mitglied von PLoS ONE.

Sedlacek, Ludwig (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Mitglied der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. (DMyKG), Mitglied der International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM), 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 der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM).

Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), 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-Sensitivitätstest-Komitees (NAK), Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Mitglied der Qualitätssicherungskommission der DGHM.

Institut für Molekularbiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Achim Gossler

Tel.: 0511/532-4443 • E-Mail: gossler.achim@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/218html

■ Keywords: Notch signaling, Delta1, Noto, Ziliogenese, Organogenese, Transkriptionelle Kontrolle, Harnleiter, Lungenentwicklung, Angiogenese, Zebrafisch, Endokardium, Herzmorphogenese, endotheliale Pathophysiologie, BMP, VEGF, CCM, Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis D, Ebola, Virologie

Forschungsprofil

Der Arbeitsschwerpunkt der Abteilung liegt auf der Analyse molekularer Mechanismen, die der Ausbildung des Körperplans sowie der Zelldifferenzierung und Organogenese zugrunde liegen. Innerhalb dieser Thematik werden musterbildende Prozesse, die Entwicklung einzelner Organe und ihrer differenzierten Zelltypen sowie zellbiologische Aspekte der Ziliogenese mit molekularbiologisch-molekulargenetischen Techniken untersucht. Als Modellorganismen dienen die Maus und der Zebrafisch. Darüber hinaus ist die Infektion der Leber und anderer epithelialer Gewebe durch human- pathogene Viren Thema einer Arbeitsgruppe, die in Kooperation mit der Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie besteht.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Kardiovaskuläre Entwicklungsgenetik im Zebrafisch

Projekt1: Die Biomechanik endokardialer Morphogenese

Während der Entwicklung des Herzens setzen Herzschlag und Blutfluss zusammen mit der Ausbildung der Herzkammern ein. Zu diesem Zeitpunkt besteht das Herz des Zebrafisches aus einem einfachen myokardialen Schlauch, der auf seiner Innenseite von einem spezialisierten Blutgefäß, dem Endokardium, ausgekleidet wird. Das Endokardium ist ein mechanosensitives Gewebe, welches den einsetzenden Blutfluss wahrnimmt und darauf mit Wachstum und mit einer Veränderung der endokardialen Zellformen reagiert. Diese Anpassungen des Endokardiums auf den biophysikalischen Reiz des Blutflusses bewirken, dass sich der Herzschlauch ballonartig vergrößert und sich dabei zwei unterschiedlich große Herzkammern ausbilden. In einer Studie konnten wir nun zeigen, dass hämodynamische Kräfte hierbei die Expression des Transkriptionsfaktors KLF2 aktivieren, einem zentralen Faktor in der endothelialen Mechanotransduktion. Im Endokardium reguliert KLF2 die Zellmorphologie und -größe, sowie morphogenetische Umformungen des Endokardiums. Uns interessiert nun, welche molekularen Mechanismen an den Interaktionen zwischen Endokardium und benachbartem Myokardium beteiligt sind. Unsere Arbeiten legen nahe, dass das Endokardium als Blutfluß-sensitives Gewebe, die morphologischen Anpassungen des Myokardium an die hämodynamischen Gegebenheiten des embryonalen Herzens steuert. Unter anderem kontrolliert KLF2 die Ausbildung von Herzklappen in Regionen mit starken hämodynamischen Scherkräften, sowie die Ausbildung unterschiedlicher Kardiomyozytenmorphologien in den inner curvature und outer curvature Seiten des Herzschlauches.

Projekt 2: Rolle der zerebralen kavernen Malformationsproteine (CCM) in endothelialer Biomechanik

Bei der seltenen Erkrankung zerebrale kavernöse Malformationen (cerebral cavernous malformations - CCM) bilden kleine Blutgefäße im Gehirn Wucherungen aus. Diese können undicht sein und Blutungen verursachen, die zu schweren neurologischen Ausfällen und Schlaganfällen führen. In einer kürzlich erschienen Publikation konnten wir zeigen, dass die CCM Proteine die Produktion von KLF2 negativ regulieren. In ccm mutanten Zebrafischen wird die Expression des mechanosensitiven Transkriptionsfaktors KLF2 im gesamten Blutgefäßsystem aktiviert, unabhängig davon, ob

ein mechanischer Reiz durch Blutfluss vorhanden ist. Dies wiederum führt zu morphologischen Veränderungen des Herzschlauches und von Blutgefäßen sowie zu unkontrolliertem Gefäßwachstum. Wir möchten nun genauer aufklären, über welche Mechanismen, CCM Proteine die Expression von KLF2 regulieren. Darüber hinaus interessiert uns, welche physiologische Funktionen CCM Proteine in Blutgefäßen und während der Endokardiumsentwicklung spielen.

Projekt 3: Pharmakologische Intervention zur Unterdrückung von zerebralen kavernen Malformationen (CCMCURE)

In einem weiteren Projekt koordiniert die Forschungsgruppe ein transatlantisches ERA-Net Konsortium zur Bekämpfung der zerebralen kavernen Malformationen (CCM), welche mit einer Häufigkeit von weniger als 1:5000 in der Allgemeinbevölkerung auftreten (CCMCURE). Weitere Partner des Projektes sind Prof. Jens von Kries (Screening Unit des Leibniz Institutes für molekulare Pharmakologie Berlin & Berliner Institut für Gesundheitsforschung), Prof. Brent Derry (The Hospital for Sick Children & University of Toronto, Kanada), Prof. Peter Roy (University of Toronto, Kanada) und Prof. Elisabeth Tournier-Lasserre (University 7 Paris Diderot, Frankreich).

Gegenwärtig sind pharmakologischen Ansätze zur Prävention oder Behandlung von zerebralen kavernen Malformationen noch nicht verfügbar. Ein pharmakologischer Ansatz zur Behandlung dieser Gruppe von Erkrankungen ist jedoch sehr wünschenswert, insbesondere für Patienten mit Läsionen im Bereich des Hirnstammes oder des Rückenmarkes, da solche Läsionen für die Neurochirurgie nicht zugänglich sind, was zu schweren Leiden oder sogar zum Tode des Patienten führen kann. Ziel dieses Konsortiums ist daher die Suche nach Wirkstoffen, welche die Ausbildung von zerebralen kavernen Malformationen unterdrücken. Dabei werden Wirkstoffe, die in unterschiedlichen Tiermodellen getestet werden, zwischen den Konsortiumspartnern aktiv ausgetauscht. Die Wirkstoffsuche im Hochdurchsatz durch die kanadischen Partner umfasst im Tiermodell *C.elegans* insgesamt 52.100 Substanzen. Die deutschen Partner setzen den Zebrafischembryo ein, um Wirkstoffe zu finden, welche kardiovaskuläre Defekte in CCM-defizienten Mutanten unterdrücken. Im Tiermodell Zebrafisch führt der Funktionsverlust von CCM Proteinen zur Ausbildung von übergroßen Herzen (Ballonherzen). Die französischen Kollaborationspartner testen schließlich die aussichtsreichsten Wirkstoffe in präklinischen Studien im Tiermodell Maus. In diesem Tiermodell werden auch mögliche Therapieansätze für die Anwendung von Wirkstoffen im Patienten geprüft. Diese Interaktionen ermöglichen es darüber hinaus auch, zwischen *C. elegans*, Zebrafisch und Maus konservierte Signalwege zu identifizieren. Dies soll die Voraussetzung dafür schaffen, zukünftig neue und innovative Therapieansätze für den Menschen entwickeln zu können.

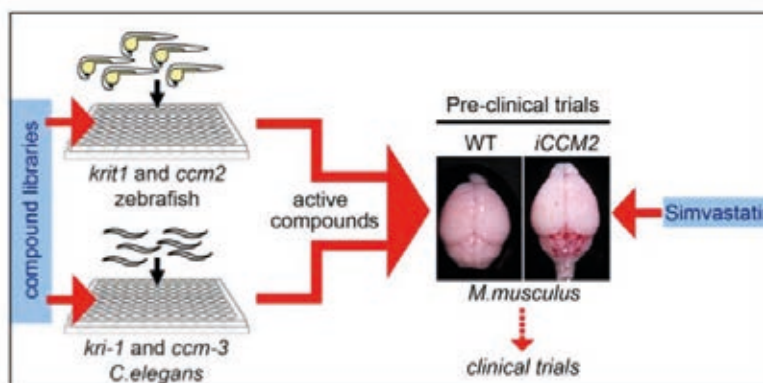


Abb. 1: Schema Workflow: Wirkstoffsuche in Zebrafisch und *C.elegans* nach bioaktiven Substanzen, welche *ccm* mutante Phänotypen unterdrücken. Mit höchster Priorität werden Wirkstoffe, welche in beiden Tiermodellen die Ausprägung der mutanten Phänotypen unterdrücken, in in konditionellen Knockout Mäusen getestet.

■ Projektleitung: Seyfried, Salim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Förderung: DFG (DFG, Exzellenzcluster REBIRTH), BMBF (CCMCURE), DFG Sachbeihilfe

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Analyse funktioneller Domänen des Notchliganden DLL1

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr.); Förderung: GA

Analyse der funktionellen Ungleichwertigkeit der Notchliganden DLL1 und DLL4 in vitro und in vivo

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Blacklow, Steve (Prof. Dr.), Harvard Medical School; Förderung: DFG

Identifizierung und Charakterisierung neuer, für Zilienbildung und -funktion erforderlicher Komponenten

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bengal, Eyal (Prof. Dr.) Technion; Förderung: Niedersächsisch-Israelischen Gemeinschaftsvorhaben, DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

Funktionelle Analyse der FOXJ1 Effektoren CFAP43, CFAP157, CFAP161, CFAP206 und 1700026L06Rik

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Blum, Martin (Prof. Dr.), Uni Hohenheim Hegermann, Jan (Dr.), Anatomie MHH; Förderung: GA, DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

Molecular control of smooth muscle cell differentiation in the developing murine ureter

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Transcriptional control of organogenesis

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH II Exzellenzcluster; Förderung: DFG

Mobilization and differentiation of the coelomic epithelium in the development of the lung and the haematopoietic system

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schultheiss, Tom (Prof. Dr.), Technion/Haifa; Förderung: Niedersachsen-Israel

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.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Prof. Dr.), Amsterdam Medical Center; Moon, Anne (prof. Dr.), University of Utah; Förderung: DFG

Die Funktion der T-Box Transkriptionsfaktoren Tbx2 und Tbx3 in der Entwicklung des Innenohrs in der Maus

■ Projektleitung: Trowe, Mark-Oliver (Dr.); 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.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Prof. Dr.), Amsterdam Medical Center; Moon, Anne (prof. Dr.), University of Utah; Förderung: DFG

Analyse der molekularen Funktion des Wnt/b-Catenin Signalwegs in der Entwicklung des Uretermesenchyms in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Development and disease of the renal tract "Renal tract"

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: EU - Integrated Training Network; Förderung: EU

Molecular function of Tbx18 in ureter development

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Biomechanik (KLF2) in der Herzklappenausbildung

■ Projektleitung: Seyfried, Salim, Prof. Dr. rer. nat.; Kooperationspartner: MHH, Prof. Haverich; Förderung: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

BMP in kardialer Schlaufenmorphogenese

■ Projektleitung: Seyfried, Salim, Prof. Dr. rer. nat.; Kooperationspartner: Universität Lübeck, Prof. Erdmann; Universität Göttingen, Prof. Männer; Förderung: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

Endokardiale Kammerbildung im Zebrafisch

■ Projektleitung: Seyfried, Salim, Prof. Dr. rer. nat.; Kooperationspartner: MHH, Prof. Zweigert; MHH, prof. Thum; Förderung: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

CCMCURE

■ Projektleitung: Seyfried, Salim, Prof. Dr. rer. nat.; Kooperationspartner: BIH, Prof. Jens von Kries; Sickkids Hospital Toronto, Prof. Brent Derry; University of Toronto, Prof. Peter Roy; INSERM Paris, Prof. Elisabeth Tournier-Lasserre; Förderung: BMBF

Novel treatment approaches for hepatitis D

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas, PD, Dr. med.; Kooperationspartner: Wedemeyer, Heiner, MHH/Gastroenterologie; Förderung: BMBF (DZIF)

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.; Kooperationspartner: Wedemeyer, Heiner, MHH/Gastroenterologie; Förderung: DFG (SFB738)

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: DFG (SFB900)

Viral infection of hepatocytes

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas, PD, Dr. med.; Förderung: DFG (Emmy Noether Programm)

Prevention and treatment of hepatitis virus infections in liver transplant recipients

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas, PD, Dr. med.; Kooperationspartner: Wedemeyer, Heiner und Manns, Michael, MHH/Gastroenterologie; Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Originalpublikationen

Arraf AA, Yelin R, Reshef I, Kispert A, Schultheiss TM. Establishment of the Visceral Embryonic Midline Is a Dynamic Process that Requires Bilaterally Symmetric BMP Signaling. *Dev Cell* 2016;37(6):571-580

Bohnenpoll T, Feraric S, Nattkemper M, Weiss AC, Rudat C, Meuser M, Trowe MO, Kispert A. Diversification of Cell Lineages in Ureter Development. *J Am Soc Nephrol* 2016;DOI: 10.1681/ASN.2016080849

Bolt CC, Negi S, Guimarães-Camboa N, Zhang H, Troy JM, Lu X, Kispert A, Evans SM, Stubbs L. Tbx18 Regulates the Differentiation

of Periductal Smooth Muscle Stroma and the Maintenance of Epithelial Integrity in the Prostate. *PLoS One* 2016;11(4):e0154413

Greulich F, Rudat C, Farin HF, Christoffels VM, Kispert A. Lack of Genetic Interaction between Tbx18 and Tbx2/Tbx20 in Mouse Epicardial Development. *PLoS One* 2016;11(6):e0156787

Greulich F, Trowe MO, Leffler A, Stoetzer C, Farin HF, Kispert A. Misexpression of Tbx18 in cardiac chambers of fetal mice interferes with chamber-specific developmental programs but does not induce a pacemaker-like gene signature. *J Mol Cell Cardiol* 2016;97:140-149

Lüdtke TH, Rudat C, Wojahn I, Weiss AC, Kleppa MJ, Kurz J, Farin HF, Moon A, Christoffels VM, Kispert A. Tbx2 and Tbx3 Act Downstream of Shh to Maintain Canonical Wnt Signaling during Branching Morphogenesis of the Murine Lung. *Dev Cell* 2016;39(2):239-253

Schuster-Gossler K, Cordes R, Müller J, Geffers I, Delany-Heiken P, Taft M, Preller M, Gossler A. Context-Dependent Sensitivity to Mutations Disrupting the Structural Integrity of Individual EGF Repeats in the Mouse Notch Ligand DLL1. *Genetics* 2016;202(3):1119-1133

Stauber M, Weidemann M, Dittrich-Breiholz O, Lobschat K, Alten L, Mai M, Beckers A, Kracht M, Gossler A. Identification of FOXJ1 effectors during ciliogenesis in the foetal respiratory epithelium and embryonic left-right organiser of the mouse. *Dev Biol* 2016;DOI: 10.1016/j.ydbio.2016.11.019

Stoetzer C, Doll T, Stueber T, Herzog C, Echtermeyer F, Greulich F, Rudat C, Kispert A, Wegner F, Leffler A. Tetrodotoxin-sensitive alpha-subunits of voltage-gated sodium channels are relevant for inhibition of cardiac sodium currents by local anesthetics. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2016;389(6):625-636

Tezval H, Dubrowskaja N, Peters I, Reese C, Serth K, Atschekzei F, Hennenlotter J, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J. Tumor Specific Epigenetic Silencing of Corticotropin Releasing Hormone -Binding Protein in Renal Cell Carcinoma: Association of Hypermethylation

and Metastasis. *PLoS One* 2016;11(10):e0163873

Weidemann M, Schuster-Gossler K, Stauber M, Wrede C, Heigermann J, Ott T, Boldt K, Beyer T, Serth K, Kremmer E, Blum M, Ueffing M, Gossler A. CFAP157 is a murine downstream effector of FOXJ1 that is specifically required for flagellum morphogenesis and sperm motility. *Development* 2016;143(24):4736-4748

Übersichtsarbeiten

García de Vinuesa A, Abdelilah-Seyfried S, Knaus P, Zwijsen A, Bailly S. BMP signaling in vascular biology and dysfunction. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016;27:65-79

Haack T, Abdelilah-Seyfried S. The force within: endocardial development, mechanotransduction and signalling during cardiac morphogenesis. *Development* 2016;143(3):373-386

Abstracts

2016 wurden 27 Abstracts publiziert.

Promotionen

Weidemann, Marina (Dr. rer. nat.): Identification and characterisation of putative FOXJ1-dependent factors required for ciliogenesis in the mouse

Institut für Transfusionsmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Rainer Blasczyk

Tel.: 0511/532-6700 • E-Mail: blasczyk.rainer@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de

■ Keywords: Transplantationsimmunologie, immunologische Toleranz, Tissue Engineering, adoptive Immuntherapie, regenerative Zelltherapie

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 die Herstellung Antigen-spezifischer T-Zellen unter GMP-Bedingungen umgesetzt, so dass für eine wachsende Zahl von Antigenen eine Herstellungserlaubnis nach Arzneimittelgesetz erteilt werden konnte, die die Initiierung klinischer Studien ermöglicht.

Der Schwerpunkt regenerative Zelltherapie befasst sich mit Strategien zur Toleranzinduktion für allogene Zellen, Gewebe und Organe im Rahmen allogener Therapiekonzepte. Durch gentechnische Modifikationen wird die Expression von MHC-Molekülen so weit ausgeschaltet, dass zum einen eine allogene Erkennung durch T-Zellen und Antikörper sowie zum anderen eine NK-Zell-vermittelte Zellyse verhindert werden. In in vivo Untersuchungen konnte ein erheblicher Überlebensvorteil dieser modifizierten Zellen (Invisible Cells) nachgewiesen werden. Die präklinischen Untersuchungen konzentrieren sich derzeit auf universell einsetzbare allogene Endothelzellen für bioartifizielle Organe (Hybridlunge und LVAD) sowie Gewebe (Cornea) und komplette Organe (Lunge, Nieren) in allogenen Maus, Ratten und Schweinemodellen. Darüber hinaus werden humane iPSC in gleicher Weise modifiziert, um daraus differenzierte Zellen immunologisch unsichtbar zu machen. Eine Anwendung ist die Herstellung MHC-freier Thrombozyten zur universellen klinischen Anwendung.

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 Krankheitsassoziationen, Arzneimittelunverträglichkeiten und immunologische Dysregulationen besser verstanden und in neue klinische Konzepte eingebracht werden können.

Der Schwerpunkt chronische Transplantatabstoßung befasst sich mit einer Verbesserung der Detektion von Antikörpern bei allogener Organtransplantation unter Verwendung rekombinanter Designer-Proteine sowie mit einer funktionellen Charakterisierung dieser Antikörper. Zudem werden Untersuchungen zur Aufklärung der Wirkungsweise nicht-zytotoxischer Antikörper durchgeführt und Biomarker zur Charakterisierung einer Transplantatabstoßung identifiziert. Der Schwerpunkt Zytaphereseverfahren befasst sich mit verschiedenen Methoden, die bei der Bereitstellung definierter Zellpopulationen wie Blutstammzellen, Granulozyten, Lymphozytenpopulationen, 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 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

Invisible Cornea: Modifikation der MHC Expression der Cornea zur Prävention einer Transplantatabstoßung

Die hohe Variabilität des Human Leukozyten Antigen (HLA) Systems stellt ein relevantes Hindernis in der allogenen Gewebe- und Organtransplantation dar. Bei der Hornhaut führt die fehlende Vaskularisierung zu einem typischen immunprivilegierten Status, welcher das Risiko der Transplantatabstoßung nach einer allogenen Transplantation signifikant reduziert. Dennoch zeigen Patienten, die eine Hornhaut-Transplantation auf Grund eines Traumas oder einer Infektion sowie eine Re-Transplantation benötigen, ein hohes Risiko für eine immunologische Abstoßung. Die Zahl der HLA Mismatches zwischen dem Hornhauttransplantat und dem Empfänger korreliert eng mit dem Abstoßungsrisiko. Wir haben bereits in umfangreichen Vorversuchen zeigen können, dass die Immunogenität allogener Zellen mittels einer RNA-Interferenz Strategie, die zu einer Herunterregulierung der MHC Moleküle auf der Zelloberfläche führt, drastisch vermindert werden kann. Im Rahmen eines DFG-geförderten Projekts wurde die Machbarkeit und Effizienz des MHC Silencings in humanen und murinen Hornhäuten evaluiert. Ziel dieses Projektes war die Verhinderung der Abstoßung nach allogener Hornhauttransplantation. Mit Hilfe eines lentiviralen Vektors wurden für MHC Transkripte spezifische shRNAs in den Endothelzellen der Hornhaut permanent exprimiert. Sowohl in humanen als auch in murinen Hornhäuten konnte die MHC Expression um bis zu 90% reduziert werden (Abb. 1). Histologische Analysen und Immunfluoreszenz-Färbungen der Zona occludens-1 (ZO-1) zeigen, dass in MHC-gesilenceten Hornhäuten die Struktur und insbesondere die Integrität des Endothels durch die Transduktion und die Herunterregulierung der MHC Expression nicht beeinträchtigt werden. Dies ist essentiell, um die Transparenz und Physiologie der Hornhaut zu bewahren. In *in vitro* Untersuchungen zeigten allogene T-Zellen eine signifikant niedrigere Kapazität zu proliferieren und pro-inflammatorische Zytokine (z.B. TNA- α) zu sezernieren, wenn die Hornhäute MHC-gesilencet waren. *In vivo* wurde der Effekt des MHC Silencing der Hornhaut in einem allogenen Hornhauttransplantations-Mausmodell evaluiert. Hornhäute aus C3H Mäusen (H-2Kk) wurden *ex vivo* transduziert, um die MHC Klasse I Expression zu reduzieren, und in Balb/c Mäuse (H-2Kd) transplantiert. In diesem MHC-Mismatch Transplantationsmodell zeigten MHC-gesilencete Hornhäute keine Zeichen einer Abstoßung und keine T-Zell Infiltration im Vergleich zu MHC-exprimierenden Hornhäuten. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass MHC-gesilencete Hornhäute eine deutlich erhöhte Abstoßungsresistenz nach allogener Transplantation besitzen. Dieses Cornea-Transplantationsmodell des selektiven und permanenten MHC Silencings und der dadurch erreichten immunologischen Unsichtbarkeit zeigt, dass dieser Ansatz ein bedeutendes Potential hat, Organtransplantate zu optimieren und die Belastungen der Abstoßung und der Immunsuppression erstmals drastisch zu vermindern. Statt der bisher durch eine intensive Immunsuppression angestrebten immunologischen Blindheit des Empfängers zur Verzögerung einer Abstoßung, verspricht die immunologische Unsichtbarkeit des Transplantats ein verbessertes Transplantatüberleben ohne die Risiken der Immunsuppression.

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

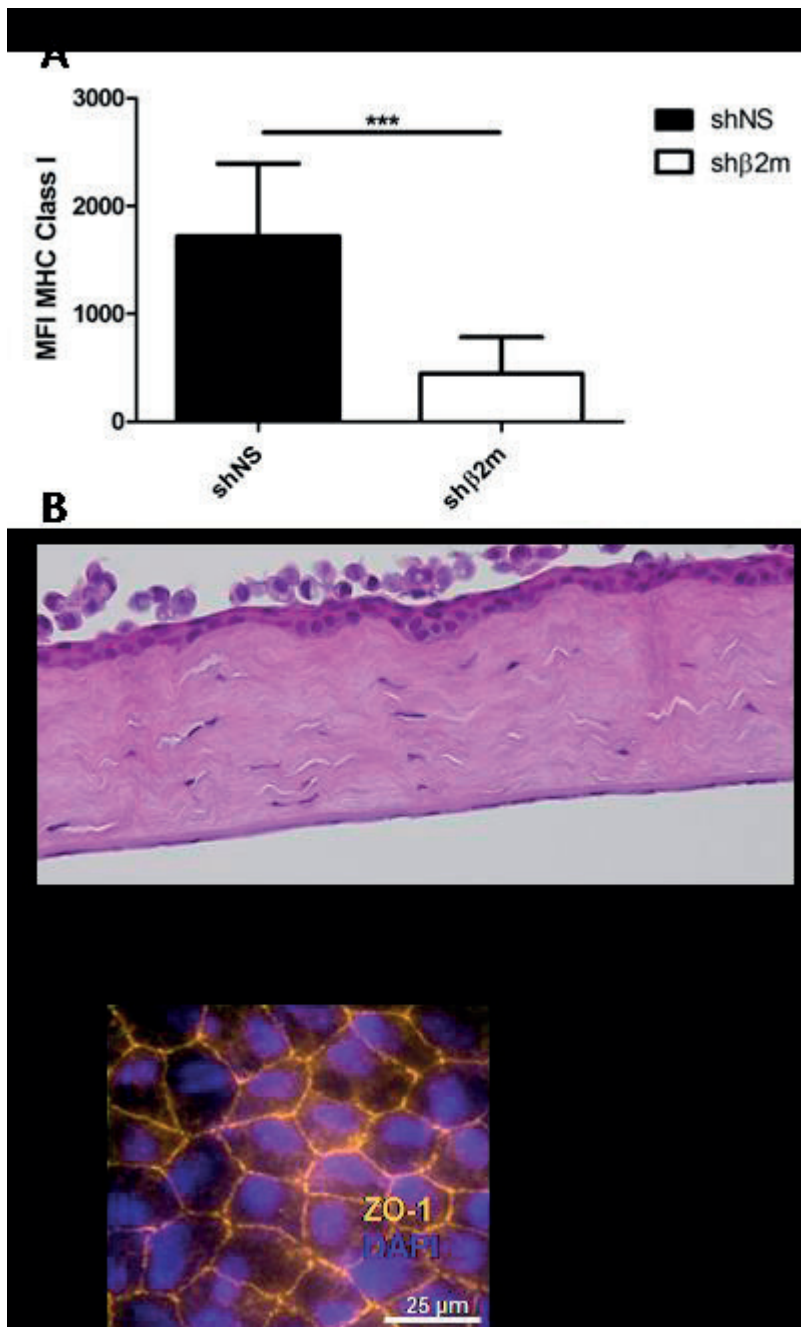


Abb. 1: Herunterregulierung der MHC Klasse I Expression in der Maushornhaut. (A) Transduktion der Hornhaut mit einem lentiviralen Vektor, der eine β 2-microglobulin spezifische shRNA kodiert. (B) Hämatoxylin/Eosin Färbung einer MHC Klasse I-gesilencen Hornhaut. (C) Fluoreszenzmikroskopische Analyse der ZO-1 Expression auf MHC-gesilencen Hornhaut-Endothelzellen

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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 Therapie-steuerung 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.

Examination of monoclonal antibody MARB8 to control Epstein-Barr Virus- associated tumors

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Maecker-Kolhoff, Britta (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: Tischer, Sabine (Dr. rer. nat.); Förderung: IFB-Tx Start-Up

From CARs to TRUCKS: Induction of a concerted anti-tumor immune response by engineered T cells

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Mackensen, Andreas (Prof. Dr. med., Erlangen); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Bedeutung der T-Zell-vermittelten Tumorkontrolle durch Freisetzung und Kreuzpräsentation Epstein-Barr-Virus-assoziierter Antigene aus infizierten malignen B-Zellen nach Rituximab Therapie

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Maecker-Kolhoff, Britta (Prof. Dr. med.); Förderung: Wilhelm Sander Stiftung

Modulation der enzymatischen Aktivität von Hämoxygenase-1 zur Verstärkung des Graft-versus-Leukämie Effektes nach allogener Stammzelltransplantation: Generierung Leukämie-Antigen-spezifischer T-Zellen zum Einsatz in der Immuntherapie

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.), Immenschuh, Stephan (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Jose Carreras Leukämie Stiftung

Decreasing the immunogenicity of progenitor cells by regulating MHC expression

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (DFG, Exzellenzcluster 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 (DFG, Exzellenzcluster 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

Silencing MHC expression to prevent rejection after keratoplasty: evaluation in a mouse model

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Modulation of immunosurveillance by Semaphorin 3A

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (DFG, Exzellenzcluster REBIRTH II, RG Tolerogenic Cell Therapy)

Stimulatory and inhibitory receptor/ligand interactions as target for attenuating the human immune response against porcine xenoantigens

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (Transregio 127)

Silencing immunogenicity in the kidney to prevent rejection after transplantation

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.); Förderung: Stiftung Immuntherapie

The basis of HLA-G mediated dysregulation of immune effector cells in cHL

■ Projektleitung: Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsche Jose Carreras Leukämie Stiftung

Heme oxygenase-1 as a therapeutic target in anti-HLA antibody-triggered transplant vasculopathy

■ Projektleitung: Immenschuh, Stephan (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Randomized double blind multicenter parallel group phase III study to evaluate the efficacy and safety of DCVAC/PCa versus placebo in men with metastatic castration resistant prostate cancer eligible for 1st line chemotherapy. Chapter I. Screening and leukapheresis

■ Projektleitung: Heuft, Hans-Gert (Prof. Dr. med.); Förderung: SOTIO A.S., Prague

Originalpublikationen

Aggarwal N, Korenbaum E, Mahadeva R, Immenschuh S, Grau V, Dinarello CA, Welte T, Janciauskiene S. alpha-Linoleic acid enhances the capacity of alpha-1 antitrypsin to inhibit lipopolysaccharide-induced IL-1beta in human blood neutrophils. *Mol Med* 2016;22:DOI: 10.2119/molmed.2016.00119

Börger AK, Eicke D, Wolf C, Gras C, Aufderbeck S, Schulze K, Engels L, Eiz-Vesper B, Schambach A, Guzman CA, Lachmann N, Moritz T, Martin U, Blasczyk R, Figueiredo C. Generation of HLA-universal iPSCs-derived megakaryocytes and platelets for survival under refractoriness conditions. *Mol Med* 2016;22:DOI:10.2119/molmed.2015.00235

Bunse CE, Tischer S, Lahrberg J, Oelke M, Figueiredo C, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. Granulocyte colony-stimulating factor impairs CD8(+) T cell functionality by interfering with central activation elements. *Clin Exp Immunol* 2016;185(1):107-118

Gräu V, Zeuschner P, Immenschuh S, Bockmeyer CL, Zell S, Wittig J, Säuberlich K, Abbas M, Padberg W, Meyer-Schwesinger C, von Bran-

denstein M, Schlosser M, Dieplinger G, Galliford J, Clarke C, Roufosse C, Becker JU. Immune Complex-Type Deposits in the Fischer-344 to Lewis Rat Model of Renal Transplantation and a Subset of Human Transplant Glomerulopathy. *Transplantation* 2016;100(5):1004-1014

Greil J, Verga-Falzacappa MV, Echner NE, Behnisch W, Bandapalli OR, Pechanska P, Immenschuh S, Vijayan V, Balla J, Tsukahara H, Schneider M, Janka G, Claus M, Longerich T, Muckenthaler MU, Kulozik AE. Mutating heme oxygenase-1 into a peroxidase causes a defect in bilirubin synthesis associated with microcytic anemia and severe hyperinflammation. *Haematologica* 2016;101(11):e436-e439

Hübner J, Hoseini SS, Suerth JD, Hoffmann D, Maluski M, Herbst J, Maul H, Ghosh A, Eiz-Vesper B, Yuan Q, Ott M, Heuser M, Schambach A, Sauer MG. Generation of Genetically Engineered Precursor T-Cells From Human Umbilical Cord Blood Using an Optimized Alpharetroviral Vector Platform. *Mol Ther* 2016;24(7):1216-1226

Kleiner S, Braunstahl GJ, Rüdrieh U, Gehring M, Eiz-Vesper B, Luger TA, Steelant B, Seys SF, Kapp A, Böhm M, Hellings PW, Raap U.

Regulation of melanocortin 1 receptor in allergic rhinitis in vitro and in vivo. *Clin Exp Allergy* 2016;46(8):1066-1074

Manandhar T, Kunze-Schumacher H, Huyton T, Celik AA, Blasczyk R, Bade-Doeding C. Understanding the obstacle of incompatibility at residue 156 within HLA-B*35 subtypes. *Immunogenetics* 2016;68(4):247-260

Mommert S, Kleiner S, Gehring M, Eiz-Vesper B, Stark H, Gutzmer R, Werfel T, Raap U. Human basophil chemotaxis and activation are regulated via the histamine H4 receptor. *Allergy* 2016;71(9):1264-1273

Neehus AL, Wistuba J, Ladas N, Eiz-Vesper B, Schlatt S, Müller T. Gene conversion of the major histocompatibility complex class I C₂-G in common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Immunology* 2016;149(3):343-352

Priesner C, Esser R, Tischer S, Marburger M, Aleksandrova K, Maecker-Kolhoff B, Heuft HG, Goudeva L, Blasczyk R, Arseniev L, Köhl U, Eiz-Vesper B, Klöss S. Comparative Analysis of Clinical-Scale IFN-gamma-Positive T-Cell Enrichment Using Partially and Fully Integrated Platforms. *Front Immunol* 2016;7:393

Roesner LM, Heratizadeh A, Wieschowski S, Mittermann I, Valenta R, Eiz-Vesper B, Hennig C, Hansen G, Falk CS, Werfel T. alpha-NAC-Specific Autoreactive CD8+ T Cells in Atopic Dermatitis Are of an Effector Memory Type and Secrete IL-4 and IFN-gamma. *J Immunol* 2016;196(8):3245-3252

Sauer MG, Herbst J, Diekmann U, Rudd CE, Kardinal C. SHP-1 acts as a key regulator of alloresponses by modulating LFA-1-mediated adhesion in primary murine T cells. *Mol Cell Biol* 2016;36(24):3113-3127

Schultze-Florey RE, Tischer S, Schwerk N, Heim A, Eiz-Vesper B, Maecker-Kolhoff B. Monitoring of adenovirus (ADV)-specific T cells in a boy with ADV pneumonia and disseminated disease after lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2016;18(5):756-760

Tischer S, Geyeregger R, Kwoczek J, Heim A, Figueiredo C, Blasczyk R, Maecker-Kolhoff B, Eiz-Vesper B. Discovery of immunodominant T-cell epitopes reveals penton protein as a second immunodominant target in human adenovirus infection. *J Transl Med* 2016;14(1):286

Wagner B, da Silva Nardi F, Schramm S, Kraemer T, Celik AA, Dürig J, Horn PA, Dührsen U, Nüchel H, Rebmann V. HLA-E allelic genotype correlates with HLA-E plasma levels and predicts early progression in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2017;123(5):814-823

Abstracts

2016 wurden 28 Abstracts publiziert.

Promotionen

Fortmeier, Valentin (Dr. med.): Einfluss pharmakologischer Modulation der Hämoxxygenase-1 durch Metalloporphyrine auf Expansion und Funktionalität antiviraler T-Zellen.

Kraemer, Thomas (Dr. rer. nat.): HLA-E mediated immune regulation is altered in the absence of HLA class I signal peptides.

Sukdolak, Cinja (Dr. med.): Frequency assessment of antiviral T cells

against human Cytomegalovirus, Adenovirus and Epstein-Barr virus in potential third-party donors.

Stipendien

Aljabri, Abid (M.Sc.): Signal transduction by human leukocyte antigen class II antibodies in primary human endothelial cells.

Bieling, Maren (M.Sc.): Examination of new virus-specific targets to control Epstein-Barr-virus-associated tumors in patients after transplantation.

Celik, Alexander: The basis of HLA-G mediated dysregulation of immune effector cells in cHL.

Wissenschaftspreise

Abels, Wiebke: Best Abstract Award der European Federation for Immunogenetics (EFI), Kos (Griechenland).

Abels, Wiebke: Best Abstract Award der British Society for Histocompatibility and Immunogenetics, Oxford (Großbritannien).

Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.): Best Abstract Award der European Association of Tissue Banks, Hannover.

Kunze-Schumacher, Heike: Best Abstract Award der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), Nürnberg.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.): 1. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), Vorstandsmitglied 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 nationale und internationale Forschungsorganisationen sowie für verschiedene wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Heuft, Hans-Gert (Prof. Dr. med.): ist Associate Editor der Zeitschrift *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, Vorsitzender der Kommission Präparative und Therapeutische Hämapherese der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) und ist gutachterlich für die DGTI und zahlreiche wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig

Immenschuh, Stephan (Prof. Dr. med.): ist als Gutachter für verschiedene wissenschaftliche Forschungsorganisationen und Fachzeitschriften tätig

Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.): ist als Gutachter für zahlreiche wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Institut für Versuchstierkunde

■ Direktor: Prof. André Bleich, PhD

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

Einfluss von Cd14 auf die Darmbarriere und den Verlauf chronisch entzündlicher Darmerkrankungen im Mausmodell

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), mit den humanen Haupterkrankungsformen Morbus Crohn (MC) und Colitis Ulcerosa (CU), sind rezidivierende Entzündungen des Gastrointestinaltraktes. Obwohl die genaue Pathogenese der Erkrankungen bislang noch unbekannt ist, gilt ein Zusammenbruch intestinaler Barrieremechanismen als Schlüsselfaktor innerhalb der Entwicklung von CED. Im experimentellen Koltismodell der Interleukin 10 (Il10)-defizienten Maus ist der jeweilige Krankheitsverlauf abhängig vom Hintergrundstamm der Tiere. Während Mäuse des Stammes C3H/HeJBir hochempfindlich für die Entwicklung einer Kolitis sind, zeigen Mäuse des Stammes C57BL/6J einen wesentlich milderen Verlauf einer Darmentzündung in diesem Modell. Durch genetische Analysen an Kreuzungspopulationen aus diesen Stämmen wurden insgesamt zehn „quantitative trait loci“ (QTL) beschrieben, die als „Cytokine-deficiency-induced-colitis-susceptibility“ (Cdcs)-Loci bezeichnet werden (Abb.1). Innerhalb des Cdcs6 Locus auf Chromosom 18 wurde Cd14 als krankheitsmodulierendes Kandidatengen identifiziert. Sowohl im humanen Bereich als auch bei der Maus konnten Promotorpolymorphismen des Cd14-Gens mit einem erhöhten Krankheitsrisiko für CED assoziiert werden. Ziel dieses Forschungsprojektes ist es, den Einfluss von Cd14 auf den Verlauf experimenteller Darmentzündungen, v.a. im Hinblick auf intestinale Barrieremechanismen, zu untersuchen.

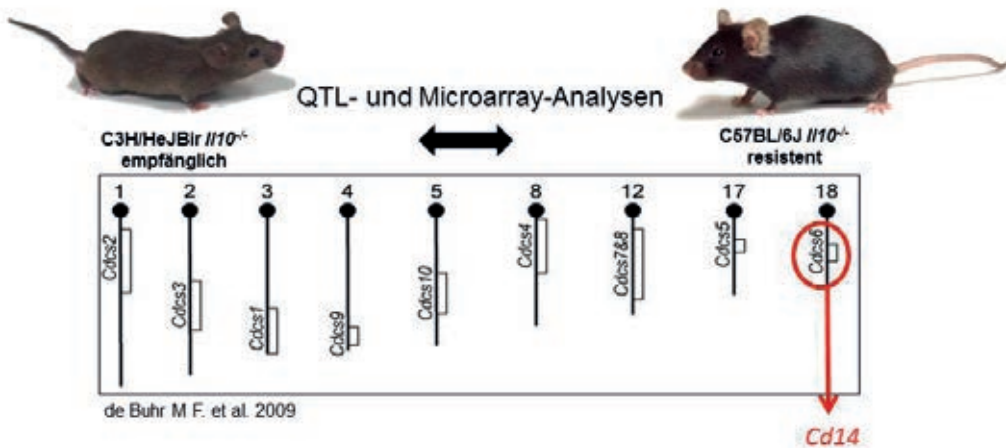


Abb.1: Quantitative trait loci im Mausgenom beschrieben nach Kreuzungsanalysen von C3H/HeJBir Il10^{-/-} und C57BL/6J Il10^{-/-} Tieren. Innerhalb des „Cytokine-deficiency-induced-colitis-susceptibility“ (Cdcs) Locus 6 liegt das Kandidatengen Cd14.

Um einen möglichen Einfluss einer Cd14-Defizienz auf diese Parameter zu analysieren, wurden Cd14-defiziente Tiere (B6-Cd14^{-/-}) sowohl unter nicht entzündlichen Bedingungen als auch im akuten DSS-induzierten Koltismodell untersucht. Weiterhin wurden im chronischen Il10^{-/-} Koltismodell Cd14^{-/-}Il10^{-/-} doppeldefiziente Mäuse (B6 DKO) analysiert. Im Zusammenhang mit einer möglichen Protektion durch CD14 kamen transgene Mäuse zum Einsatz (M14S CD14), bei denen durch die orale Gabe von Zinksulfat eine Cd14-Überexpression induziert wurde (M14S CD14High). Die intestinale Integrität der Mäuse wurden zunächst sowohl durch Fluoreszein-Iso-Thiocyanat-(FITC)-Dextran Resorptionsstudien als auch durch Genexpressionsanalysen der wichtigsten Tight-Junction (TJ) Proteine Occludin (Ocln), Zonula-occludens-Protein-1 (Zo-1) und Claudin 4 (Cldn4) per quantitativer Real Time Polymerasekettenreaktion (qRT-PCR) analysiert. Als weiterer Parameter zur Beurteilung der epithelialen Darmbarriere wurden immunhistologische Färbungen für Occludin

und die Bestimmung der intestinalen Apoptose- und Proliferationsraten durch TUNEL- und Ki67 Färbung durchgeführt. Zur Charakterisierung inflammatorischer Prozesse wurden sowohl histologische Untersuchungen des Dickdarms als auch die Genexpression der proinflammatorischen Zytokine Tumor-Nekrose-Faktor alpha ($Tnf\ \alpha$) und Interferon gamma ($IFN\ \gamma$) per qRT-PCR vorgenommen.

Cd14-defiziente Tiere zeigten unter basalen Bedingungen keine Unterschiede hinsichtlich der untersuchten epithelialen Funktionen zu den Wildtypkontrollen. Im akuten (Abb.2) und chronischen Kolitismodell hingegen führte

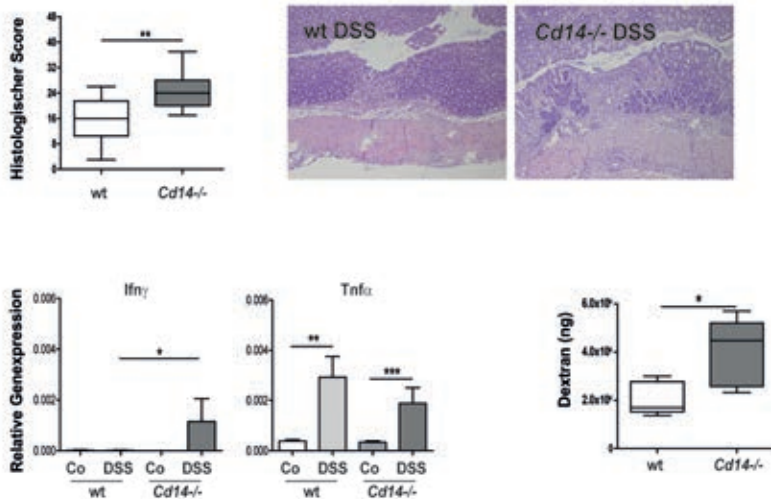


Abb2: Im Vergleich zu Wildtyp Mäusen (WT) zeigen Cd14- defiziente Mäuse (Cd14^{-/-}) innerhalb des akuten DSS Kolitismodells einen höheren histologischen Score, höhere Expression proinflammatorischer Zytokine sowie eine durchlässigere Darmbarriere, charakterisiert durch eine höhere intestinale FITC-Dextran Aufnahme.

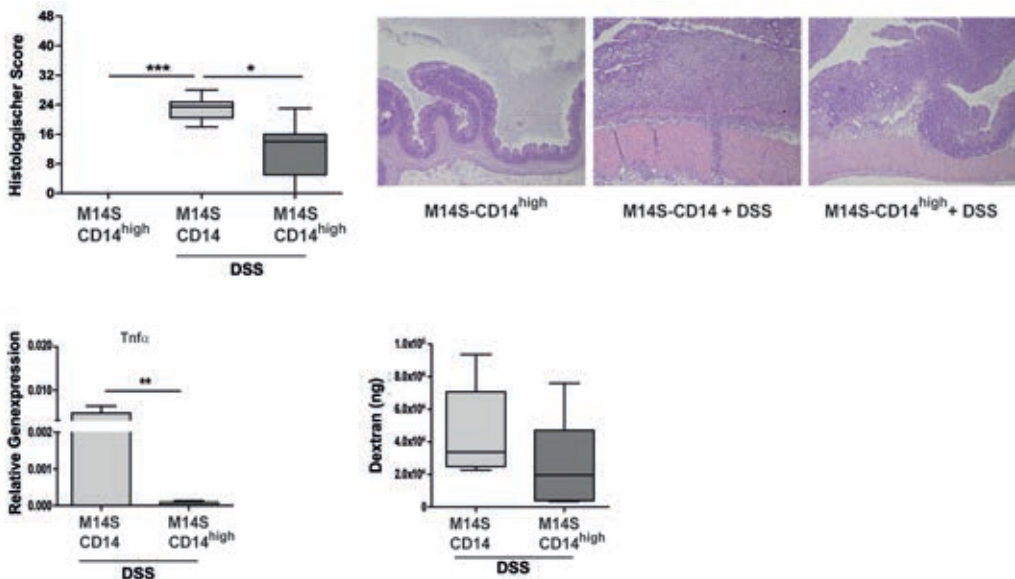


Abb.3: Im Vergleich zu Kontrollmäusen (M14SCD14) zeigen CD14 überexprimierende Mäuse (M14S CD14^{high}) innerhalb des akuten DSS Kolitismodells einen geringeren histologischen Score, geringere Expression proinflammatorischer Zytokine sowie eine weniger durchlässige Darmbarriere, charakterisiert durch eine geringere intestinale FITC-Dextran Aufnahme.

eine Cd14-Defizienz zu einer signifikant höheren intestinalen Permeabilität in vivo und zu einer signifikant geringeren Expression der TJ-Proteine. Ferner waren sowohl die Apoptoserate intestinaler Epithelzellen als auch die Proliferationsrate intestinaler Lamina Propria Zellen erhöht. Des Weiteren wiesen Cd14-defiziente Tiere in beiden Kolitismodellen eine stärkere Entzündung von Zäkum und Kolon und eine signifikant höhere Genexpression proinflammatorischer Zytokine auf als die entsprechenden Wildtypen. Eine Cd14-Überexpression hingegen konnte im akuten Kolitismodell einen DSS-induzierten Permeabilitätsanstieg des Darmepithels verhindern und führte zu einem signifikant geringeren histologischen Entzündungsscore und einer deutlich verringerten Expression proinflammatorischer Zytokine (Abb.3).

Zusammenfassend konnte insgesamt ein protektiver Einfluss von Cd14 auf den Verlauf experimenteller Darm-entzündungen im Mausmodell gezeigt werden. Das Fehlen von CD14 führte hierbei zu einer deutlich herabgesetzten Barrierefunktion des Darms und zu einer stärkeren Entzündungsreaktion innerhalb eines akuten und auch eines chronischen Kolitismodells. Hohe CD14 Konzentrationen, hingegen konnten den Verlauf einer akuten DSS induzierten Kolitis deutlich verbessern und führten zu einer Stärkung der epithelialen Darmbarriere. Somit könnte CD14 einen attraktiven Kandidaten für zukünftige Therapieansätze innerhalb humaner CED darstellen.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Gnotobiotische Einheit im Schwerpunktprogramm 1656 – I

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM); Kooperationspartner: Autenrieth, I. (Prof. Dr. med.), Universität Tübingen, Haller, D. (Prof. Dr. rer. nat.) Technische Universität München, Lehrstuhl Freising); Förderung: DFG, BL953/5-1

Gnotobiotische Einheit im Schwerpunktprogramm 1656 - II

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM); Kooperation mit Mitgliedern des Schwerpunktprogramms; Förderung: DFG, BL953/5-2

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 *Cdcs1* 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

Alessio AP, Fili AE, Garrels W, Forcato DO, Olmos Nicotra MF, Liaudat AC, Bevacqua RJ, Savy V, Hiriart MI, Talluri TR, Owens JB, Ivics Z, Salamone DF, Moisyadi S, Kues WA, Bosch P. Establishment of cell-based transposon-mediated transgenesis in cattle. *Theriogenology* 2016;85(7):1297-311.e2

Anand T, Talluri TR, Kumar D, Garrels W, Mukherjee A, Debowski K, Behr R, Kues WA. Differentiation of Induced Pluripotent Stem Cells to Lentoid Bodies Expressing a Lens Cell-Specific Fluorescent Reporter. *PLoS One* 2016;11(6):e0157570

Andzinski L, Spanier J, Kasnitz N, Kröger A, Jin L, Brinkmann MM, Kalinke U, Weiss S, Jablonska J, Lienenklaus S. Growing tumors induce a local STING dependent Type I IFN response in dendritic cells *Int J Cancer* 2016;139(6):1350-1357

Breuer H, Meier M, Schneefeld S, Härtig W, Witneben A, Märkel M, Ross TL, Bengel FM, Bankstahl M, Bankstahl JP. Multimodality imaging of blood-brain barrier impairment during epileptogenesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;DOI: 10.1177/0271678X16659672

Castiglia V, Piersigilli A, Ebner F, Janos M, Goldmann O, Damböck U, Kröger A, Weiss S, Knapp S, Jamieson AM, Kirschning C, Kalinke U, Strobl B, Müller M, Stoiber D, Lienenklaus S, Kovarik P. Type I Interferon Signaling Prevents IL-1beta-Driven Lethal Systemic Hyperinflammation during Invasive Bacterial Infection of Soft Tissue. *Cell Host Microbe* 2016;19(3):375-387

De Beuckelaer A, Pollard C, Van Lint S, Roose K, Van Hoecke L, Naessens T, Udhayakumar VK, Smet M, Sanders N, Lienenklaus S, Saelens X, Weiss S, Vanham G, Grooten J, De Koker S. Type I Interferons Interfere with the Capacity of mRNA Lipoplex Vaccines to Elicit Cytolytic T Cell Responses. *Mol Ther* 2016;24(11):2012-2020

Dupont A, Sommer F, Zhang K, Repnik U, Basic M, Bleich A, Kühnel M, Bäckhed F, Litvak Y, Fulde M, Rosenshine I, Hornef MW. Age-Dependent Susceptibility to Enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) Infection in Mice. *PLoS Pathog* 2016;12(5):e1005616

Garrels W, Talluri TR, Apfelbaum R, Carratalá YP, Bosch P, Pötzsch K, Grueso E, Ivics Z, Kues WA. One-step Multiplex Transgenesis

via Sleeping Beauty Transposition in Cattle. *Sci Rep* 2016;6:21953

Hueper K, Gutberlet M, Bräsen JH, Jang MS, Thorenz A, Chen R, Hertel B, Barmmeyer A, Schmidbauer M, Meier M, von Vietinghoff S, Khalifa A, Hartung D, Haller H, Wacker F, Rong S, Gueler F. Multiparametric Functional MRI: Non-Invasive Imaging of Inflammation and Edema Formation after Kidney Transplantation in Mice. *PLoS One* 2016;11(9):e0162705

Hueper K, Hensen B, Gutberlet M, Chen R, Hartung D, Barmmeyer 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

Lambricht L, Vanvarenberg K, De Beuckelaer A, Van Hoecke L, Grooten J, Ucakar B, Lipnik P, Sanders NN, Lienenklaus S, Prêtat V, Vandermeulen G. Coadministration of a Plasmid Encoding HIV-1 Gag Enhances the Efficacy of Cancer DNA Vaccines. *Mol Ther* 2016;24(9):1686-1696

Mattheis L, Jung JS, Hiebl B, Garrels W, Kielstein H, Spielmann J. Perioperative support reduces mortality of obese BALB/c mice after ovariectomy. *Lab Anim (NY)* 2016;45(7):262-267

Mucci A, Kunkiel J, Suzuki T, Brenning S, Glage S, Kühnel MP, Ackermann M, Happle C, Kuhn A, Schambach A, Trapnell BC, Hansen G, Moritz T, Lachmann N. Murine iPSC-Derived Macrophages as a Tool for Disease Modeling of Hereditary Pulmonary Alveolar Proteinosis due to *Csf2rb* Deficiency *Stem Cell Reports* 2016;7(2):292-305

Mukherjee A, Garrels W, Talluri TR, Tiedemann D, Bösze Z, Ivics Z, Kues WA. Expression of Active Fluorophore Proteins in the Milk of Transgenic Pigs Bypassing the Secretory Pathway. *Sci Rep* 2016;6:24464

Noack A, Noack S, Buettner M, Naim HY, Löscher W. Intercellular transfer of P-glycoprotein in human blood-brain barrier endothelial cells is increased by histone deacetylase inhibitors *Sci Rep* 2016;6:29253

Nocera DA, Roselli E, Araya P, Nuñez NG, Lienenklaus S, Jablonska J, Weiss S, Gatti G, Brinkmann MM, Kröger A, Morón G, Maccioni M. In Vivo Visualizing the IFN-beta Response Required for Tumor Growth Control in a Therapeutic Model of Polyadenylic-Polyuridylic Acid Administration. *J Immunol* 2016;196(6):2860-2869

Nuhn L, Vanparijs N, De Beuckelaer A, Lybaert L, Verstraete G, Deswarte K, Lienenklaus S, Shukla NM, Salyer AC, Lambrecht BN, Grooten J, David SA, De Koker S, De Geest BG. pH-degradable imidazoquinoline-ligated nanogels for lymph node-focused immune activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(29):8098-8103

Peschke K, Achleitner M, Frenzel K, Gerbaulet A, Ada SR, Zeller N, Lienenklaus S, Lesche M, Poulet C, Naumann R, Dahl A, Ravens U, Günther C, Müller W, Knobloch KP, Prinz M, Roers A, Behrendt R. Loss of Treg1 in Dendritic Cells Is Sufficient To Trigger Systemic Autoimmunity. *J Immunol* 2016;197(6):2157-2166

Peuker K, Muff S, Wang J, Künzel S, Bosse E, Zeissig Y, Luzzi G, Basic M, Strigli A, Ulbricht A, Kaser A, Arlt A, Chavakis T, van den Brink GR, Schafmayer C, Egberts JH, Becker T, Bianchi ME, Bleich A, Röcken C, Hampe J, Schreiber S, Baines JF, Blumberg RS, Zeissig S. Epithelial calcineurin controls microbiota-dependent intestinal tumor development. *Nat Med* 2016;22(5):506-515

Pils MC, Dreckmann K, Jansson K, Glage S, Held N, Sommer W, Länger F, Avsar M, Warnecke G, Bleich A. Mortality Due to Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus in Immunocompromised Gottingen Minipigs (*Sus scrofa domestica*) *Comp Med* 2016;66(5):392-398

Puttur F, Francozo M, Solmaz G, Bueno C, Lindenberg M, Gohmert M, Swallow M, Tufa D, Jacobs R, Lienenklaus S, Kühl AA, Borkner L, Cicin-Sain L, Holzmann B, Wagner H, Berod L, Sparwasser T. Conventional Dendritic Cells Confer Protection against Mouse Cytomegalovirus Infection via TLR9 and MyD88 Signaling. *Cell Rep* 2016;17(4):1113-1127

Rausch P, Basic M, Batra A, Bischoff SC, Blaut M, Clavel T, Gläsner J, Gopalakrishnan S, Grassl GA, Günther C, Haller D, Hirose M, Ibrahim S, Loh G, Mattner J, Nagel S, Pabst O, Schmidt F, Siegmund B, Strowig T, Volynets V, Wirtz S, Zeissig S, Zeissig Y, Bleich A, Baines JF. Analysis of factors contributing to variation in the C57BL/6J fecal microbiota across German animal facilities. *Int J Med Microbiol* 2016;306(5):343-355

Reinhardt A, Yevsa T, Worbs T, Lienenklaus S, Sandrock I, Oberdörfer L, Korn T, Weiss S, Förster R, Prinz I. Interleukin-23-Dependent gamma/delta T Cells Produce Interleukin-17 and Accumulate in the Entesis, Aortic Valve, and Ciliary Body in Mice Arthritis Rheumatol 2016;68(10):2476-2486

Rojas SV, Meier M, Zweigert R, Eckardt D, Rathert C, Schecker N, Schmitto JD, Rojas-Hernandez S, Martin U, Kutschka I, Haverich A, Martens A. Multimodal Imaging for In Vivo Evaluation of Induced Pluripotent Stem Cells in a Murine Model of Heart Failure. *Artif Organs* 2016;DOI: 10.1111/aor.12728

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

Zschemisch NH, Brüsch I, Hambusch AS, Bleich A. Transcription Factor SP2 Enhanced the Expression of Cd14 in Colitis-Susceptible C3H/HeJBir. *PLoS One* 2016;11(5):e0155821

Übersichtsarbeiten

Buettner M, Lochner M. Development and Function of Secondary and Tertiary Lymphoid Organs in the Small Intestine and the Colon. *Front Immunol* 2016;7:342

Abstracts

2016 wurden 3 Abstracts publiziert.

Promotionen

Haake, Diane (Dr. med. vet.): Evaluation der Magnetresonanztomographie zur longitudinalen Untersuchung degradierbarer Magnesiumimplantate in vivo.

Buchheister, Stephanie (Dr. med. vet.): Einfluss von Cd14 auf die intestinale Homöostase und den Verlauf von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen im Mausmodell.

Stipendien

Brüsch, Inga: Cdcs1-Determined Colitis Susceptibility: Immunological and Microbial Factors.

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. Sprecher der Verbände „R2N“ (beantragt) und „Severity Assessment in Animal Based Research“ (DFG-gefördert). Gutachtertätigkeiten für Fachzeitschriften, Förderinstitutionen und Hochschulorgane.

Dorsch, Martina (PD Dr. rer. nat.): Fachwissenschaftler für Versuchstierkunde; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS), 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; Mitglied des Committees of Management (CoM) von Laboratory Animal Science Ltd. (LAL); Tätigkeiten als Reviewer für; *Laboratory Animals*; *The international Journal of Laboratory Animal Science an Welfare*; *JAALAS*; *Journal of the American Association für Laboratory Animal Science*; *Reproduction in Domestic Animals*; Mitglied des Arbeitskreises „wissenschaftliche Tagungen“ der GV-SOLAS seit 2009; Tierschutzbeauftragte der MHH; Strahlenschutzbeauftragte 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); Tierärztekammer Niedersachsen; Vorsitzender der Prüfungskommission für die Prüfung zum Fachtierarzt für Anästhesiologie; Intensivmedizin und Schmerztherapie; Reviewer; Laboratory Animals, „Tierärztliche Praxis, Veterinary Anaesthesia and Analgesia, Externer Fachgutachter; Veterinärmedizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Universität Helsinki, Finnland; Mitglied einer internationalen Arbeitsgruppe des ECVAA (Anästhesie/Ethik), 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. 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 des Examination Committee (ECLAM); Mitglied der ESTP (European Society of Toxicologic Pathology); Mitglied der GV-Solas; Tätigkeiten als Reviewer für Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science and Welfare, Laboratory Animals und The international Journal of Laboratory Animal Science and Welfare; stellvertretende Strahlenschutzbeauftragter (RöVO) für das ZTL; Tierschutzbeauftragter der MHH, Leitung einer Serviceunit Rebirth.

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), COST Aktion CA16103 „Magnetic Resonance Imaging Biomarkers for Chronic Kidney Disease“, Benennung zum Mitglied des Verwaltungsausschusses, 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.

Garrels, Wiebke (Dr. med. vet.): Mitglied der ISTT (International Society for Transgenic Technology). Reviewer Tätigkeiten für Plos one.

Institut für Virologie

■ Direktor: Prof. Dr. Thomas Schulz

Tel.: 0511/532-6736 • E-Mail: schulz.thomas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/virologie.html

■ Keywords: Virologie, Herpesviren, Latenzregulation, Immunregulation, Strukturbiologie, Zellbiologie, Adenoviren, Epidemiologie

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 2016 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 2013 bis 2016 wurden durchschnittlich 1,5 Mio. € begutachtete Drittmittel von der DFG, der EU, dem BMBF, dem Land Niedersachsen, der Helmholtz-Gesellschaft, dem Robert-Koch-Institut und dem DAAD ausgegeben. An dem im Jahr 2010 konstituierten DFG-Sonderforschungsbereich SFB 900 „Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle“ war das Institut in 2015 mit 5 Projekten beteiligt (M. Messerle einmal als alleiniger Projektleiter, einmal zusammen mit Prof. Förster, Institut für Immunologie; B. Sodeik; T. F. Schulz; Abel Viejo-Borbolla). Sprecher des SFB 900 ist der Leiter des Instituts für Virologie, Prof. Dr. Thomas Schulz. 2014 wurde der SFB 900 nach einer Begutachtung durch die DFG für weitere 4 Jahre mit der Option auf eine 3. Förderperiode verlängert. Weiterhin ist das Institut mit Forschungsprojekten am Virtual Institute VISTRIE (Viral Strategies of Immune Evasion; Martin Messerle) der Helmholtz-Gesellschaft, am DFG-Exzellenzcluster 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, T. Ganzenmüller) 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, T.Ganzenmüller, P. Kay-Fedorov) sind an Projekten des im Jahr 2012 gegründeten „Deutschen Zentrums für Infektionsforschung“ (DZIF) beteiligt. Hierzu gehören insbesondere ein gemeinsam von M. Messerle, T.F. Schulz und B. Sodeik verfolgtes Projekt zur Entwicklung neuer Inhibitoren gegen Herpesviren, sowie ein Projekt zum adoptiven T-Zell-Transfer (M. Messerle, zusammen mit Prof. Dr. Evi Mischak-Weissinger, Klinik für Hämatologie und Prof. Dr. Luka Cicin-Sain, HZI, Braunschweig).

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Molekulare Phylogenie und Epidemiologie der bundesweiten Adenovirus Typ 8 Keratokonjunktivitis Epidemie 2011 bis 2013

Nach einem großen nosokomialen Ausbruch von Adenovirus Typ 8 Keratokonjunktivitis in Nordrhein-Westfalen im Herbst 2011 stiegen die Adenovirus-Keratokonjunktivitis Meldezahlen (nach Infektionsschutzgesetz) in den Jahren 2012 und 2013 auf rund 2000 Fälle pro Jahr, fast das Zehnfache der Meldungen in den Vorjahren. Trotz einiger Vorbehalte zu diesen Fallzahlen im Meldesystem, die wahrscheinlich generell unter einem deutlichen "under-reporting" leiden, war ein epidemischer Anstieg der Fallzahlen offensichtlich.

Auffällig war jedoch schon in den ersten Analysen, die mittels molekularer Typisierung von 120 Proben von uns durchgeführt wurden, dass in den zwei Jahren der Epidemie nicht wie in den meisten Jahren davor nur ein einziger Adenovirustyp nachgewiesen werden konnte, sondern die Typen 8 (in 82,5% der Fälle), 37 (7,5%), 53 (3,3%) und 64 (1,7%). Auch die Typen 4 (3,3%) und 3 (1,7%), die nur in Ausnahmefällen mit Keratokonjunktivitis assoziiert sind, wurden in Augenabstrichen nachgewiesen.

Dies deutet klar auf eine vermehrte Labordiagnostik der Keratokonjunktivitis hin, die in Jahren mit geringerer Medienpräsenz der Erkrankung stärker vernachlässigt wird und somit zu einer Unterschätzung der Zirkulation von verschiedenen Adenovirustypen führt. Dadurch kann aber auch der Eindruck entstehen, dass es sich gar nicht um eine echte Keratokonjunktivitis-Epidemie in den Jahren 2012/13 handelte, sondern um eine Steigerung der Fallzahlen allein durch ein reduziertes "under reporting" aufgrund eines "Hypes" in den Medien.

Dagegen sprach jedoch klar die Prädominanz (in 82,5% der Fälle) des Typen 8, der in den Vorjahren kaum nachgewiesen wurde: in den Jahren 2006 bis 2009 überhaupt nicht und nur in Einzelfällen im Jahr 2010. Durch eine quantitative Analyse der Virusmengen in den Augenabstrichen ergab sich ein weiterer Hinweis auf die Zirkulation eines hoch virulenten Typ 8. Erstaunlicherweise gibt es zu den Virusmengen in Augenabstrichen in der Literatur keine Vergleichsdaten. Sicherlich ist eine Quantifizierung in Augenabstrichen auch kritisch zu sehen, da diese nicht einheitlich abgenommen werden, die Präanalytik also die Werte erheblich beeinflussen kann. Dennoch waren die Virusmengen in Typ 8 positiven Abstrichen statistisch signifikant höher (Median: $3,9 \times 10^7$ copies bezogen auf die Resuspension in einem mL) als in Augenabstrichen, die andere Typen enthielten (Median $2,3 \times 10^6$ c/mL, $p=0,0065$, Mann-Whitney Test). Größere Virusmengen in der Konjunktiva sind das Produkt einer stärkeren Virusreplikation, die eine größere Schädigung des Epithels und eine leichtere Übertragbarkeit bedingt.

Eine genaue Analyse des nachgewiesenen Adenovirus Typ 8 war aber erforderlich, um eine monophyletische Ursache der über 2 Jahre anhaltenden Epidemie zu belegen, diese mit dem primären nosokomialen Ausbruch zu verknüpfen und evtl. auch weitere Hinweise auf Virulenz-Mechanismen dieses Virus zu bekommen. Bisher wurden solche Analysen entweder durch partielle Sequenzierung von Strukturgenen (Epitop kodierende Regionen, Rezeptorbindungsregionen) oder durch Restriktionsverdau der Virus DNA vorgenommen. Ersteres hat sich bei Keratokonjunktivitis-Erregern nicht bewährt, da die Sequenzvariabilität bei verschiedenen Isolaten eines Typen zu gering ist, letzteres ermöglicht zwar eine Subdifferenzierung, die so entstandenen Daten sind aber oft mit den epidemiologischen Daten nicht in Einklang zu bringen.

Deshalb wurden 23 Typ 8 Isolate, die repräsentativ für verschiedene Zeitpunkte und Regionen der Epidemie waren, durch "NGS" (next generation sequencing) komplett genomisch sequenziert, außerdem als Kontrollgruppe 8 weitere Typ 8 Isolate, die außerhalb des epidemischen Geschehens gewonnen worden waren. Weitere bereits in GenBank vorhandene komplett genomische Sequenzen von Typ 8 wurden in die weitere phylogenetische Analyse einbezogen. Zusätzlich wurden alle Genomsequenzen auf Rekombinationen mit anderen Adenovirustypen untersucht, da solche Rekombinationen bei vielen hoch virulenten Adenovirusisolaten nachgewiesen worden waren.

Durch diese Vorgehensweise konnte eindeutig gezeigt werden, dass mit Ausnahme eines einzigen, am Ende

der Epidemie im Dezember 2013 gewonnenen Isolats, alle Typ 8 Adenoviren der epidemischen Periode einem monophyletischen Cluster angehörten, also eng miteinander verwandt waren (>99,9% Sequenzübereinstimmung) bzw. voneinander abstammten [Abbildung 1].

Dieses Cluster spaltete sich in zwei Subcluster A und B auf, deren Mitglieder über mehrere Monate parallel zirkulierten. Die bereits zu Anfang der Epidemie zirkulierenden Viren gehörten alle zu Subcluster A, ebenso alle Isolate aus

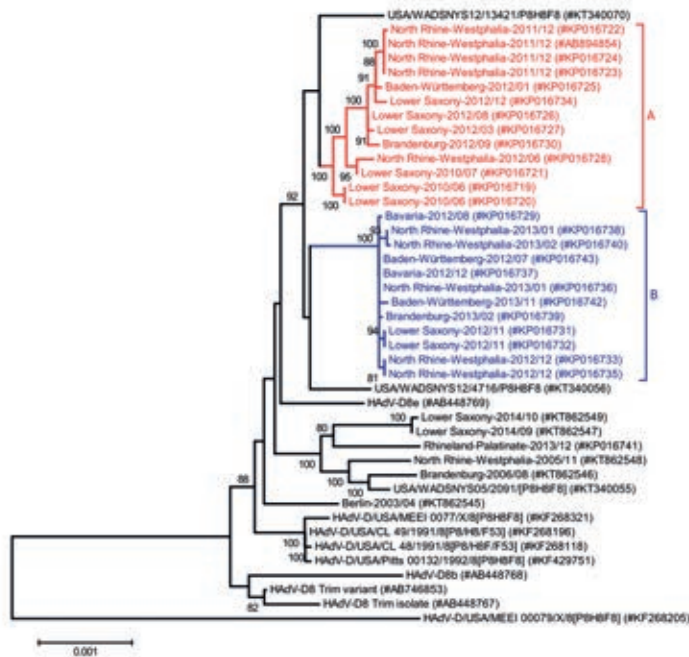


Abb. 1: Phylogenetische Analyse der komplett genomischen Adenovirus Typ 8 Sequenzen. Die Proben sind mit Bundesland, Jahr und Monat bezeichnet, ebenso mit der GenBank Nummer der Sequenz. Das monophyletische Cluster (farbig markiert mit den beiden Subcluster A und B) enthält alle Typ 8 Sequenzen der epidemischen Periode mit Ausnahme einer Probe aus Rheinland-Pfalz (#KP016741) "Neighbour-joining" Baum, Kimura two-parameter model erstellt mit MEGA6. "Bootstrap" Werte <80 % sind nicht dargestellt, da sie nicht robust sind.

dem nosokomialen Ausbruch im Herbst 2011, sowie einige wenige schon im Jahr 2010 in Niedersachsen gewonnen Typ 8 Isolate. Die Viren des ab Juli 2012 ko-zirkulierenden Subclusters B wiesen weniger Sequenzvariabilität auf als die Viren des längere Zeit zirkulierenden Subcluster A. Dem monophyletischen Cluster, aber nicht den Subclustern A und B, sind auch zwei Sequenzen aus dem US-Bundesstaat New York zuzuordnen. Dies ist ein Hinweis darauf, dass der epidemische Stamm des Typen 8 weltweit zirkulierte. Im Gegensatz dazu waren alle Typ 8 Isolate, die vor 2010 und nach der Epidemie 2014 in Deutschland gewonnen wurden, nicht dem monophyletischen Cluster zuzuordnen. Außerdem war die oben erwähnte Ausnahme (ein Isolat, das am Ende der Epidemie im Dezember 2013 in Rheinland-Pfalz gewonnen wurde) mit den Typ 8 Adenoviren, die zuvor im Jahr 2005 und 2006, sowie nach der Epidemie (2014) in Deutschland zirkulierten, nah verwandt. Somit kann vermutet werden, dass dieser endemische Stamm von Adenovirus Typ 8 während der Epidemie in geringem Umfang weiter zirkulierte, aber nur in einem Einzelfall nachgewiesen wurde.

Insgesamt gesehen zeigen die molekularphylogenetischen mit komplett genomischen Sequenz-Daten, dass es nach einer mehrjährigen Periode fehlender oder zumindest äußerst geringer Adenovirus Typ 8 Zirkulation zum Auftreten eines neuen Typ 8 Stamms 2010 in Niedersachsen kam, der schließlich gegen Ende 2011 eine große bundesweite Epidemie auslöste.

Die weiteren Sequenzanalysen konnten aber keine Rekombinationen in der Phylogenie des epidemischen Typ 8 Stamms nachweisen, die potentiell seine Virulenz erhöht haben könnten, und ebenso keine Mutationen im Hauptneutralisationsepitop, was gegen einen "immune-escape" Mechanismus als Ursache der Epidemie spricht. Eine geringe Zirkulation von Typ 8 in den Jahren vor der Epidemie kann aber zu einer geringen Typ 8-spezifischen Immunität der Bevölkerung geführt haben. Allerdings gibt es für Deutschland (und auch den Rest der Welt) keine aktuellen Daten zur Typ 8 Immunitätslage der Bevölkerung. Ebenso war die Bindungsstelle für den zellulären Rezeptor des Virus im Vergleich zum Typ 8 Prototypen und Laborstamm konserviert. Insgesamt gesehen hatten die epidemischen Typ 8 Isolate 40 gemeinsame Punktmutationen im Vergleich zum Typ 8 Prototypen, die evtl. in einer weiter gehenden Analyse noch Schlüsse auf Virulenzdeterminanten ermöglichen können.

Weitere wichtige Schlüsse auf Faktoren, welche die epidemische Ausbreitung dieses Typ 8 Stammes begünstigt haben, ergeben sich aber auch aus den epidemiologischen Daten des Robert Koch Institutes. Diese konnten nun unter Berücksichtigung der molekularphylogentischen Daten analysiert werden. Sowohl zu Beginn als auch während der Epidemie wurden nosokomiale Ausbrüche nachgewiesen, ein wichtiger Hinweis auf den Übertragungsweg. Schmierinfektionen in Arztpraxen und Ambulanzen werden durch große Virusmengen in den konjunktivalen Sekreten sicher auch begünstigt. Hochsignifikant waren auch die Unterschiede zwischen Typ 8 Keratokonjunktivitis-Ausbrüchen und Keratokonjunktivitis Ausbrüchen durch andere Adenovirus-Typen, wobei erstere viel häufiger nosokomial waren und stärker Patienten eines höheren Alters und weiblichen Geschlechts (?) betrafen. Letzterer Unterschied hat sich aber für die Gesamtzahl der Typ 8 Fälle nicht bestätigen lassen, so dass geschlechts-spezifische Unterschiede bei der Anfälligkeit für Typ 8 Infektionen nicht anzunehmen sind. Es kann aber spekuliert werden, dass bei einzelnen Ausbrüchen Frauen sich häufiger infizierten, z. B. durch selbst durchgeführte kosmetische Manipulationen im Augenbereich unmittelbar nach dem Augenarztbesuch.

Unabhängig von der Zuordnung zu Ausbrüchen ist aber das hohe Alter der Typ 8 Patienten bemerkenswert, im Median 61 Jahre (interquartiler range 49 bis 70 Jahre). Da sich diese Altersgruppe häufig aus anderen Gründen (Presbyopie, Glaukom-Screening) in augenärztlicher Behandlung befindet, kann dies als Hinweis auf die Bedeutung nosokomialer Übertragungen auch bei den zahlreichen Einzelfällen gewertet werden, die während der Epidemie diagnostiziert wurden.

Letztlich konnte nur durch "next generation sequencing" eine bundesweite Keratokonjunktivitis Epidemie mit mehr als 4000 gemeldeten Fällen umfassend abgeklärt werden und im Gegensatz zu älteren Methoden Zweifel am monophyletischen Ursprung des epidemischen Geschehens beseitigt werden.

Referenzen: Hage E, Espelage W, Eckmanns T, Lamson DM, Panto L, Ganzenmueller T, et al. Molecular phylogeny of a novel human adenovirus type 8 strain causing a prolonged, multi-state keratoconjunctivitis epidemic in Germany. *Sci Rep.* 2017;7:40680.

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Espelage, Werner (Dr.) Robert-Koch-Institut; Förderung: Bundesmittel RKI FKZ1369-380

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Die Funktion zellulärer BET Proteine bei der Etablierung und Erhaltung der Latenz von Gamma-Herpesviren

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG SFB 900, TP C1

Die Funktion des latenten Membranproteins (TMP/K15) des Kaposi Sarkoma Herpesvirus

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG SCHU 1668/3-1

KSHV und die zelluläre DNA-Reparaturmaschinerie

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG IRTG1273

Die Rolle eines viralen Interferon Regulatory Factor Homologs bei der Regulation der Latenz des Kaposi Sarkom Herpesvirus (KSHV)

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DAAD, SFB900

Neue Inhibitoren des Kaposi Sarcoma Herpesvirus

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

Die Modulation eines DNA Sensorproteins des angeborenen Immunsystems durch das Kaposi Sarkom Herpesvirus Latente Nukleäre Antigen

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: Chinese Scholarship Foundation

Der Zelleintritt der Herpes-Simplex-Viren in Epithelzellen und die Etablierung der Infektion in Ganglien des peripheren Nervensystems

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Michael Bader (Prof. Dr. rer. nat.), MDC, Berlin; Enno Hartmann (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Lübeck; Abel Viejo-Borbolla (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG SFB 900, TP C2; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Identifizierung und Charakterisierung zellulärer Wirtsfaktoren als potentielle Zielstrukturen für eine anti-virale Therapie von Herpesvirus-Infektionen

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Pelkmans, Lucas (Prof. Dr.), ETH Zürich, Schweiz; Förderung: DFG-MHH DFG, Exzellenzcluster REBIRTH EXC 62/1; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Funktionen des inneren Teguments für Assemblierung und Zelleintritt von Herpesviren

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.), Bauerfeind, Rudolf (Dr. rer. nat.), Abteilung für Zellbiologie; Kooperationspartner: Rosenhahn, Bodo (Prof.) Institute for Information Processing, Leibniz University Hannover; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur, N-RENNT (Niedersachsen-Research Network on Neuroinfectiology); Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie; DFG-MHH DFG, Exzellenzcluster REBIRTH EXC 62/2

Host-Pathogen Interactions, Neuroimmunology and Neuropathology during Herpes-Simplex-Virus Infections

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); 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)

Cytosolic factors restricting infection and transduction by Herpes Simplex Virus

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Ileana Cristae, Princeton University, USA; Søren Paludan, Aarhus University, Denmark Foerderung;; Förderung: DFG-MHH DFG, Exzellenzcluster REBIRTH EXC 62/1; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Inhibitors of Herpes Simplex Virus 1 assembly and egress

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.), Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Thomas F. Schulz (Prof. Dr. med); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) TTU Infections of the Immunocompromised Host - Antiviral Therapies

Characterization of the capsid-tegument interaction in Herpesviruses

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Thomas Krey (Prof. Dr. med. vet.), Martin Messerle (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DAAD, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

Cytosolic host factors of immune cells interacting with HSV1 capsids

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Ileana Cristea, Princeton University, USA; Förderung: EU Horizon 2020, MSCA ITN EDGE

The role of ubiquitin in nuclear targeting of HSV1 capsids

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Søren Paludan, Aarhus University, Denmark; Förderung: EU Horizon 2020, MSCA ITN EDGE

Visualisierung von Herpesvirus-Infektionen und der Immunantwort sowie deren Modulation

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet., Institut für Immunologie, MHH); Förderung: DFG SFB 900, TP B1; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Role of cytomegalovirus UL25 protein family members in latency and reactivation

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG SFB 900, TP C6; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

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

Interference of CMV with CD8 TCR Signaling and with costimulation

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.) Kooperation:; Kooperationspartner: Melanie Brinkmann (Prof. Dr. rer. nat) und Luka Cicin-Sain (Prof. Dr. med; Helmholtz-Institut, Braunschweig); Prof. Dr. Ulrich Kalinke (Twincore); Förderung: Helmholtz-Gesellschaft; VISTRIE - Viral Strategies of Immune Evasion

Inhibitors of herpesviral capsid or virus assembly and egress

■ 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: BMBF DZIF (Deutsches Zentrum für Infektionsforschung), TTU Infections of the Immunocompromised Host - Antiviral Therapies

Mechanisms of human cytomegalovirus capsid maturation

■ Projektleitung: Borst, Eva (Dr. biol. hum.); Förderung: DFG Einzelförderung (BO4196/1-2)

The Human Cytomegalovirus Glycoprotein pUL11 Acts via CD45 to Induce T Cell IL-10 Secretion

■ Projektleitung: Kay-Fedorov, Penelope (PhD); Kooperationspartner: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Institute for Infection Immunology, Twincore Jacobs, Roland (Prof. Dr.), Clinic for Clinical Immunology, MHH; Förderung: LOM

Structural characterization of the capsid-tegument interaction in Herpesviruses

■ Projektleitung: Krey, Thomas (Prof. Dr. med. vet.); Kooperationspartner: Beate Sodeik (Prof. Dr. rer. nat.), Martin Messerle (Prof. Dr. rer. nat.), Thomas Schulz (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

Structural characterization of an inhibitor of the herpesviral nuclear egress complex

■ Projektleitung: Krey, Thomas (Prof. Dr. med. vet.); Kooperationspartner: Ruzsics, Zsolt (PD Dr. med., Uni Freiburg); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

Structural flexibility in the Hepatitis C virus glycoprotein complex as viral strategy to evade the humoral immune system

■ Projektleitung: Krey, Thomas (Prof. Dr. med. vet.); Kooperationspartner: Hanein, Dorit (PhD, SBMRI, San Diego, USA), Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat., Twincore, Hannover); Förderung: DFG SFB 900, TP B10

Structural and biochemical characterization of viral and cellular glycoproteins with immunomodulatory functions

■ Projektleitung: Krey, Thomas (Prof. Dr. med. vet.); Kooperationspartner: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr. rer. nat.), Goffinet, Christine (Prof. Dr. rer. nat., Twincore, Hannover); Förderung: DFG SFB 900, Flex-Funds

Immune-regulation of human cytomegalovirus in the immunocompromised host

■ Projektleitung: Ganzenmüller, Tina (Dr. med.); Heim, Albert (PD Dr. med.); Kay-Fedorov, Penelope (PhD); Kooperationspartner: Eva Mischak-Weissinger (Prof. Dr. med.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Christine Falk (Prof. Dr.), Institut für Transplantationsimmunologie; Förderung: BMBF DZIF (Deutsches Zentrum für Infektionsforschung), TTU Infections of the Immunocompromised Host - Host biomarkers of infection control

Characterisation of human cytomegalovirus diversity by next generation sequencing directly from clinical samples

■ Projektleitung: Ganzenmüller, Tina (Dr. med.), Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Andrew Davison (Prof. Dr.), University of Glasgow, Centre for Virus Research, UK, Alice McHardy (Prof. Dr.), Helmholtz-Institut, Braunschweig. Foerderung;; Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie; Communities allied in infection (COALITION)

Next-Generation Sequenzierung von Respiratory-Syncytial-Virus-Isolaten von Patienten mit interessantem klinischem Verlauf.

■ Projektleitung: Ganzenmüller, Tina (Dr. med.); Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gesine Hansen (Prof. Dr.) und Martin Wetzke (Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie MHH; Sibylle Haid (Dr. rer. nat.) und Thomas Pietschmann (Prof. Dr.), Twincore Hannover; Förderung: LOM

Komplett-genomische Charakterisierung von humanen Adenoviren, die mit disseminierten Infektionen von Stammzelltransplantat-Empfängern assoziiert sind

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.); Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie; LOM

Prävalenz und klinische Bedeutung von Adenovirus-Atemwegs-Infektionen

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr.med.); Kooperationspartner: Netzwerk Atemwegsinfektionen; Förderung: Robert-Koch-Institut, Netzwerk Atemwegsinfektionen

Prävalenz und klinische Bedeutung von Adenovirus-Gastroenteritis

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Netzwerk Enterale Infektionen ; Förderung: Robert-Koch-Institut, Netzwerk Enterale Infektionen

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 Foerderung;; Förderung: DAAD prime 57111872

Immune modulation and colonization of sensory ganglia by herpes simplex virus

■ Projektleitung: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Antonio Alcami, (Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Madrid, Spain), Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG SFB 900, TP B9

Varicella Zoster Virus Immune and Neuromodulators

■ Projektleitung: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Thomas F. Schulz (Prof. Dr. med.), Beate Sodeik (Prof. Dr. rer. nat.), Ulrich Kalinke, Twincore; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur, N-RENNT (Niedersachsen-Research Network on Neuroinfectiology)

Immune and Neuromodulation Mediated by Alphaherpesviruses (INMA)

■ Projektleitung: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr.); Förderung: Marie Curie Career Integration Grant (#631792). FP7-PEOPLE-2013-CIG

Effect of VZV infection on the metabolism of human ganglion-like assemblies

■ Projektleitung: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Karsten Hiller, Braunschweig Integrated Centre of Systems Biology; Förderung: DFG SFB 900

Bedeutung der Hepatitis C Virus-Quasi-Spezies für die Chronifizierung der HCV-Infektion

■ Projektleitung: Wölk, Benno (Dr. med.), Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Förderung: DFG SFB 900, TP A5

Originalpublikationen

Ashford P, Hernandez A, Greco TM, Buch A, Sodeik B, Cristea IM, Grünewald K, Shepherd A, Topf M. HVint: A Strategy for Identifying Novel Protein-Protein Interactions in Herpes Simplex Virus Type 1. Mol Cell Proteomics 2016;15(9):2939-2953

Borst EM, Bauerfeind R, Binz A, Stephan TM, Neuber S, Wagner K, Steinbrück L, Sodeik B, Lenac Roviš T, Jonji S, Messerle M. The Essential Human Cytomegalovirus Proteins pUL77 and pUL93 Are Structural Components Necessary for Viral Genome Encapsidation. J Virol 2016;90(13):5860-5875

Bröer S, Hage E, Käufer C, Gerhauser I, Anjum M, Li L, Baumgärtner W, Schulz TF, Löscher W. Viral mouse models of multiple sclerosis and epilepsy: Marked differences in neuropathogenesis following infection with two naturally occurring variants of Theiler's virus BeAn strain. Neurobiol Dis 2016;99:121-132

Brunnemann AK, Liermann K, Deinhardt-Emmer S, Maschkowitz G, Pohlmann A, Sodeik B, Fickscher H, Sauerbrei A, Krumbholz A. Recombinant herpes simplex virus type 1 strains with targeted mutations relevant for aciclovir susceptibility. Sci Rep 2016;6:29903

- Bubendorfer S, Krebs J, Yang I, Hage E, Schulz TF, Bahlawane C, Didelot X, Suerbaum S. Genome-wide analysis of chromosomal import patterns after natural transformation of *Helicobacter pylori*. *Nat Commun* 2016;7:11995
- Cabrera JR, Viejo-Borbolla A, Alcamí A, Wandosell F. Secreted herpes simplex virus-2 glycoprotein G alters thermal pain sensitivity by modifying NGF effects on TRPV1. *J Neuroinflammation* 2016;13(1):210
- Callens N, Brügger B, Bonnafous P, Drobecq H, Gerl MJ, Krey T, Roman-Sosa G, Rümenapf T, Lambert O, Dubuisson J, Rouillé Y. Morphology and Molecular Composition of Purified Bovine Viral Diarrhea Virus Envelope. *PLoS Pathog* 2016;12(3):e1005476
- Cowton VM, Angus AG, Cole SJ, Markopoulou CK, Owsianka A, Dunlop JJ, Gardner DE, Krey T, Patel AH. Role of Conserved E2 Residue W420 in Receptor Binding and Hepatitis C Virus Infection. *J Virol* 2016;90(16):7456-7468
- Engelmann I, Coiteux V, Heim A, Magro L, Dewilde A, Dulery R, Hober D, Yakoub-Agha I. Severe Adenovirus Pneumonia Followed by Bacterial Septicaemia: Relevance of Co-Infections in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Infect Disord Drug Targets* 2016;16(1):69-76
- Gogol-Döring A, Ammar I, Gupta S, Bunse M, Miskey C, Chen W, Uckert W, Schulz TF, Izsvák Z, Ivics Z. Genome-wide Profiling Reveals Remarkable Parallels Between Insertion Site Selection Properties of the MLV Retrovirus and the piggyBac Transposon in Primary Human CD4(+) T Cells. *Mol Ther* 2016;24(3):592-606
- Grützmeier S, Porwit A, Schmitt C, Sandström E, Åkerlund B, Erberg I. Fulminant anaplastic large cell lymphoma (ALCL) concomitant with primary cytomegalovirus (CMV) infection, and human herpes virus 8 (HHV-8) infection together with Epstein-Barr-virus (EBV) reactivation in a patient with asymptomatic HIV-infection. *Infect Agent Cancer* 2016;11:46
- Halle S, Keyser KA, Stahl FR, Busche A, Marquardt A, Zheng X, Galla M, Heissmeyer V, Heller K, Boelter J, Wagner K, Bischoff Y, Martens R, Braun A, Werth K, Uvarovskii A, Kempf H, Meyer-Hermann M, Arens R, Kremer M, Sutter G, Messerle M, Förster R. In Vivo Killing Capacity of Cytotoxic T Cells Is Limited and Involves Dynamic Interactions and T Cell Cooperativity. *Immunity* 2016;44(2):233-245
- Heim A. Evaluation of the Procleix Ultrio Elite Assay and the Panther-System for Individual NAT Screening of Blood, Hematopoietic Stem Cell, Tissue and Organ Donors. *Transfus Med Hemother* 2016;43(3):177-182
- Ivanova L, Buch A, Döhner K, Pohlmann A, Binz A, Prank U, Sandbaumhüter M, Bauerfeind R, Sodeik B. Conserved Tryptophan Motifs in the Large Tegument Protein pUL36 Are Required for Efficient Secondary Envelopment of Herpes Simplex Virus Capsids. *J Virol* 2016;90(11):5368-5383
- Kampers J, Orjuela-Grimm M, Schober T, Schulz TF, Stiefel M, Klein C, Körholz D, Mauz-Körholz C, Kreipe H, Beier R, Maecker-Kolhoff B. Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD after solid organ transplantation in children: a report on 17 patients treated according to subsequent GPOH-HD treatment schedules. *Leuk Lymphoma* 2017;58(3):633-638
- Keck ZY, Girard-Blanc C, Wang W, Lau P, Zuiani A, Rey FA, Krey T, Diamond MS, Fong SK. Antibody Response to Hypervariable Region 1 Interferes with Broadly Neutralizing Antibodies to Hepatitis C Virus. *J Virol* 2016;90(6):3112-3122
- Kontny U, Franzen S, Behrends U, Bühlren M, Christiansen H, Delecluse H, Eble M, Feuchtinger T, Gademann G, Granzen B, Kratz CP, Lassay L, Leuschner I, Mottaghy FM, Schmitt C, Staatz G, Timmermann B, Vorwerk P, Wilop S, Wolff HA, Mertens R. Diagnose und Behandlung des Nasopharynxkarzinoms bei Kindern und Jugendlichen - Empfehlungen der GPOH-NPC Studiengruppe. *Klin Padiatr* 2016;228(3):105-112
- Lenac Roviš T, Kucan Brlic P, Kaynan N, Juranic Lisnic V, Brizic I, Jordan S, Tomic A, Kvestak D, Babic M, Tsukerman P, Colonna M, Koszinowski U, Messerle M, Mandelboim O, Krmpotic A, Jonjić S. Inflammatory monocytes and NK cells play a crucial role in DNAM-1-dependent control of cytomegalovirus infection. *J Exp Med* 2016;213(9):1835-1850
- Lipps C, Badar M, Butueva M, Dubich T, Singh VV, Rau S, Weber A, Kracht M, Köster M, May T, Schulz TF, Hauser H, Wirth D. Proliferation status defines functional properties of endothelial cells. *Cell Mol Life Sci* 2016;DOI: 10.1007/s00018-016-2417-5
- Martínez-Martín N, Viejo-Borbolla A, Alcamí A. Herpes simplex virus particles interact with chemokines and enhance cell migration. *J Gen Virol* 2016;97(11):3007-3016
- Pajjo J, Döring M, Spanier J, Grabski E, Nooruzzaman M, Schmidt T, Witte G, Messerle M, Hornung V, Kaever V, Kalinke U. cGAS Senses Human Cytomegalovirus and Induces Type I Interferon Responses in Human Monocyte-Derived Cells. *PLoS Pathog* 2016;12(4):e1005546
- Schmidt JJ, Ramazan L, Bockemeyer C, Günter HH, Martens-Lobenhoffer J, Ganzenmüller T, Bode-Böger SM, Kielstein JT. Acute interstitial nephritis due to flecainide therapy in the 38(th) week of pregnancy. *BMC Nephrol* 2016;17:28
- Schultze-Florey RE, Tischer S, Schwerk N, Heim A, Eiz-Vesper B, Maecker-Kolhoff B. Monitoring of adenovirus (ADV)-specific T cells in a boy with ADV pneumonia and disseminated disease after lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2016;18(5):756-760
- Thiel N, Keyser KA, Lemmermann NA, Oduro JD, Wagner K, Elsner C, Halenius A, Lenac Roviš T, Brinkmann MM, Jonjić S, Cicin-Sain L, Messerle M. The Mouse Cytomegalovirus Gene m42 Targets Surface Expression of the Protein Tyrosine Phosphatase CD45 in Infected Macrophages. *PLoS Pathog* 2016;12(12):e1006057
- Tomić A, Varanasi PR, Golemac M, Malić S, Riese P, Borst EM, Mischak-Weissinger E, Guzmán CA, Krmpotić A, Jonjić S, Messerle M. Activation of Innate and Adaptive Immunity by a Recombinant Human Cytomegalovirus Strain Expressing an NKG2D Ligand. *PLoS Pathog* 2016;12(12):e1006015
- Venturi V, Nzingha K, Amos TG, Charles WC, Dekhtiarenko I, Cicin-Sain L, Davenport MP, Rudd BD. The Neonatal CD8+ T Cell Reper-

toire Rapidly Diversifies during Persistent Viral Infection. *J Immunol* 2016;196(4):1604-1616

Wnek M, Ressel L, Ricci E, Rodriguez-Martinez C, Guerrero JC, Ismail Z, Smith C, Kipar A, Sodeik B, Chinnery PF, Solomon T, Griffiths MJ. Herpes simplex encephalitis is linked with selective mitochondrial damage; a post-mortem and in vitro study. *Acta Neuropathol* 2016;132(3):433-451

Zannetti C, Roblot G, Charrier E, Ainouze M, Tout I, Briat F, Isorce N, Faure-Dupuy S, Michelet M, Marotel M, Kati S, Schulz TF, Rivoire M, Traverse-Glehen A, Luangsay S, Alattiff O, Henry T, Walzer T, Durantel D, Hasan U. Characterization of the Inflammasome in Human Kupffer Cells in Response to Synthetic Agonists and Pathogens. *J Immunol* 2016;197(1):356-367

Zhang G, Chan B, Samarina N, Abere B, Weidner-Glunde M, Buch A, Pich A, Brinkmann MM, Schulz TF. Cytoplasmic isoforms of Kaposi sarcoma herpesvirus LANA recruit and antagonize the innate immune DNA sensor cGAS. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(8):E1034-E1043

Übersichtsarbeiten

Abere B, Schulz TF. KSHV non-structural membrane proteins involved in the activation of intracellular signaling pathways and the pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Curr Opin Virol* 2016;20:11-19

González-Motos V, Kropp KA, Viejo-Borbolla A. Chemokine binding proteins: An immunomodulatory strategy going viral. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016;30:71-80

Vogt C, Bohne J. The KSHV RNA regulator ORF57: target specificity and its role in the viral life cycle. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2016;7(2):173-185

Buchbeiträge, Monografien

Backovic M, Krey T. Stable Drosophila Cell Lines: An Alternative Approach to Exogenous Protein Expression. In: *United States*; 2016. S. 349-358

Ganzenmüller T, Puppe W. Parvoviren. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage Berlin, Heidelberg: Springer, 2016. S. 537-540 (Springer-Lehrbuch)

Glowacka I. Flaviviren. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage Berlin, Heidelberg: Springer, 2016. S. 467-473 (Springer-Lehrbuch)

Glowacka I. Tollwutvirus. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage Berlin, Heidelberg: Springer, 2016. S. 497-500 (Springer-Lehrbuch)

Heim A, Ziesing S, Vonberg RP. Klinische Diagnostik und Probenahme. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage Berlin: Springer, 2016. S. 123-130 (Springer-Lehrbuch)

Pöhlmann S, Schmitt C. Orthomyxoviren: Influenza. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage Berlin, Heidelberg: Springer, 2016. S. 483-487 (Springer-Lehrbuch)

Schmitt C. Prionen. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage Berlin, Heidelberg: Springer, 2016. S. 597-600 (Springer-Lehrbuch)

Schmitt C. Rötelnvirus. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage Berlin, Heidelberg: Springer, 2016. S. 475-478 (Springer-Lehrbuch)

Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin: Springer, 2016. (Springer-Lehrbuch)

Ziesing S, Heim A, Vonberg RP. Methoden der mikrobiologischen Diagnostik. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage Berlin: Springer, 2016. S. 131-150 (Springer-Lehrbuch)

Herausgeberschaften

Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage Berlin: Springer, 2016. XXXVII, 954 Seiten (Springer-Lehrbuch)

Abstracts

2016 wurden 53 Abstracts publiziert.

Promotionen

Elbasani, Endrit (PhD M. Med. Sc.): Characteristics of the polymorphic UL11 and UL6 proteins encoded by the human cytomegalovirus.

Goncalves Magalhaes, Vladimir (Dr. rer. nat.): Identification and characterization of the MCMV-encoded M35 protein as a novel innate immunity evasin.

Hinz, Angelika Marianne (Dr. rer. nat., Dipl. Biol.): Cytosolic restriction factors of incoming HSV1.

Ivanova, Lyudmila Lyubomirova (PhD Virology M.Sc. Biology): The role of tryptophan motifs in the inner tegument protein pUL36 of herpes simplex virus type 1.

Murthy, Sripriya (Dr. rer. nat.): Detection of murine herpesvirus 68 by the innate immune system and studies on *Mus musculus* rhadinovirus 1 in its natural host.

Ramke, Mirja (Dr. med.) Charakterisierung des Gewebetropismus und der Virulenz von humanen Adenoviren in porcinen Zellkulturmodellen der Keratoconjunctivitis Epidemica.

Schulte, Björn (Dr. rer. nat. M.Sc. Biology): Study of Hepatitis C Virus quasispecies dynamics in the course of acute and chronic infection by next-generation sequencing of the full viral open reading frame.

Tomic, Adriana (Dr. rer. nat.): Development of a live attenuated human cytomegalovirus vaccine strain.

Zhang, Guigen (PhD Virology): Cytoplasmic isoforms of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency-associated nuclear antigen recruit and antagonize the innate immune DNA sensor cGAS.

Zischke, Jasmin (Dr. rer. nat. M.Sc. Biomedicine): Human cytomegalovirus-mediated immunoregulation the viral protein UL11 modulates T cell functions.

Master

Strauß, Jannik (M.Sc.): Expression, Purification and Crystallisation of the Transcriptional Activator RTA of the Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus (KSHV).

Bachelor

Jürgens, Carina (B.Sc.): Expression, purification and characterization of varicella zoster virus (VZV) glycoprotein C (gC) and generation of recombinant VZV with modified gC using en passant mutagenesis: Attempts for functional and structural characterization.

Luther, Sophia Elisabeth (B.Sc.): Characterization of Herpes Simplex Virus Mutants generated using the Bacterial Artificial Chromosome Technique.

Reinhardt, Justus (B.Sc.): Generation of a Cation-independent Mannose-6-phosphate Receptor Deficient Cell Line by CRISPR/Cas9 to Produce Varicella zoster Cell-free Virus.

Stipendien

Tomic, Adriana: Reisestipendium der EU Federation of Immunological Societies für den International Congress of Immunology, Melbourne.

Sebastian Tomic, Adriana: Reisestipendium der Deutschen Gesellschaft für Virologie für die Jahrestagung, Münster.

Elsner, Carina: Reisestipendium der Deutschen Gesellschaft für Virologie für die Jahrestagung, Münster.

Wissenschaftspreise

Guigen Zhang: Promotionspreis des ZIB.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.): Mitglied des DFG-Fachkollegiums Mikrobiologie, Virologie und Immunologie; 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; Mitglied der MHH-Forschungskommission; Mitglied in den Editorial Boards von Cellular Microbiology, Traffic und Journal of General Virology; Gutachter für DFG.; Gutachter für die wissenschaftliche Fachzeitschriften.

Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.): Mitglied des Kuratoriums des Heinrich-Pette-Instituts für Virologie; Sprecher des DFG Sonderforschungsbereichs 900 'Chronische Infektionen'; Standortsprecher

des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) am Standort Hannover-Braunschweig; Sprecher des Forschungsverbundes COALITION; Koordinator des Projekts 'New Antivirals' im Rahmen des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung; Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Journal of Virology, Journal of General Virology, Journal of Medical Virology, Journal of Clinical Virology, International Journal of Cancer, Proceedings of the National Academy of Sciences, Blood, PLoS One, PLoS Pathogens, Journal of Infectious Diseases; Gutachter für DFG, Leukaemia Research Fund, Cancer Research UK, Leukaemia Research Fund, Wellcome Trust.

Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.): Mitglied im Editorial Board von Virus Genes. Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Journal of Virology, Journal of General Virology, Viruses, Journal of Clinical Investigations, Journal of Medical Virology, European Journal of Immunology, Nucleic Acids Research, PLoS Pathogens, and PLoS One. Gutachter der DFG, der Mercator-Stiftung, der German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development (GIF) und des Österreichischen Wissenschaftsfonds (FWF).

Krey, Thomas (Prof. Dr. med. vet.): Mitglied im Editorial Board von Journal of Virology, 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, Virus Research, Current Opinion in Structural Biology. Gutachter der DFG.

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 Virology, Journal of General Virology, Journal of Clinical Virology, Journal of Clinical Microbiology, Journal of Medical Virology, Transplant Infectious Disease, Plos one, Emerging Infectious Diseases; Gutachter für Promotionsarbeiten an der Ernst Abbe Universität Jena und der Humboldt-Universität zu Berlin. Organisator des 12th International Adenovirus Meeting.

Ganzenmüller, Tina (Dr. med.): Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften PLoS One, International Journal of Infectious Diseases, Viral Immunology, Immunology, Hepatology Research, BMJ Case Reports, Open Forum Infectious Diseases, Journal of Clinical Virology.

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, Scientific Reports und PLoS One Gutachter für die DFG, Universität Düsseldorf und BRIDGE (Österreichische Forschungsförderung).

Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr. rer. nat.): Reviewer for the Medical Research Council. Editor in the Journal of Immunology Research. Reviewer for Scientific Reports, Gene Therapy, PLoS One, Pathogens, International Journal of Molecular Sciences, Molecular Biology Reports.

Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung

■ Direktor: Prof. Dr. Ulla Walter

Tel.: 0511/532-4455 • E-Mail: walter.ulla@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/epi.html

■ 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 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 340 ausgebildeten Absolventinnen und Absolventen) sowie das Promotionsprogramm „Gesundheitsbezogene Versorgung für ein selbstbestimmtes Leben im Alter: Konzepte, Bedürfnisse der Nutzer und Responsiveness des Gesundheitssystems aus Public-Health-Perspektive (GESA)“.

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

Gesundheitsversorgung vor Ort - Welche Handlungsoptionen hat die Gemeinde bei der Sicherstellung der medizinischen Versorgung?

Hintergrund und Ziele

Die flächendeckende wohnortnahe Sicherstellung der ambulanten ärztlichen Versorgung gilt aufgrund von nachfrage- und angebotsseitigen Entwicklungen in ländlichen Regionen zunehmend bedroht. Durch die allgemein steigende Lebenserwartung und die Abwanderung jüngerer Bevölkerungsgruppen altert die Bevölkerung insbesondere in ländlichen Räumen, wodurch dort der durchschnittliche ärztliche Behandlungsbedarf je Einwohner steigt. Gleichzeitig verringert sich tendenziell die Attraktivität einer ärztlichen Niederlassung im ländlichen Raum, u.a. durch veränderte ärztliche Ansprüche an Arbeits- und Lebensbedingungen. Dies hat zur Folge, dass in bestimmten Gegenden zunehmend

Anstrengungen unternommen werden müssen, um Ärztinnen und Ärzte zu einer dortigen Tätigkeit zu bewegen. Kraft Gesetz obliegt den Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) die Aufgabe einer angemessenen räumlichen Sicherstellung der ärztlichen Versorgung im ambulanten Bereich nach Regelungen der Bedarfsplanung. Obwohl die Kommunen somit keine direkte Verantwortung in diesem Versorgungsbereich tragen, wirken sich eine fehlende ärztliche Infrastruktur und dadurch auftretende Versorgungsprobleme auf der lokalen Ebene aus. Gemeinden und Landkreise sehen sich deshalb teilweise gefordert, die ärztliche Versorgung mit eigenen Maßnahmen zu unterstützen. In jüngerer Zeit sind zudem gesetzliche Regelungen geschaffen worden, die den Kommunen eine stärkere Betätigung im ambulanten-ärztlichen Versorgungssektor ermöglichen. So können Kommunen seit dem Jahr 2015 mit Inkrafttreten des GKV-Versorgungsstärkungsgesetzes Träger eines medizinischen Versorgungszentrums (MVZ) werden.

Zielfragen des Projektes waren, inwiefern lokale ärztliche Versorgungsprobleme von der kommunalpolitischen Führungsebene in Niedersachsen wahrgenommen werden und welches Rollenverständnis und welche kommunale Einflussnahme hinsichtlich der ärztlichen Versorgung existieren. Das Projekt wurde von der AOK Niedersachsen und der KV Niedersachsen gefördert.

Methodik

Das Thema wurde theoretisch durch Literaturrecherchen erschlossen und im Rahmen von Expertengesprächen um praktische Aspekte ergänzt. Darauf aufbauend wurde eine explorative Querschnittsstudie zur ambulanten ärztlichen Versorgung geplant und umgesetzt.

Von August bis September 2015 erfolgte eine schriftliche Befragung aller hauptamtlichen niedersächsischen Bürgermeisterinnen und Bürgermeister (n=411) sowie der niedersächsischen Landrätinnen und Landräte (n=38). Das Erhebungsinstrument basierte in Teilen auf einem Fragebogen, der bei einer im Jahr 2011 in Baden-Württemberg durchgeführten Befragung der Kommunalebene zum Hausärztemangel bereits eingesetzt wurde. Der standardisierte Fragebogen enthielt zudem zahlreiche offene Fragen, die die Befragung um qualitative Elemente ergänzte. Der Fragebogen wurde vorab Pretests unterzogen mit Vertreterinnen und Vertretern kommunalpolitischer Verbände (n=2) und Bürgermeisterinnen und Bürgermeistern aus anderen Bundesländern (n=5).

Untersucht wurden Einschätzungen und Erwartungen zur ambulanten ärztlichen Versorgung sowie die Umsetzung kommunaler unterstützender Handlungsoptionen. Hierzu gehörte auch die Einschätzung, ob die Kommune als Träger eines MVZ geeignet oder ungeeignet ist. Zudem wurden Einstellungen zu neuen Versorgungsmodellen abgefragt, die potenziell die lokale Versorgungssituation verbessern können: Vorgestellt wurden ein Delegationsmodell durch arztentlastende Fachkräfte, mobilitätsorientierte Modelle durch Patientenbusse bzw. mobile Arztpraxen sowie ein Fernbehandlungsmodell mittels Telemedizin.

Ergebnisse:

Die Rücklaufquote betrug 71 % (n=292) auf Gemeindeebene und 82 % (n=31) auf Landkreisebene. Die Response war für beide Kommunalebene repräsentativ für die einzelnen Größenklassen nach der Bevölkerungszahl in der Grundgesamtheit.

Von 90 % der TeilnehmerInnen und Teilnehmer wurde die ambulante ärztliche Versorgung als ein wichtiger Standortfaktor eingeschätzt. Die momentane ärztliche Versorgungssituation im ambulanten Bereich wurde ambivalent bewertet: 71 % schätzten ein, dass genügend Hausärztinnen und Hausärzte in ihrer Kommune tätig sind. Die Versorgung mit weiteren Fachärztinnen und Fachärzten beurteilten demgegenüber nur 29 % als insgesamt ausreichend. Vermisst wurden vor allem die Fachrichtungen der Augenheilkunde und der Kinder- und Jugendmedizin. Kommunalen Unterstützungsbedarf für lokale Arztniederlassungen sahen 69 % der Befragten, 45 % der Kommunen berichteten diesbezüglich von bereits durchgeführten unterstützenden Maßnahmen. Die bisher durchgeführten Aktivitäten wurden am häufigsten den Kategorien „finanzielle Zuschüsse und Renovierungshilfen“ (n=41), „Kooperation & Netzwerke“ (n=28), „Imagekampagnen & Öffentlichkeitsarbeit“ (n=21) sowie „Beratung bezüglich ärztlicher Infrastruktur“ (n=20) zugeordnet.

Einem MVZ in kommunaler Trägerschaft standen die Befragten überwiegend skeptisch gegenüber: 60 % der Teilnehmer schätzten ein, dass dieses Modell für ihre Kommune grundsätzlich nicht geeignet sei. Begründet wurde diese Haltung primär mit kommunalen Finanzproblemen sowie einem Vorrang der Privatwirtschaft.

Die Eignung neuer Versorgungsmodelle wurde wie folgt bewertet: 72 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer hielten arztentlastende Delegationsmodelle durch medizinische Fachangestellte für geeignet. 49 % befürworteten die Eignung von Patientenbussen, 22 % die von mobilen Arztpraxen. 14 % schätzten Fernbehandlungen mittels Telemedizin als ein taugliches ergänzendes Versorgungsmodell ein. Die statistische Analyse zeigt, dass Bürgermeisterinnen und Bürgermeister aus ländlichen Gemeinden die vorgestellten ergänzenden Versorgungsmodelle (mit Ausnahme von Fernbehandlungen mittels Telemedizin) signifikant für geeigneter einschätzen, verglichen mit Befragten aus Verdichtungsräumen.

Diskussion und Schlussfolgerungen:

Insgesamt hat die hohe Responserate der Befragung die große kommunalpolitische Relevanz der ambulanten ärztlichen Versorgung aufgezeigt. Für die meisten Befragten ist die lokale Verfügbarkeit von Fachärzten ein größeres Problem als die von Hausärzten. Dieser subjektive Befund steht im Kontrast zur niedersächsischen Bedarfsplanung, nach der aktuell vorrangig die hausärztliche Versorgung als ein Problem thematisiert wird. Probleme bei der Nachbesetzung von Arztpraxen werden von der Mehrheit der Kommunen angesprochen. Daran ansetzende Unterstützungsmaßnahmen stellen den Angaben zufolge in Niedersachsen keine Ausnahmeerscheinung dar. Diese hohe potenzielle und tatsächliche Bereitschaft für ein flankierendes kommunales Engagement in der ärztlichen Versorgung sollte dort verstärkt und mit der KV koordiniert eingesetzt werden, wo es aufgrund von derzeitigen oder drohenden Versorgungsproblemen notwendig erscheint.

In der Gesamtheit würdigen die Befragten das Versorgungsmodell MVZ zwar als eine positive Organisationsform, assoziieren jedoch überwiegend negative Aspekte hinsichtlich einer kommunalen Trägerschaft. Eine solche kommunale Betätigung scheint grundsätzlich nur in besonderen Ausnahmefällen als ein passendes Mittel zur Verbesserung der Versorgung angesehen zu werden. Aufgrund des innovativen Charakters dieser kommunalen Beteiligungsform existieren bislang kaum Praxisbeispiele, an denen sich grundsätzlich interessierte Gemeinden und Landkreise orientieren könnten.

Die befragten Kommunalpolitikerinnen und Kommunalpolitiker bewerten die Delegation ärztlicher Tätigkeiten an nicht-ärztliche Berufsgruppen überwiegend mit positiven Effekten. Vorbehalte existieren hingegen zum Einsatz von telemedizinischen Instrumenten als eine potenziell geeignete Versorgungsergänzung. Diese Befragungsergebnisse geben Hinweise darauf, mit welchen dominierenden Erwartungen und Beurteilungen entsprechende Pilotprojekte zur Ergänzung der Versorgungsstruktur auf Kommunalebene verknüpft sein können. Diese Argumente sollten im Hinblick auf eine lokale Anpassung der Versorgungsstrukturen mit möglicher kommunaler Unterstützung gezielt aufgegriffen und geprüft werden.

Es besteht weiterer Forschungsbedarf zur Ermittlung der konkreten, inhaltlichen Versorgungsprobleme in den Kommunen. Die durchgeführte Befragung bildet hierfür eine geeignete Grundlage auf der insbesondere kleinräumige, qualitative Versorgungsanalysen in Niedersachsen aufbauen können.

■ Projektleitung: Amelung, Volker E. (Prof. Dr. oec.); Krauth, Christian (Prof. Dr. rer. pol.); Förderung: AOK Niedersachsen, KV Niedersachsen

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Perioperative Antibiotikaphylaxe in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Gabe und der Art der Gefäßprothesen

■ Projektleitung: Hagen, Anja (Dr. med., MPH); Förderung: DIMDI

Wachstumsfaktoren zur Angiogenese bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit: Ein Cochrane Review mit Anwendung des GRADE Ansatzes

■ Projektleitung: Hagen, Anja (Dr. med., MPH); Förderung: BMBF

Geschlechtsspezifische Unterschiede von Arzneimittelwirkungen unter Berücksichtigung der Altersgruppen

■ Projektleitung: Hagen, Anja (Dr. med., MPH); Förderung: DIMDI

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 Bauchaortenaneurysmen‘

■ Projektleitung: Hagen, Anja (Dr. med., MPH); Förderung: IQWiG

Auswirkungen von Kaiserschnitten

■ Projektleitung: Hagen, Anja (Dr. med., MPH); Förderung: DIMDI

Adipositas in schulischen Präventionsprogrammen

■ Projektleitung: Hagen, Anja (Dr. med., MPH); Förderung: DIMDI

PSYGIENE - verhaltensPSYchologisch optimierte Förderung der hyGIENischEn Händedesinfektion: eine cluster-randomisierte kontrollierte Studie

■ Projektleitung: Krauth, Christian (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 Lehrereinheit 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, Lebenqualität 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: Prof. Dr. Siegbert Rossol

(Medizinische Klinik I, Krankenhaus Nordwest Frankfurt am Main); Förderung: Deutsche Leberstiftung

Cost-effectiveness of SOF-based treatment for chronic hepatitis C patients in Germany.

■ Projektleitung: Krauth, Christian (Prof. Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Förderung: Gilead Sciences GmbH

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 3,4 und 7

■ Projektleitung: Krauth, Christian (Prof. Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Amelung, Volker (Prof. Dr. oec.); Kooperationspartner: Prof. Dr. rer. pol. Graf von der Schulenburg, Johann-Matthias (Leibniz-Universität Hannover); Prof. Dr. med. Michael P. Manns (MHH), Prof. Dr. med. Tobias Welte (MHH); Dr. Zeidler, Jan (Leibniz-Universität Hannover); Förderung: BMBF

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: 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

Aktualisierung der Reha - Therapie-Standards

■ Projektleitung: Meyer, Thorsten (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Institut für Qualitätsmanagement, Universitätsklinikum Freiburg; Förderung: DRV Bund

Teilhabe- und Patientorientierung der Leistungen zur medizinischen Rehabilitation der GKV

■ Projektleitung: Meyer, Thorsten (Prof. Dr. phil.); Förderung: Spitzenverband Bund der Krankenkassen

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 und 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

SKAP - Systematisierung konzeptioneller Ansätze zur Prävention von Kinderübergewicht in Lebenswelten (KiTa)

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Förderung: BZgA

TRANSNephro - 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

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Förderung: KFH Stiftung

Patientenuniversität

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Zahlreiche Institute und Kliniken der MHH; Förderung: Eigenmittel der MHH

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; DFG, Exzellenzcluster 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

MoCaB - Mobile Care Backup. Verlässliche mobile Begleitung für pflegende Angehörige. Technische Konzeption und Entwicklung, pflegerische Inhalte, Akzeptanzanalyse und Evaluation

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Johanniter Unfallhilfe, Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik, MHH; Pflegewissenschaft, MHH; Leibniz Universität Hannover; Fraunhofer Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., Oldntec, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; Förderung: DLR

Nutzertestung für die Durchführung von Gesundheitsinformationen. (4. Rahmenvertrag)

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Patientenuniversität der MHH; Förderung: IQWiG

Informationsbedürfnisse und Erfahrungen der Versicherten zur Screening-Koloskopie

■ Projektleitung: Walter, Ulla; Förderung: Bertelsmann Stiftung Gesundheitsmonitor, Barmer GEK

Originalpublikationen

Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther* 2016;41(5):459-477

Bauer E, Kleine-Budde K, Stegbauer C, Kaufmann-Kolle P, Goetz K, Bestmann B, Szecsenyi J, Bramesfeld A. Structures and processes necessary for providing effective home treatment to severely mentally ill persons: a naturalistic study. *BMC Psychiatry* 2016;16:242

Baumann W, Farin E, Menzel-Begemann A, Meyer T. Memorandum IV: Theoretische und normative Fundierung der Versorgungsforschung. *Gesundheitswesen* 2016;78(5):337-352

Becker H, Stahmeyer JT, Manns MP, Krauth C, Cornberg M. Veränderungen der Laboranforderungen zur Diagnostik von Virushepatitiden unter Fortentwicklung von Leitlinien. *Z Gastroenterol* 2017;55(1):32-38

Bert F, Rindermann A, Abdelfattah MA, Stahmeyer JT, Rossol S. High prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in a population of a German metropolitan area: a prospective survey including 10 215 patients of an interdisciplinary emergency unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28(11):1246-1252

Bert F, Stahmeyer JT, Rossol S. Ultrasound Elastography Used for Preventive Non-Invasive Screening in Early Detection of Liver Fibrosis. *J Clin Med Res* 2016;8(9):650-655

- Bramesfeld A, Amaddeo F, Caldas-de-Almeida J, Cardoso G, Depaigne-Loth A, Derenne R, Donisi V, Jorgensen M, Lindelius B, Lora A, Mainz J, Mulder CL, Szecsenyi J, Killaspy H. Monitoring mental healthcare on a system level: Country profiles and status from EU countries. *Health Policy* 2016;120(6):706-717
- Bramesfeld A, Stegbauer C. Assessing the performance of mental health service facilities for meeting patient priorities and health service responsiveness. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2016;25(5):417-421
- Bramesfeld A, Wensing M, Bartels P, Bobzin H, Grenier C, Heugren M, Hirschfeld DJ, Langenegger M, Lindelius B, Lucet B, Manor O, Schneider T, Wardell F, Szecsenyi J. Mandatory national quality improvement systems using indicators: An initial assessment in Europe and Israel. *Health Policy* 2016;120(11):1256-1269
- Dierks ML, Lander J, Seidel G. Patienten wissen 'vor Ort' verbessern - Erfahrungen aus der Patientenuniversität an der Medizinischen Hochschule Hannover. *Blickpunkte: Mensch, Gesellschaft, Sicherheit* 2016;(1)12-16
- Gerhardus A, Becher H, Groenewegen P, Mansmann U, Meyer T, Pfaff H, Puhan M, Razum O, Rehfuess E, Sauerborn R, Strech D, Wissing F, Zeeb H, Hummers-Pradier E. Applying for, reviewing and funding public health research in Germany and beyond. *Health Res Policy Syst* 2016;14(1):43
- Hartmann J, Jacobs S, Eberhard S, von Lengerke T, Amelung V. Analysing predictors for future high-cost patients using German SHI data to identify starting points for prevention. *Eur J Public Health* 2016;26(4):549-555
- Huisman MV, Ma CS, Diener HC, Dubner SJ, Halperin JL, Rothman KJ, Teutsch C, Schoof N, Kleine E, Bartels DB, Lip GY, GLORIA-AF Investigators. Antithrombotic therapy use in patients with atrial fibrillation before the era of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: the Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) Phase I cohort. *Europace* 2016;18(9):1308-1318
- Illiger K, Walter U, Koppelin F. Alleine Leben mit Demenz? Aktuelle Versorgungsstrategien der Politik. *Public Health Forum* 2016;24(2):115-117
- Kiekens C, Meyer T, Gimigliano F, Baffone C, Gutenbrunner CM, UEMS PRM ICF workshop moderators and rapporteurs. European initiative for the application of the International Classification of Service Organization in Health-related Rehabilitation (ICSO-R). *Eur J Phys Rehabil Med* 2016;
- Kleineke VE, Menzel-Begemann A, Wild B, Meyer T. Umweltfaktoren und Teilhabeförderung. Die Perspektive der medizinischen Rehabilitation. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016;59(9):1139-1146
- Klose K, Kreimeier S, Tangermann U, Aumann I, Damm K, RHO Group. Patient- and person-reports on healthcare: preferences, outcomes, experiences, and satisfaction - an essay. *Health Econ Rev* 2016;6(1):18
- Krauth C, Liersch S, Jensen S, Amelung VE. Would German physicians opt for pay-for-performance programs? A willingness-to-accept experiment in a large general practitioners' sample. *Health Policy* 2016;120(2):148-158
- Kremeike K, Mohr A, Kampschulte R, Bergmann J, Beil S, Neuhaus U, Dierks ML, Driftmann C, Duhr A, Groeneveld S, Kaspar M, Kowollik G, Miest HH, Schene I, Reinhardt D. Netzwerk für onkologische Fachberatung (NOF) - Modellprojekt für (Langzeit-) Nachsorge nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter. *Klin Padiatr* 2016;228(6-7):325-331
- Kula A, Wiedel C, Walter U. Wirksamkeit kombinierter Interventionen zur Prävention von Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen: Ein systematisches Review. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016;59(11):1432-1442
- Leniger T, Brandes I, Heßling A. Der MSFC bei der Erwerbsprognose von Rehabilitanden mit Multipler Sklerose. *Akt Neurol* 2016;47(5):293-297
- Neamtiu L, Deandrea S, Pylkkänen L, Freeman C, Lopez Alcalde J, Bramesfeld A, Saz-Parkinson Z, Ulutürk A, Lerda D. Psychoncological support for breast cancer patients: A brief overview of breast cancer services certification schemes and national health policies in Europe. *Breast* 2016;29:178-180
- Ortmann O, Rösler W, Helbig U, participants of the ERTM. Current developments in cancer care: including the patients' perspective-3rd European Roundtable Meeting (ERTM) June 17, 2016, Berlin, Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;DOI: 10.1007/s00432-016-2320-3
- Pape N, Sterdt E, Azouagh K, Kramer S, Walter U, Urban M, Werning R. Potentials of physical activity promotion in preschools - an overview of results of an ethnographic observation. *European Early Childhood Education Research Journal* 2016;24(4):581-591
- Patzelt C, Heim S, Deitermann B, Theile G, Krauth C, Hummers-Pradier E, Walter U. Reaching the Elderly: Understanding of health and preventive experiences for a tailored approach - Results of a qualitative study. *BMC Geriatr* 2016;16(1):210
- Pigeot I, Walter U. Unsere Kinder: Die Zukunft ist fett: Verlieren wir den Kampf gegen den Speck? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016;59(11):1369-1371
- Plaumann M, Trenker M, Walter U. Burnout - Einigkeit im Empfinden und Unklarheit im Konzept. *Public Health Forum* 2016;24(2):108-111
- Rosol S, Stahmeyer JT. Behandlungsdauer und Kosteneffizienz der Interferon-freien Hepatitis-C-Therapie. *Kompodium Gastroenterologie* 2016;12(1):7-15
- Rosol S, Bert F, Stahmeyer JT, Krauth C. Hepatitis C - Ein Problem für Individuum und Gesellschaft. *DZKF* 2016;2:27-34
- Rosol S, Bert F, Stahmeyer JT, Krauth C. Hepatitis C - Ein Problem für Individuum und Gesellschaft. *CMEExtra* 2016;2:36-43
- Ruof J, Staab T, Dintsios CM, Schröter J, Schwartz FW. Comparison of post-authorisation measures from regulatory authorities with

additional evidence requirements from the HTA body in Germany - are additional data requirements by the Federal Joint Committee justified? *Health Econ Rev* 2016;6(1):46

Schoeppe S, Liersch S, Röbl M, Krauth C, Walter U. Mothers and Fathers Both Matter: The Positive Influence of Parental Physical Activity Modelling on Children's Leisure-Time Physical Activity. *Pediatr Exerc Sci* 2016;28(3):466-472

Schrem H, Schneider V, Kurok M, Goldis A, Dreier M, Kaltenborn A, Gwinner W, Barthold M, Liebeneiner J, Winny M, Klempnauer J, Kleine M. Independent Pre-Transplant Recipient Cancer Risk Factors after Kidney Transplantation and the Utility of G-Chart Analysis for Clinical Process Control. *PLoS One* 2016;11(7):e0158732

Seeger JD, Bykov K, Bartels DB, Huybrechts K, Schneeweiss S. Propensity Score Weighting Compared to Matching in a Study of Dabigatran and Warfarin. *Drug Saf* 2017;40(2):169-181

Seidel G, Kaiser B, Lander J, Dierks ML. The Hannover Patient University: Advanced Mini-Med School concept and evaluation results. *Health Education Journal* 2016;76(1):38-51

Seidel G, Weithe V, Dierks ML. Nutzen interaktiver Gesundheitsbildung. *Präv Gesundheitsf* 2016;11(2):117-125

Staab T, Isbary G, Amelung VE, Ruof J. Inconsistent approaches of the G-BA regarding acceptance of primary study endpoints as being relevant to patients - an analysis of three disease areas: oncological, metabolic, and infectious diseases. *BMC Health Serv Res* 2016;16(1):651

Stahmeyer JT, Rossol S, Bert F, Böker KH, Bruch HR, Eisenbach C, Link R, John C, Mauss S, Heyne R, Schott E, Pfeiffer-Vornkahl H, Hüppe D, Krauth C. Outcomes and Costs of Treating Hepatitis C Patients in the Era of First Generation Protease Inhibitors - Results from the PAN Study. *PLoS One* 2016;11(7):e0159976

Stahmeyer JT, Rossol S, Bert F, Liersch S, Krauth C. Kosten einer leitliniengerechten Versorgung von Hepatitis-C-Patienten im Zeitalter Interferon-freier Therapien. *Z Gastroenterol* 2016;54(8):760-769

Tangermann U, Kleij KS, Krauth C, Amelung VE. Identifikation schwer zu versorgender Regionen in der hausärztlichen Versorgung am Beispiel von Niedersachsen. *ZFA* 2016;92(4):161-166

Tangermann U, Kleij KS, Krauth C, Amelung VE. Identifikation von schwer zu versorgenden Regionen in der hausärztlichen Versorgung - welche Faktoren müssen wir berücksichtigen? *Public Health Forum* 2016;24(1):42-44

Tangermann U, Kleij KS, Krauth C, Amelung VE. Sicherstellung der medizinischen Versorgung: Patienten sind offen für Neues. *Dtsch Arztebl* 2016;113(45):A2024

Tascilar K, Azoulay L, Dell'Aniello S, Bartels DB, Suissa S. The Use of Telmisartan and the Incidence of Cancer. *Am J Hypertens* 2016;DO: 10.1093/ajh/hpw095

Urbanski D, Hahn U, Gerstmeyer K, Püschner F, Amelung VE. Das Belegarztwesen: Eine Einschätzung aus dem Blickwinkel von

Arzt und Krankenhaus am Beispiel der Augenheilkunde. *Monitor Versorgungsforschung* 2016;(2)45-51

Valentini J, Ruppert D, Magez J, Stegbauer C, Bramesfeld A, Goetz K. Integrated care in German mental health services as benefit for relatives-a qualitative study. *BMC Psychiatry* 2016;16:48

Walter U, Pigeot I. Universelle Programme zur Primärprävention kindlichen Übergewichts: Ein Überblick. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016;59(11):1372-1384

Walter U, Volkenand K. Kommunale Prävention und Gesundheitsförderung in Deutschland: Pflichten, Rechte und Potenziale im Kontext der kommunalen Daseinsvorsorge. *Gesundheitswesen;DOI: 10.1055/s-0042-113129*

Waschki B, Kirsten AM, Holz O, Meyer T, Lichtiginghagen R, Rabe KF, Magnussen H, Welte T, Watz H, Janciauskiene S. Angiotensin-like protein 4 and cardiovascular function in COPD. *BMJ Open Respir Res* 2016;3(1):e000161

Buchbeiträge, Monografien

Dierks ML, Kaiser B. Gesundheitskompetenz in der Transition. In: Oldhafer M, Berlien HP [Hrsg.]: *Transitionsmedizin: multiprofessionelle Begleitung junger Erwachsener mit chronischer Krankheit*. Stuttgart: Schattauer, 2016. S. 189-195

Dierks ML, Seidel G. Erhöhung der Gesundheitskompetenz durch interaktive Formen der Gesundheitsbildung - Konzept und Erfahrungen der Patientenuniversität an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH). In: Schaeffer D, Pelikan JM, Bauer U [Hrsg.]: *Health Literacy: Forschungsstand und Perspektiven*. 1. Auflage-Bern: Hogrefe, 2017. S. 289-302

Dreier M, Krüger K, Walter U. Die Darmspiegelung zur Früherkennung von Darmkrebs - Erfahrungen und Informationsbedürfnisse der Versicherten. In: Böcken J, Braun B, Meierjürgen R [Hrsg.]: *Gesundheitsmonitor 2016 - Bürgerorientierung im Gesundheitswesen*. 1. Aufl.Gütersloh: Verlag Bertelsmann Stiftung, 2016. S. 222-252

Harries L, Schrem H, Krauth C, Amelung VE. Behandlungswege in der Transplantationsmedizin - Herausforderungen bei der Bewältigung von ambulanten und stationären Schnittstellen. In: Klauber J, Geraedts M, Friedrich J, Wasem J, Amelung VE [Hrsg.]: *Schwerpunkt: Ambulant im Krankenhaus*. Stuttgart: Schattauer, 2016. S. 181-193

Kofahl C, Nickel S, Werner S, Weber J, Seidel G. Kooperationen und Beteiligung. In: Kofahl C, Schulz-Nieswandt F, Dierks ML [Hrsg.]: *Selbsthilfe und Selbsthilfeunterstützung in Deutschland*. Berlin: Lit, 2016. S. 133-158 (Medizinsoziologie; 24)

Kofahl C, Seidel G, Weber J, Werner S, Nickel S. Inanspruchnahme und Bedarfe von Selbsthilfeunterstützungsleistungen für Selbsthilfegruppen und -organisationen. In: Kofahl C, Schulz-Nieswandt F, Dierks ML [Hrsg.]: *Selbsthilfe und Selbsthilfeunterstützung in Deutschland*. Berlin: Lit, 2016. S. 113-132 (Medizinsoziologie; 24)

Kofahl C, Seidel G, Weber J, Werner S, Nickel S. Strukturen und Prozesse bei Selbsthilfegruppen und -organisationen. In: Kofahl

C, Schulz-Nieswandt F, Dierks ML [Hrsg.]: Selbsthilfe und Selbsthilfeunterstützung in Deutschland. Berlin: Lit, 2016. S. 83-112 (Medizinsoziologie; 24)

Köhne A. Selbstmanagementprogramme für Menschen mit chronischen Krankheiten - Wirkungen aus der Perspektive der Teilnehmer. München: GRIN Verlag, 2016. (Patientenorientierung und Gesundheitskompetenz; Band 14)

Kuhn B, Amelung VE. Kapitel 4 - Gesundheits-Apps und besondere Herausforderungen. In: Albrecht UV [Hrsg.]: Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps CHARISMHA. Hannover: Medizinische Hochschule, 2016. S. 100-114

Liersch S. Gesundheitsökonomische Bewertung von Präventionsmaßnahmen: eine Markov-Modellierung zur Analyse der Kosten-Effektivität juveniler Bewegungsförderung. Wiesbaden: Springer Gabler, 2016.

Lutze B, Chaberny IF, Graf K, Krauth C, Lange K, Schwadtke L, Stahmeyer J, von Lengerke T. Risiko - im Griff? Ergebnisse des PSYGIENE-Projekts zur Motivationslage bezüglich der eigenen hygienischen Händedesinfektion bei Ärzten und Pflegekräften der Intensivmedizin. In: Ingensiep HW, Popp W [Hrsg.]: Hygiene-Aufklärung im Spannungsfeld zwischen Medizin und Gesellschaft. München: Verlag Karl Alber, 2016. S. 57-66 (Lebenswissenschaften im Dialog; 23)

Nickel S, Seidel G, Weber J, Dierks ML, Werner S, Kofahl C. Entwicklungen und Bedarfe der Selbsthilfe und Selbsthilfeunterstützung aus der Perspektive der Selbsthilfeunterstützungseinrichtungen. In: Kofahl C, Schulz-Nieswandt F, Dierks ML [Hrsg.]: Selbsthilfe und Selbsthilfeunterstützung in Deutschland. Berlin: Lit, 2016. S. 159-179 (Medizinsoziologie; 24)

Nickel S, Seidel G, Weber J, Kofahl C, Werner S. Erfolge und Wirkungen aus Sicht der Selbsthilfegruppen und Selbsthilfeorganisationen. In: Kofahl C, Schulz-Nieswandt F, Dierks ML [Hrsg.]: Selbsthilfe und Selbsthilfeunterstützung in Deutschland. Berlin: Lit, 2016. S. 181-190 (Medizinsoziologie; 24)

Richter U, Reichert A, Urbanski D, Scholz S, Amelung VE. Home-care: die Rolle der Hausärzte im Entlassmanagement. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2017.

Rutz M, Kühn D, Dierks ML. Kapitel 5 - Gesundheits-Apps und Prävention. In: Albrecht UV [Hrsg.]: Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps CHARISMHA. Hannover: Medizinische Hochschule, 2016. S. 116-135

Rutz M, Kühn D, Dierks ML. Kapitel 6 - Gesundheits-Apps und Diagnostik & Therapie. In: Albrecht UV [Hrsg.]: Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps CHARISMHA. Hannover: Medizinische Hochschule, 2016. S. 139-159

Seidel G, Dierks ML. Organisationstypen in der Selbsthilfe. In: Kofahl C, Schulz-Nieswandt F, Dierks ML [Hrsg.]: Selbsthilfe und Selbsthilfeunterstützung in Deutschland. Berlin: Lit, 2016. S. 191-223 (Medizinsoziologie; 24)

Seidel G, Weber J, Dierks ML. Qualitatives Studiendesign und Auswahl der Akteure. In: Kofahl C, Schulz-Nieswandt F, Dierks ML [Hrsg.]: Selbsthilfe und Selbsthilfeunterstützung in Deutschland. Berlin: Lit, 2016. S. 69-80 (Medizinsoziologie; 24)

Seidel G, Weber J, Dierks ML. Selbsthilfe in Deutschland aus der Perspektive von Stakeholdern. In: Kofahl C, Schulz-Nieswandt F, Dierks ML [Hrsg.]: Selbsthilfe und Selbsthilfeunterstützung in Deutschland. Berlin: Lit, 2016. S. 225-246 (Medizinsoziologie; 24)

Walter U, Brandes I. Gesundheitsförderung im Setting Betrieb - Hemmnisse und förderliche Faktoren bei der Erreichung der Mitarbeiter. In: Knieps F, Pfaff H [Hrsg.]: Gesundheit und Arbeit: Zahlen, Daten, Fakten. 1. Auflage Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2016. S. 212-221 (BKK Gesundheitsreport; 2016)

Herausgeberschaften

Amelung VE, Binder S, Bertram N, Chase DP, Urbanski D [Hrsg.]: Die elektronische Patientenakte Fundament einer effektiven und effizienten Gesundheitsversorgung. Heidelberg: medhochzwei Verlag, 2017. XII, 123 S.

Bramesfeld A, Ambrosio M, Deandrea S, Gusmeroli G, Alcalde JL, Neamtii L, Pyllkänen L, Saz-Parkinson Z, Ulutürk A, Lerda D [Hrsg.]: The European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC): Plenary 2015. Improving breast cancer screening, diagnosis and care in Europe. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2016. 72 S. (JRC Conference and Workshop Reports)

Deandrea S, Alcalde JL, Bramesfeld A, Gusmeroli C, Neamtii L, Pyllkänen L, Saz-Parkinson Z, Ulutürk A [Hrsg.]: The European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC): 2015 working groups meetings: guidelines development group and quality assurance scheme development group. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2016. 33 S. (JRC Conference and Workshop Reports)

Kofahl C, Schulz-Nieswandt F, Dierks ML [Hrsg.]: Selbsthilfe und Selbsthilfeunterstützung in Deutschland. Berlin: Lit, 2016. 351 S. (Medizinsoziologie; 24)

Neamtii L, Bramesfeld A, Deandrea S, Lerda D, Lopez-Alcalde J, Pyllkanen L, Saz-Parkinson Z, Uluturk A [Hrsg.]: European Commission initiative on breast cancer - ECIBC. Organisation of project guiding and support meetings report 2015. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2016. 28 S. (JRC Technical Reports)

Saz-Parkinson Z, Neamtii L, Bramesfeld A, Deandrea S, Alcalde JL, Pyllkänen L, Ulutürk A, Lerda D [Hrsg.]: The European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC): Putting Science into Standards: evidence-based quality assurance - an example for breast cancer. Ispra: Publications Office of the European Union, 2016. 58 S. (JRC Conference and Workshop Reports)

Abstracts

2016 wurden 35 Abstracts publiziert.

Promotionen

Serap, B. Kurt (Dr. PH): Demenz und unterversorgt? Unterstützungsbedarf dementer türkischer Migranten und ihrer pflegenden Angehörigen im Kontrast zu aktuellen und zukünftigen Versorgungskonzepten ambulanter und stationärer Einrichtungen in Hannover.

Bedke, Judith (Dr. med.): Die Patientenuniversität der medizinischen Hochschule Hannover eine Evaluation der Veranstaltungsreihen „Gesundheitsbildung für Jedermann“ aus den Jahren 2007 bis 2009: Unterschiede in der Bewertung des Angebotes vor dem Hintergrund der soziodemographischen Charakteristika und des Gesundheitszustandes mit Fokussierung auf die Krankheitslast der Teilnehmenden.

Bethge, Susanne (Dr. PH): Die Bedeutung des Kommunikators auf die Wahlentscheidung für ein integriertes Versorgungsprogramm eine vergleichende Präferenzanalyse mittels Discrete Choice Experiment.

Klindtworth, Katharina (Dr. PH): Versorgungssituation und Bedürfnisse am Lebensende. Perspektiven von älteren Patienten und Patientinnen mit schwerer Herzinsuffizienz und ihren Angehörigen.

Nitzschke, Petra (Dr. med.): Das postgraduale Public Health-Studium an der Medizinischen Hochschule Hannover - eine berufliche Weiterentwicklung aus Sicht der Absolventen?

Raupach-Rosin, Heike (Dr. med.): Die Versorgung und Lebensqualität MRSA positiver Patientinnen und Patienten im ambulanten Sektor aus der Sicht von MRSA-Trägerinnen und -Trägern und von im Gesundheitswesen Beschäftigten eine Mixed-Methods Studie mit „Knowledge, Attitude and Practice“ (KAP)-Survey und Fokusgruppen.

Santos-Hövenner, Claudia (Dr. PH): HIV und Hepatitiden bei in Hamburg lebenden Migrantinnen und Migranten aus Subsahara-Afrika Informationsbedarfe, Risikoverhalten und Präventionsbedarfe: eine partizipative Studie.

Master

Binder, S. (M.Sc.): Diagnoseverzögerung bei Endometriose - Eine Analyse aus Public Health Perspektive.

Heßmann, P. (M.Sc.): Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Alzheimer-Demenz - Analyse von Unterschieden in der Eigen- und Fremdbeurteilung.

Köhne, A. (M.Sc.): Selbstmanagement-Programme für Menschen mit chronischen Krankheiten - Wirkungen aus der Perspektive der Teilnehmer.

Komainda, N. (M.Sc.): Krankheitsspezifische ethische Aspekte bei Interventionen mit Gesundheitswesen für Kinder und Jugendliche mit Übergewicht bzw. Adipositas und dessen Bedeutung im Handlungsbereich von Public Health. Eine systematische Literaturanalyse.

Koser, M. (M.Sc.): Einsparungspotenziale aus gesellschaftlicher Sicht durch die Erbringung stationärer ersetzender Maßnahmen nach § 115b SGB V im Krankenhaus.

Kruckenberg, B. (M.Sc.): Einfluss von Endometriose auf das Thema Kinderwunsch im Leben betroffener Frauen - Analyse auf Basis der Freitextangaben einer Online-Befragung.

Kula, A. (M.Sc.): Ermittlung der Effekte integrierter Interventionen in den Bereichen Ernährung, Bewegung und Lebenskompetenz bei Kindern im Alter von drei bis sechs Jahren - Ein systematisches Review.

Meyer, S. (M.Sc.): Soziodemographische Risikofaktoren für eine Passivrauchexposition - Ergebnisse der Studie Gesundheit aktuell in Deutschland.

Overesch, Inga (M.Sc.): Die körperliche Aktivität Erwachsener mit und ohne Migrationshintergrund.

Maaß, Wiebke (M.Sc.): Merkmale der Kommunikation und Interaktion im Rahmen von Online-Diskussion zur partizipativen Weiterentwicklung von reha-Therapiestandards der deutschen Rentenversicherung.

Söling, Sara (M.P.H.): Transparenzmechanismen im Arzt-Patienten-Verhältnis - rechtliche und ethische Anforderungen bei der Bewertung von Kindeswohlgefährdung aus Perspektive der Ärzte.

Vanheiden, Theresa (M.Sc.): Möglichkeiten der Gesundheitsförderung von Heimbewohnern in vollstationären Dauerpflegeeinrichtungen aus Sicht der Bewohnerinnen und Bewohner sowie aus Sicht der Leitungsebene.

Trautmann, R. (M.Sc.): Nutzen der Patientenuniversität der Medizinischen Hochschule Hannover aus Perspektive der Teilnehmer.

Knoop, Tobias (M.Sc.): Soziale Arbeit in der medizinischen Rehabilitation – Eine Re-Analyse von Qualitätssicherungsdaten.

Röbbel, Lena (M.Sc.): Inzidenz, Risikofaktoren und Impfverhalten in Bezug auf die Influenza im Winter 2014/2015 - eine Datenanalyse anhand eines niedersächsischen Online-Panels zu Hygienepraktiken und Infektionsprävention.

Strudthoff, S. M. (M.Sc.): Analyse einer Gesundheitsbefragung zur Ableitung zielorientierter Handlungsempfehlungen hinsichtlich der Ausrichtung betrieblicher Gesundheitsförderungsmaßnahmen in zwei Tochtergesellschaften eines norddeutschen.

Trenker, M. (M.Sc.): Der Einfluss der informierten Entscheidung auf die Inanspruchnahme von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen. Ein systematischer Review.

Wiedel, C. (M.P.H.): Wirksamkeit integrierter Ansätze zur Prävention bei jungen Erwachsenen - Ein systematischer Review.

Wissenschaftspreise

Liersch, Sebastian (Dr. PH): DGSM Dissertationpreis 2016; 2. Platz „Kosten-Effektivität der präventiven Förderung körperlich-sportlicher Aktivität im Kindes- und Jugendalter: eine Markov-Modellierung“.

Sterdt, Elena (Dr. PH): DGSM Dissertationpreis; 1. Platz: Effekte von Bewegungskonzepten in Kindertageseinrichtungen und elternbezogenen Faktoren auf die Gesundheitsressourcen von Kindern - eine Untersuchung anhand eines Mixed-Methods-Designs.

Stipendien

Zhou, Yusheng (Dr. PH): Obesity prevalence and risk factors in pre-school children in the Hannover Region with a focus on the built environment.

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.; Beisitzerin in der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSM); Reviewertätigkeiten: u.a. European Journal of Ageing, Journal of Public Health, PLOS ONE, Cancer Research, BMC, Psychology & Health, Das Gesundheitswesen, Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie, Deutsche Medizinische Wochenschrift, Bundesgesundheitsblatt; Gutachtertätigkeit u.a. für 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 (DGSM); 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.

Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.): stellv. Vorsitzende im wissenschaftlichen Beirat für den Innovationsfonds; Vorstandsmitglied 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.); Vorstandsvorsitzende der Landesvereinigung für Gesundheit Niedersachsen e.V.; Sprecherin des wissenschaftlichen Beirats des Instituts für Public Health und Pflege, Universität Bremen; Wissenschaftlicher Beirat Aktionsplan nationale Gesundheitskompetenz; Wissenschaftlicher Beirat Präventologie; Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Osteoporose Gesellschaft, Mitglied im Beirat des Vereins Ambulante Versorgungsbrücken e.V., Bremen; Reviewer Tätigkeit für: BMC Health Services Reseach, Social Science in Medicine, Bundesgesundheitsblatt, Das Gesundheitswesen, Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, Deutsches Ärzteblatt und weitere 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 Politic, Policy and Law, European Journal of Health Economics und andere Fachzeitschriften

Krauth, Christian (Prof. Dr.): Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie (DGGÖ), Sprecher des Ausschusses „Versorgungsforschung“ der DGGÖ; Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSM); Sprecher der Arbeitsgemeinschaft „Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation“ (AG MEG) der DGSM; 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.

Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin

■ **Kommissarische Leitung: Dr. Gerald Neitzke** (seit 01.10.2013)

Tel.: 0511/532-4271 • E-Mail: neitzke.gerald@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/igepm.html

■ **Keywords:** Geschichte, Ethik, Philosophie, Klinische Ethik, Ethikberatung, Public Health Ethik, Geschichte von Public Health, Medizin im Nationalsozialismus, Advance Care, Forschungsethik, Integration von Kriegsversehrten, Biobankforschung, Psychatriegeschichte, DFG, Exzellenzcluster 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

Internationaler status quo von Biobank-Access Policies: Ergebnisse einer Querschnittserhebung

Hintergrund

Biobanken sind Sammlungen von Biomaterialien (z.B. Blut, Urin, Gewebeproben) und damit verknüpften Daten (z.B. Geschlecht, Alter, Krankheitsverlauf). Die gelagerten Biomaterialproben stellen für die Medizin eine wertvolle Ressource dar, denn sie ermöglichen neben der Grundlagenforschung auch die Durchführung translationaler, klinischer, epidemiologischer und diagnostischer Forschung. Biobanken sind daher bedeutende Infrastruktureinrichtungen für die biomedizinische Forschung. Die Nutzung der gelagerten Ressourcen in konkreten Forschungsprojekten muss jedoch angemessen reguliert werden. In diesem Kontext ergeben sich zahlreiche rechtliche sowie ethisch-normative Herausforderungen. Eigentumsrechte, (internationaler) Datenaustausch (data sharing) sowie Zugang (access) durch interne und externe Forscher im Rahmen von Forschungsprojekten sind daher in den letzten Jahren zunehmend Gegenstand international geführter Diskurse.

Der access zu Biomaterialien ist vor allem deshalb von entscheidender Bedeutung für den Betrieb und die Governance von Biobanken, weil die gelagerten Materialproben den Kern einer Biobank ausmachen. Der Vorgang der Materialgewinnung sowie die Aufbereitung und Lagerung erfordern mitunter den Einsatz erheblicher Ressourcen. Die gelagerten Biomaterialproben sind nur begrenzt verfügbar und daher grundsätzlich als eine wertvolle Ressource zu betrachten. Ähnlich wie bei anderen begrenzt verfügbaren und wertvollen Ressourcen (z.B. für eine Transplantation geeignete Organe) besteht auch bei Biomaterialproben der Bedarf, die Allokation rational und fair zu gestalten und dabei die Interessen aller beteiligten Akteure angemessen zu berücksichtigen.

Um den verschiedenen Interessen auf jeweils angemessene Weise gerecht zu werden, ist es für die Governance von Biobanken von entscheidender Bedeutung, den access anhand entsprechender Policies zu regulieren. Für die praktische Gestaltung solcher Access Policies liegen bisher lediglich grundlegende Empfehlungen vor. Wie genau Biobanken international den access regulieren, d.h. welche Kriterien für die Vergabe tatsächlich relevant sind, ist bislang jedoch weitgehend unbekannt. Noch weniger ist bekannt darüber, wie Biobanken den access zu besonders wertvollen oder seltenen Biomaterialproben priorisieren.

Das Ziel dieser Studie war es, den aktuellen Status quo von Access Policies internationaler Biobanken zu erfassen, um das qualitative Spektrum der inhaltlichen Gestaltung von Access Policies zu identifizieren und somit eine evidenzbasierte Diskussion zu ermöglichen.

Methoden

Um ein Sample internationaler Access Policies zusammenzustellen, wurden verschiedene Zugangswege gewählt. Zunächst wurden anhand des Registers der „Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure“ (BBMRI) Biobanken identifiziert (N= 333), per E-Mail angeschrieben und um eine Zusendung einer Access Policy oder eines vergleichbaren Dokumentes gebeten. Die Antwortrate lag jedoch mit insgesamt n=14 (4%) extrem niedrig. Daher wurde eine gezielte Websuche angeschlossen: Alle verfügbaren Biobank-Websites der im BBMRI gelisteten Biobanken sowie des „Public Population Project in Genomics“ (P3G) (N=164) und des „Australasian Biospecimen Network“ (N=26) wurden aufgerufen und nach Dokumenten oder Texten durchsucht, die Auskunft über access geben. Darüber hinaus wurden gezielte Suchen anhand der Suchmaschine Google ausgeführt. Alle in die Studie eingeschlossenen Access Policies wurden anhand einer thematischen Textanalyse ausgewertet. Alle relevanten Textstellen extrahiert und deskriptiv codiert. Eine Textstelle wurde als relevant angesehen, sofern sie konkrete Informationen über den access zu oder die Priorisierung von Biomaterialproben enthielt. Anschließend wurden die Codes der einzelnen Policies untereinander verglichen, korreliert und zu thematischen Gruppen zusammengetragen, bis in einer finalen Ergebnismatrix aus breiten thematischen Kategorien mit jeweils spezifischeren Sub-Kategorien eine thematische Sättigung erreicht wurde.

Ergebnisse

Von insgesamt 523 überprüften Biobank-Websites hatten 48 (9%) eine öffentlich verfügbare Access Policy. Die Google-Suche lieferte 12 zusätzliche Policies. Zusammen mit den 14 per E-Mail erhaltenen Dokumenten konnte für die Analyse ein finales Sample von insgesamt 74 internationalen Access Policies erstellt werden. Die webbasierte Suche nach Access Policies wurde dadurch erschwert, dass die Register von BBMRI und P3G oftmals fehlende oder fehlerhafte Links zu den Biobank-Websites enthielten. Zudem ließen sich für insgesamt 74 (22%) der im BBMRI und 15 (9%) der im P3G Register gelisteten Biobanken überhaupt keine Websites finden.

Anhand der thematischen Textanalyse wurden 62 distinkte Kriterien für access identifiziert und kategorisiert. Diese verteilen sich auf die drei Hauptkategorien „Wissenschaftliche Qualität“, „Wert“ und „Ethische Unbedenklichkeit“. Von den 62 access-Kriterien wurden 48 in zehn oder weniger der Access Policies erwähnt, 24 Kriterien wurden nur in jeweils einer Access Policy genannt.

Insgesamt 59 Access Policies (80%) adressieren die Hauptkategorie „Wissenschaftliche Qualität“. Die zweite Hauptkategorie „Wert“ wurde in insgesamt 31 (42%) der Access Policies adressiert. Die dritte Hauptkategorie „Ethische Unbedenklichkeit“ wurde in 56 (76%) der Access Policies adressiert.

Zusätzlich zu den 62 access-Kriterien ließen sich 14 weitere Kriterien identifizieren, die von Biobanken verwendet werden, um access a priori auszuschließen. Diese Kriterien können sowohl projektspezifisch als auch personenbezogen sein. Erfasst wurde jeweils, ob die Biobank den access bei Vorliegen dieser Kriterien 1) ganz ausschließt, 2) nur eingeschränkt ermöglicht oder 3) explizit ermöglicht.

Die Priorisierung von access zu Biomaterialproben wird in insgesamt 20 (27%) der Access Policies adressiert. In diese Kategorie fallen 15 spezifische Kriterien. Das am häufigsten (n=4) genannte Kriterium für einen priorisierten access ist „Aktive Beteiligung am Betrieb der Biobank“ (n=4), gefolgt von „Mitglied im Biobank-Netzwerk“, „Direkter regionaler oder nationaler Nutzen“ und „Priorisierte Indikation“ (jeweils n=3). Die weiteren zehn Kriterien wurden in jeweils nur einer Access Policy genannt.

Diskussion

Aufgrund der hier angewendeten Suchmethoden ist das Sample nicht repräsentativ für alle weitweiten Biobanken, sondern basiert in erster Linie auf den beiden großen Netzwerken BBMRI und P3G. Aus den Ergebnissen lässt sich nicht ableiten, dass die untersuchten Biobanken tatsächlich keine Access Policy haben. Es mag durchaus gute und unterschiedliche Gründe dafür geben, warum nur wenige der Biobank-Websites entsprechende Dokumente zur Verfügung stellen (z.B. der administrative Aufwand im Verhältnis zum Nutzen). Davon unberührt verdeutlichen die Ergebnisse dieser Studie einige aktuelle Herausforderungen im Kontext des access zu Biomaterialproben, die im Folgenden diskutiert werden.

Die Mehrheit der Biobanken operiert auf Non-Profit-Basis und erhält öffentliche Mittel. Aus Sicht der Öffentlichkeit, in diesem Falle repräsentiert durch die Geldgeber und die Patienten, sind in erster Linie der wissenschaftliche und soziale Wert der biobankbasierten Forschung entscheidend. Vor diesem Hintergrund wird ein sogenanntes Stewardship-Modell für Biobanken diskutiert, welches die Biobanken in der Pflicht sieht, eine bestmögliche Nutzung der gelagerten Materialproben zu gewährleisten. Nicht vorhandene oder nicht aussagekräftige Access Policies laufen diesem Modell zuwider und könnten das Vertrauen der Öffentlichkeit in die Biobanken und die biobankbasierte Forschung beschädigen. Dies wiederum könnte dazu führen, dass Förderinstitutionen weniger Ressourcen zur Verfügung stellen und Patienten die Bereitschaft verlieren, sich durch Materialspenden an dem Aufbau von Biobanken zu beteiligen. Daher sollten Biobanken grundsätzlich aussagekräftige Access Policies erstellen und auch öffentlich zugänglich machen. Eine solche Veröffentlichung würde nicht nur die Kooperation unter einzelnen Forschern und Forschergruppen verbessern, sondern darüber hinaus auch den Patienten und Probanden signalisieren, dass mit ihren Spenden sorgsam umgegangen wird. In weiteren empirischen und normativen Analysen wird zu klären sein, wie genau die oben genannten Verpflichtungen mit den lokalen Interessen der Biobankbetreiber und der an der Biobank beteiligten Forscher in Einklang zu bringen sind.

Bereits vorhandene Empfehlungen und Anleitungen für Access Policies sind eher unspezifisch; das in dieser Studie aufgezeigte Spektrum an Kriterien wird bislang in keiner Empfehlung berücksichtigt. Um einerseits die Gestaltung von individuellen Access Policies zu erleichtern, gleichzeitig aber auch eine weitere Harmonisierung zwischen Biobanken zu erreichen, könnte die Verwendung von Templates hilfreich sein. Ein solches Template könnte je nach individuellem Bedarf verwendbare Textbausteine enthalten. Um den Inhalt solcher Templates so nützlich wie möglich zu gestalten, sollten sie systematisch erstellt werden und auch auf bisherige Erfahrungen in der praktischen Gestaltung von Access Policies aufbauen. Die 62 Kriterien, die in dieser Studie ermittelt wurden, könnten bei der Erstellung eines solchen Templates als Ausgangspunkt dienen.

Die meisten der hier untersuchten Access Policies unterscheiden nicht hinreichend zwischen dem grundsätzlichen access einerseits und einer priorisierten Allokation der Materialproben andererseits. Letzteres wird vor allem dann relevant, wenn z.B. nur begrenzt verfügbare Materialproben für verschiedene Forschungsprojekte angefragt werden (Wettbewerb) oder wenn Proben per se einen höheren Wertigkeit besitzen (Seltenheit). Hierzu bedarf es eindeutiger Kriterien und Verfahren, die eine bestmögliche Nutzung der Ressourcen ermöglichen. Auch hierzu werden, aufbauend auf den hier präsentierten Ergebnissen und unter Beteiligung der verschiedenen Biobank-Stakeholder, weitere konzeptionelle und normative Analysen erfolgen.

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Mitarbeiter: Langhof, Holger (M.P.H.), Kahrass, Hannes (M.P.H.), Sievers, Sören; Förderung: BMBF

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Personelle Kontinuitäten in der Psychiatrie Niedersachsens nach 1945

■ Projektleitung: Neitzke, Gerald (Dr. med.); Mitarbeiter: Beyer, Christof (Dr. phil.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung

GEENGOV: Regulierung der biomedizinischen Genom-Editierung - TP1: Risiko-Nutzen-Abwägung und TP2: Informierte Einwilligung

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Schambach, Axel (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Mertz, Marcel (Dr. phil.), Bossert, Sabine (Dr. phil.), Dr. Dirk Hofmann (Institut für Experimentelle Hämatologie, MHH); Kooperationspartner: Prof. Dr. Susanne Beck (Kriminalwissenschaftliches Institut, LUH); Förderung: BMBF

Adipositas in schulischen Präventionsprogrammen

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Förderung: DIMDI

Geschlechtsspezifische Unterschiede von Arzneimittelwirkungen unter Berücksichtigung der Altersgruppen

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Förderung: DIMDI

Warum bewerten so wenig Patienten ihren Arzt in einem Arztbewertungsportal

■ Projektleitung: McLennan, Stuart (Dr. sc. med.); Mitarbeiter: Kahrass, Hannes (MPH), Bossert, Sabine (Dr. phil.); Förderung: HiLF, MHH

FairBBank - Forschung ELSA Systemmedizin: Faire Verteilung begrenzter Biomaterialien in der Biobankenforschung

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Mitarbeiter: Langhof, Holger (MPH), Kahrass, Hannes (MPH); Förderung: BMBF

Heisenberg-Proessur - Ethik und Governance in biomedizinischer Forschung und Innovation

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Förderung: DFG

STRUCTURES - Structure and Transparency in Translational Research

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Mitarbeiter: Chin, William Wei Lim (PhD), Wieschowski, Susanne (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Rid, Annette (Senior Lecturer), King's College London; Kimmelman, Jonathen (Prof.), McGill University, Montreal; Förderung: DFG

DFG, Exzellenzcluster REBIRTH Working Group (Ethical and Legal Dimensios, ELD)

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Mitarbeiter: Chin, William Wei Lim (PhD); Kooperationspartner: Hoppe, Nils (Prof.), Hübner, Dietmar (Prof.), Institut für Philosophie, LUH; Förderung: DFG

Klinische Ethik und Ethikberatung

■ Projektleitung: Neitzke, Gerald (Dr. med.); Mitarbeiter: Hirschberg, Irene (Dr. med., MPH), Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Freund, Katja (Klinisches Ethik-Komitee, MHH); 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.)

Elternschaft und die Regulierung von Verantwortung im Kontext von Medizin

■ Projektleitung: Stoff, Heiko (PD Dr.), Schicktanz, Silke (Prof. Dr.), Beier, Katharina (Dr.), Institut für Geschichte und Ethik der Medizin, Universität Göttingen

Geschichte des Öffentlichen Gesundheitssystems

■ Projektleitung: Stöckel, Sigrid (Dr. phil., MPH); Mitarbeiter: Lohff, Brigitte (Prof. Dr. rer. nat.), Hirschberg, Irene (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Charité Centrum 1 für Human- und Gesundheitswissenschaften (ZHGB), Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Sozialmedizin der Medizinischen Universität Wien

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.)

Originalpublikationen

Chin WW, Wieschowski S, Prokein J, Illig T, Strech D. Ethics Reporting in Biospecimen and Genetic Research: Current Practice and Suggestions for Changes. PLoS Biol 2016;14(8):e1002521

Gerhardus A, Becher H, Groenewegen P, Mansmann U, Meyer T, Pfaff H, Puhan M, Razum O, Rehfuess E, Sauerborn R, Strech D, Wissing F, Zeeb H, Hummers-Pradier E. Applying for, reviewing and funding public health research in Germany and beyond. Health Res Policy Syst 2016;14(1):43

Hainz T, Bossert S, Strech D. Collective agency and the concept of 'public' in public involvement: A practice-oriented analysis. BMC Med Ethics 2016;17:1

Indefrey S, Neitzke G. Kommentar I zum Fall Einmal Schrittmacher - immer Schrittmacher? Ethik Med 2016;28(4):329-331

Kahrass H, Strech D, Mertz M. The Full Spectrum of Clinical Ethical Issues in Kidney Failure. Findings of a Systematic Qualitative Review. PLoS One 2016;11(3):e0149357

Lander J, Hainz T, Hirschberg I, Bossert S, Strech D. Do Public Involvement Activities in Biomedical Research and Innovation Recruit Representatively? A Systematic Qualitative Review. *Public Health Genomics* 2016;19(4):193-202

Langhof H, Kahrass H, Sievers S, Strech D. Access policies in biobank research: what criteria do they include and how publicly available are they? A cross-sectional study. *Eur J Hum Genet* 2017;25(3):293-300

Langhof H, Lander J, Strech D. Input analysis for two public consultations on the EU Clinical Trials Regulation. *Health Res Policy Syst* 2016;14(1):69

Mertz M, Kahrass H, Strech D. Current state of ethics literature synthesis: a systematic review of reviews. *BMC Med* 2016;14(1):152

Neitzke G. ACP: entstehende Interessenkonflikte beachten. *Bioethica-Forum* 2016;9(3):115-116

Neitzke G, Burchardi H, Duttge G, Hartog C, Erchinger R, Gretenkort P, Michalsen A, Mohr M, Nauck F, Salomon F, Stopfkuchen H, Weiler N, Janssens U. Grenzen der Sinnhaftigkeit von Intensivmedizin. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2016;111(6):486-492

Neitzke G, Oppermann B. Wunscherfüllende Zahnmedizin: die Indikation als Grundlage zahnärztlichen Handelns. *Ethik Med* 2017;29(1):41-52

Pless A, Shaw D, McLennan S, Elger B. Nurses' Attitudes towards Enforced Measures to Increase Influenza Vaccination: a Qualitative Study. *Influenza Other Respir Viruses* 2016;DOI: 10.1111/irv.12441

Strech D, Bein S, Brumhard M, Eisenmenger W, Glincke C, Herbst T, Jahns R, von Kielmansegg S, Schmidt G, Taupitz J, Tröger HD. A template for broad consent in biobank research. Results and explanation of an evidence and consensus-based development process. *Eur J Med Genet* 2016;59(6-7):295-309

Strech D, Littmann J. The contribution and attitudes of research ethics committees to complete registration and non-selective reporting of clinical trials: A European survey. *Research ethics* 2016;12(3):123-136

Veshi D, Neitzke G. Council of Europe: Guide on the decision-making process regarding medical treatment in end-of-life situations. *Med Law Int* 2016;16(1-2):94-102

Wieschowski S, Silva DS, Strech D. Animal Study Registries: Results from a Stakeholder Analysis on Potential Strengths, Weaknesses, Facilitators, and Barriers. *PLoS Biol* 2016;14(11):e2000391

Buchbeiträge, Monografien

Bossert S. Deliberative Bürgerbeteiligung: Potenziale, Qualitätsanforderungen und Kontextbedingungen am Beispiel eines Modellprojekts. Lage: Jacobs Verlag, 2016.

Bossert S. Reha-Bedarf und Priorisierung: zu den Potenzialen von Priorisierungsleitlinien nach schwedischem Vorbild. In: Deck R, Glaser-Müller N [Hrsg.]: Bedarfsorientierung und Flexibilisierung in der Rehabilitation. 1. Auflage Lage: Jacobs Verlag, 2016. S. 23-42

Bossert Sabine, Strech Daniel. Umgang mit Mittelbegrenzung im Gesundheitswesen. In: Jungbauer-Gans Monika, Kriwy Peter [Hrsg.]: Handbuch Gesundheitssoziologie. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden, 2016. S. 1-20

Hadjiafenti C, Neitzke G. Genetisches Screening, Thalassaemie und Ethik. Frankfurt a.M.: Peter Lang GmbH, Internationaler Verlag der Wissenschaften, 2016. (Klinische Ethik. Biomedizin in Forschung und Praxis; 6)

Hirschberg I, Kahrass H, Strech D. Variation bei Einwilligungsdokumenten in der Biobankforschung - Eine Untersuchung von deutschen Biobanken. In: Rauprich O, Jox RJ, Markmann G [Hrsg.]: Vom Konflikt zur Lösung ethische Entscheidungswege in der Biomedizin. Münster: Mentis, 2016. S. 327-345

Langhof H, Kahrass H, Sievers S, Strech D. Internationaler status quo von Access Policies: Ergebnisse einer Querschnittserhebung. In: Illig T [Hrsg.]: Biobanken als Bindeglied zwischen Versorgung und Forschung. Tagungsband des 5. Nationalen Biobanken-Symposiums vom 7.-8. Dezember 2016 in Berlin. Berlin: TMF, 2016. S. 179-188

Langhof H, Strech D. Off-label use, compassionate use and individuelle Heilversuche: ethische Implikationen zulassungsüberschreitender Arzneimittelanwendungen. In: Erbguth F, Jox RJ [Hrsg.]: Angewandte Ethik in der Neuromedizin. 1. Aufl Berlin: Springer, 2016. S. 95-105

McLennan S. The Handling of Medical Errors in New Zealand. In: Schmidt KW [Hrsg.]: Errors and Ethics in Medicine. International Perspectives for Patients' Rights. Würzburg: Königshausen u. Neumann, 2016. S. 35-42 (Global Health, Ethics and Human Rights (GEH))

Strech D, Mertz M. Ethics and governance of biomedical research theory and practice. Cham: Springer, 2016. (Research ethics forum; 4)

Herausgeberschaften

Frewer A, Hirschberg I [Hrsg.]: Hadjiafenti C, Neitzke G. Genetisches Screening, Thalassaemie und Ethik. Frankfurt a.M.: Peter Lang GmbH, Internationaler Verlag der Wissenschaften, 2016. 173 S. (Klinische Ethik. Biomedizin in Forschung und Praxis; 6)

Strech D, Mertz M [Hrsg.]: Ethics and governance of biomedical research theory and practice. Cham: Springer, 2016. viii, 225 S. (Research ethics forum; 4)

Abstracts

2016 wurden 17 Abstracts publiziert.

Promotionen

Agena, Frauke (Dr.med.): Die ersten Psychiaterinnen in der Zeit des Nationalsozialismus und in der frühen Bundesrepublik.

Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie

■ Leiter: Prof. Dr. Karin Lange

Tel.: 0511/532-4437 • E-Mail: lange.karin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/medpsycho.html

■ Keywords: Psychosoziale Folgen chronischer Krankheiten; Patientenschulungen; Professionelle Händehygiene-Compliance

Forschungsprofil

Die Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie befasst sich in der Grundlagenforschung und in angewandten Forschungsprojekten mit psychosozialen Aspekten der Entstehung, des Verlaufs und der Behandlung vor allem chronischer Krankheiten. Im Vordergrund stehen Forschungsfragen zur Krankheitsbewältigung, zum Therapieverhalten, zur Patientenschulung, zur Rehabilitation und zur multiprofessionellen Versorgung. Weitere Schwerpunkte gelten der ärztlichen Kommunikation zur Verbesserung des Therapieverhaltens und der Versorgungsqualität sowie der professionellen Händehygiene-Compliance bei der Prävention nosokomialer Infektionen.

Mehrere multizentrische, nationale und internationale Projekte befassen mit psychologischen Aspekten von neuen Behandlungstechnologien (z. B. der „real-time Glukosebestimmung“ und eines „artifiziellen Pankreas“ bei Diabetes) sowie der Entwicklung und Evaluation von Behandlungs- und Schulungsprogrammen für Patienten mit chronischen Erkrankungen (Asthma, Adipositas, COPD, Diabetes Typ 1 und Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Phenylketonurie und weitere seltene Stoffwechselstörungen mit krankheitsübergreifenden Modulen zur Verbesserung der Kindergesundheit und Transition) sowie der Schulung für Eltern und Geschwister chronisch kranker Kinder (ModuS-Projekt; Delfin-Programm). Dabei werden psychodiagnostische Verfahren für die Entwicklungsdiagnostik und die Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Krankheiten entwickelt. Ferner werden in Kooperation mit dem Diabeteszentrum am Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult und weiterer pädiatrischer Diabeteszentren bundes- und weltweit empirische Studien zur Versorgungssituation und Behandlungsqualität von Kinder und Jugendlicher mit Diabetes durchgeführt. Das europäische SWEET-Projekt (Better control in pediatric and adolescent diabetes: Working to create Centers of reference) verfolgt das Ziel, evidenzbasiert Standards einer Diabetesversorgung für Kinder und Jugendliche zu definieren und Referenzzentren zu etablieren. In einem anschließenden EU-Projekt wurde dazu ein zertifiziertes Curriculum zur Ausbildung von Diabetesberatern entwickelt. In Kooperation mit dem Institut für Diabetesforschung am Helmholtz Zentrum München und der TU München werden die psychischen Belastungen von Familien durch bevölkerungsweite Screenings zur Diabetesprädiaktion (Fr1da-Studie in Bayern; Freder1k-Studie in Sachsen; Fr1dolin-Studie in Niedersachsen) und durch eine Intervention zur Aktivierung regulatorischer Immunprozesse bei Kindern 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. Im Promotionsprogramm GESA wird in Kooperation mit acht niedersächsischen diabetologischen Schwerpunktpraxen das Fußpflegeverhalten von Patienten mit Typ-2-Diabetes abhängig vom Vorliegen eines diabetischen Fußsyndroms evaluiert („Fußstudie“). Gemeinsam mit dem Helmholtz Zentrum München werden mit Längsschnittdaten der Forschungsplattform KORA psychosoziale Aspekte des Körperlebens bei Adipositas im Erwachsenenalter untersucht.

Die psychologische Förderung hygienischer Händedesinfektion wird vor allem im Rahmen des BMG-Projekts PSYGIENE in Kooperation mit der Krankenhaushygiene und der Gesundheitsökonomie untersucht. Schwerpunkt ist die verhaltenspsychologische Analyse von Einflussfaktoren auf die Compliance in diesem Bereich professionellen Versorgungshandeln. In der GESA-„Fußstudie“ werden Voraussetzungen der Motivation von Patienten zur Beteiligung an der Förderung professioneller Händehygiene untersucht.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Fr1da-Studie: Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern früh erkennen und behandeln



Abb. 1: Logo der Fr1da-Studie

Typ-1-Diabetes ist die häufigste chronische Autoimmunerkrankung im Kindes- und Jugendalter, bei der die insulinproduzierenden β -Zellen in den Langerhans-Inseln des Pankreas durch das körpereigene Immunsystem selektiv zerstört werden. Die Folge ist ein absoluter Insulinmangel mit der Notwendigkeit einer lebenslangen aufwändigen Substitutionstherapie zur Vermeidung akuter und vor allem langfristiger kardiovaskulärer und neuropathischer Komplikationen. Die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 1 liegt aktuell bei etwa 0,3%, die Inzidenz nimmt jährlich um etwa 3-5% zu. Der stärkste Anstieg wird bei Kleinkindern unter 5 Jahren beobachtet. Bei etwa 20-30% aller Kinder ist die Manifestation mit einer diabetischen Ketoazidose verbunden. Dabei ist die gefürchtetste Komplikation das Hirnödem, das noch heute bei etwa jedem 4. Patienten zum Tod führt. Auch Patienten, die kein Hirnödem aufweisen, können durch die Ketoazidose langfristige Schäden davontragen, u. a. morphologische Veränderungen im Gehirn, die eine kognitive Leistungsminderung zur Folge haben.

Um diese Risiken zu vermeiden, wird eine frühzeitige Diagnose eines Typ 1 Diabetes im präklinischen Stadium angestrebt. Die frühe Identifikation betroffener Kinder bietet darüber hinaus einen Ansatzpunkt, um die Progression der β -Zell-Zerstörung hinauszuzögern oder aufzuhalten. Einige Studien zielen dazu darauf ab, eine Toleranz des Immunsystems gegenüber Typ 1 Diabetes assoziierten Antigenen zu induzieren. Durch eine Antigenimpfung soll die Immunantwort reguliert werden, um den klinischen Krankheitsausbruch zu verzögern oder sogar ganz zu verhindern (Fr1da-Insulin-Intervention).

Nach heutigem Kenntnisstand verläuft der Typ 1 Diabetes in mehreren Stadien. Als Stadium 0 wird ein erhöhtes genetisches Risiko definiert. Das folgende präklinische Stadium 1 der Inselautoimmunität ist gekennzeichnet durch multiple Inselautoantikörper. Diese können oftmals bereits Jahre vor der klinischen Manifestation im Blut nachgewiesen werden. Anschließend kommt es zu einer Dysglykämie noch ohne klinische Symptome (Stadium 2). Mit dem Auftreten klinischer Symptome liegt ein etablierter Typ 1 Diabetes vor (Stadium 3). Die Inselautoantikörper werden vor allem gegen vier β -Zell-Antigene gebildet (IAA, gegen das Hormon Insulin; GADA, gegen das Enzym Glutamatdecarboxylase (GAD); IA-2A, gegen das Insulinom-assoziierte Antigen-2 (IA-2); ZnT8A, gegen den Kationenaustauschtransporter Zinktransporter-8 (ZnT8)). Der Nachweis von mindestens zwei der vier genannten Inselautoantikörper gilt heute als sicheres Diagnosekriterium für einen frühen Typ 1 Diabetes.

Die Inselautoantikörper entwickeln sich am häufigsten in den ersten zwei Lebensjahren. Vor allem bei Kleinkindern verläuft die Progressionsrate vom erstmaligen Auftreten der Inselautoantikörper (Serokonversion) bis zur klinischen Manifestation oftmals sehr schnell. Dies belegen Daten von prospektiven Studien aus Deutschland, Finnland und den USA, in denen über 13.000 Kinder bis zu 20 Jahren nach erstmaligem Auftreten der Inselautoantikörper beobachtet wurden. Waren multiple Inselautoantikörper im Blut nachweisbar, erkrankten annähernd 100% der Betroffenen im Verlauf an Typ 1 Diabetes.

Die Fr1da-Studie

Die im Folgenden dargestellte Fr1da-Studie wurde vom Institut für Diabetesforschung am Helmholtz-Zentrum München und dem Lehrstuhl für Diabetes und Gestationsdiabetes des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München unter der Leitung von Frau Prof. Dr. A.G. Ziegler initiiert. Sie bietet weltweit erstmalig ein bevölkerungsweites Screening auf Inselautoantikörper an. Das Team der Medizinischen Psychologie der MHH verantwortet in der Fr1da-Studie die Konzeption der Elterninformation und Schulung, des psychologischen Betreuungskonzepts sowie die Evaluation möglicher psychischer Belastungen der Familien durch das Wissen um ein Frühstadium der Stoffwechsell- störung bei ihrem Kind.

Mit dem Start der Fr1da-Studie im Jahr 2015 wird allen Kindern im Freistaat Bayern über einen Zeitraum von 24 Monaten ein Screening zur Frühdiagnose des Diabetes mellitus Typ 1 bei den Vorsorgeuntersuchungen U7 (21. Lebensmonat) bis U9 (64. Lebensmonat) oder anlässlich jedes anderen Kinderarztbesuches im Alter zwischen 2 und 5 Jahren angeboten (vgl. Abb. 2). Dazu erfolgt einmalig eine Blutentnahme (200 µl Vollblut). Ziel der Fr1da-Studie ist die Einbeziehung von 100.000 Kindern bayernweit.

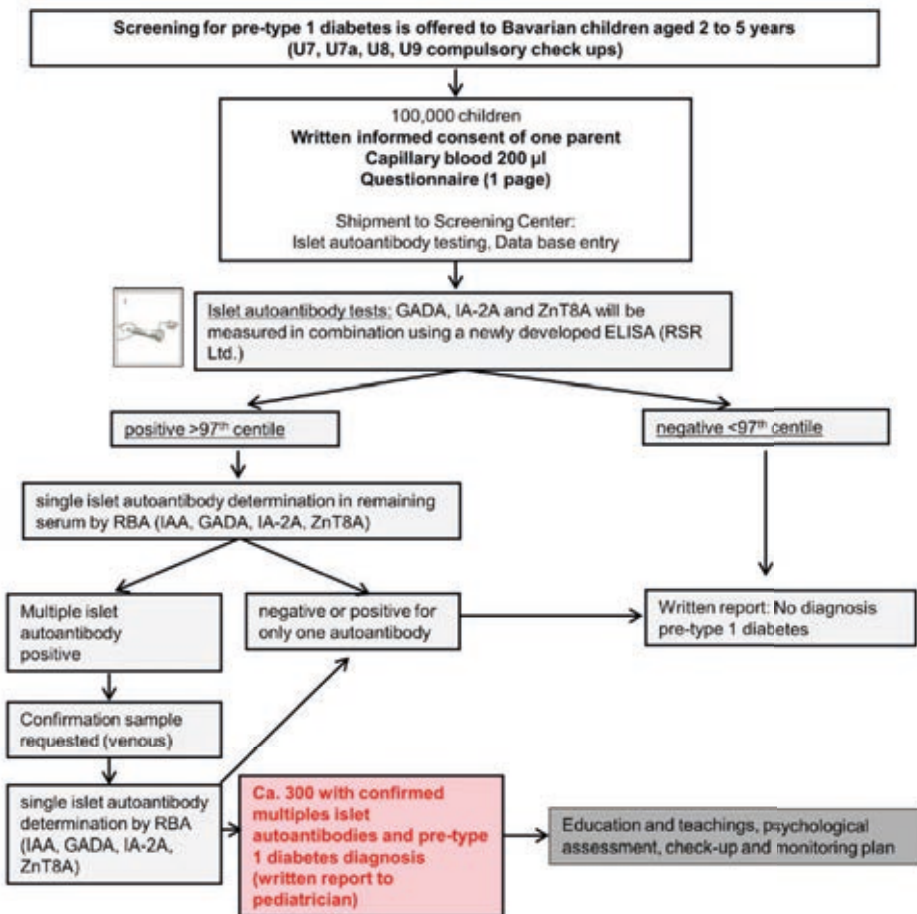


Abb. 2: Studiendesign des bevölkerungsweiten Screenings auf diabetes-spezifische Autoantikörper in Bayern (Fr1da-Studie) (Raab J et al. BMJ Open 2016;6:e011144)

Das Ergebnis des Screenings wird vom Studienzentrum in München an den behandelnden Arzt übermittelt. Dieser informiert im Falle eines positiven Ergebnisses die Eltern des betroffenen Kindes und stellt den Kontakt zu einem der 16 Fr1da-Diabeteszentren her. Eltern betroffener Kinder erhalten dort einer umfassende strukturierte Schulung und Betreuung durch lokale pädiatrische Diabetesteam und Psychologen sowie dem Team des Helmholtz Zentrum München. Ein speziell entwickeltes strukturiertes Schulungsprogramm „Fr1da-Buch“ bereitet auf die Erkrankung vor und vermittelt Eltern eine realistische Perspektive auf das Leben mit Diabetes. Regelmäßige Folgeuntersuchungen im Abstand von 6 Monaten dienen dazu, die Entwicklung des Diabetes differenzierter aufzuklären und Familien über die optimale Versorgung des Kindes zu beraten. Weiterhin besteht die Möglichkeit einer Teilnahme an der Präventionsstudie „Fr1da-Insulin-Intervention“, mit dem Ziel, das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern.

Psychologische Aspekte des Screenings: Der mögliche Nutzen und die möglichen Risiken des Screenings auf ein Frühstadium des Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern müssen auch aus ethischer Sicht sorgfältig abgewogen werden. Weiterhin sollten alle Maßnahmen ergriffen werden, die möglichen Risiken durch die Diagnose für Kinder und Eltern entgegenwirken können. Bisher wurde der Typ 1 Diabetes erst festgestellt, wenn ein Kind bereits deutliche Symptome zeigte. Etwa ein Drittel der Kinder war zu diesem Zeitpunkt schon schwer erkrankt, für einige bestand sogar Lebensgefahr. Die Diagnose stellte für viele Familien ein traumatisches Ereignis dar, das sie „wie aus heiterem Himmel“ getroffen hatte. Gefühle der Hilflosigkeit und Ängste der unvorbereiteten Eltern haben bei etwa der Hälfte der Mütter zu depressiven Reaktionen und langfristigen Belastungsstörungen geführt.

Die möglichen Vorteile der frühen Diagnose sind vielfältig: keine plötzliche schwere Erkrankung des Kindes, Zeit zur Auseinandersetzung mit dem Diabetes, Schutz vor Überforderung, Sicherheit und Kompetenz im Alltag durch frühzeitige Schulung und Begleitung. Als Nachteile der frühen Diagnose sind vor allem „das Warten auf die Symptome“, die regelmäßigen Folgeuntersuchungen und damit der Verlust an unbeschwerten Jahren zu nennen, in denen das Kind ohne das Screening als gesund hätte erlebt werden können. Es ist auch denkbar, dass Eltern in dieser Phase große Ängste entwickeln, nach „Heilungsmöglichkeiten“ suchen und auf unseriöse Heilsversprechungen treffen.

Um Risikokonstellationen frühzeitig zu identifizieren oder ihnen vorzubeugen wurden innerhalb der Fr1da-Studie folgende Schritte durch das Team der Medizinischen Psychologie der MHH umgesetzt:

- Entwicklung eines strukturierten Schulungsprogramms zum frühen Typ-1-Diabetes und Unterrichtsmaterialien („Fr1da-Buch“)
- Entwicklung eines Curriculums zur Diagnoseübermittlung und Initialschulung
- Ausbildungsseminare für die 16 pädiatrischen Diabetesteam in Bayern zur Elternschulung und -beratung
- Evaluation der Initialschulung durch einen Wissenstest und eine Befragung zur Zufriedenheit der Eltern mit der Schulung und Betreuung
- Erfassung der psychischen Belastung beider Eltern bei Diagnose, sowie regelmäßig alle sechs Monate bei den Folgeuntersuchungen beim Kind:
 - o Depression und Angst (PHQ) der Eltern
 - o diabetes-spezifische Belastungen und Ängste
 - o Auswirkungen der Diagnose auf das Familienleben
 - o Zufriedenheit mit der Studienteilnahme
 - o Information des betroffenen Kindes
- Bei erhöhten Angst- oder Depressionswerten wird eine telefonische oder persönliche Beratung durch die psychologischen Mitglieder der Studienteams angeboten; bei sehr hoher Belastung wird ein Kontakt zu psychotherapeutischen oder psychiatrischen Behandlern hergestellt. Dazu wurde ein strukturierter Beratungsablauf konzipiert.

Aktueller Stand der Fr1da-Studie

Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung der Fr1da-Studie im September 2016 wurden 50.870 Kinder über ihre Kinderarztpraxen (n = 534) in die Studie eingeschlossen. Bei 166 Kindern (0,33 %) wurde ein Frühstadium des Typ-1-Diabetes festgestellt. Etwa 90% dieser Kinder wiesen unauffällige Blutglukosewerte auf, ca. 8% hatten eine gestörte Glukosetoleranz bei OGT-Test, während bei 19 Kindern schon ein klinisch manifester Typ-1-Diabetes vorlag.

Bis auf zwei Elternpaare nahmen alle Eltern identifizierter Kinder an den Beratungen und Schulungen sowie den Folgeuntersuchungen der Fr1da-Studie teil. Die psychologischen Fragebogen, die sie während des initialen Beratungstermins ausgefüllt hatten, zeigen, dass die Mehrheit der Eltern (70%) in keiner Weise mit der Diagnose gerechnet hat. Die aktuelle Belastung durch die Diagnose früher Typ-1-Diabetes wird mehrheitlich als gering oder moderat eingeschätzt. Die mittleren Depressions- und Angstwerte der Eltern im PHQ lagen initial im Bereich der Normwerte. Nur einzelne Mütter gaben moderate (4) oder schwere (1) Depressionssymptome an. Manifeste Angstsymptome stellten eine Ausnahme dar. In allen Fällen fand eine Rücksprache und Klärung eines Versorgungsbedarfs statt.

Bei der Wiedervorstellung der Familien 6 Monate nach Studienbeginn gaben die Eltern der ersten 34 identifizierten Kinder mehrheitlich an, sehr zufrieden mit der Studienteilnahme, den Schulungen und der Betreuung zu sein. Die psychischen Belastungen hatten sich gegenüber der Erstuntersuchung reduziert. Angesichts der noch kleinen Stichprobe sind diese Daten jedoch noch nicht belastbar.

Die hohe Teilnahmebereitschaft der Kinderärzte und Familien in Bayern, sowie die geringen bis moderaten Belastungen der Familien haben inzwischen zu einer Erweiterung der Studien zur Diagnose eines frühen Typ-1-Diabetes geführt. Im November 2016 wurde in Niedersachsen die Fr1dolin-Studie gestartet. Sie folgt dem Fr1da-Konzept und untersucht zusätzlich, ob eine familiäre Hypercholesterinämie vorliegt. Die Studie wird vom Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult in Hannover geleitet, die psychologischen Aspekte werden von der Medizinischen Psychologie der MHH verantwortet. Die Freder1k-Studie in Sachsen und Sachsen-Anhalt sowie Thüringen bietet seit September 2016 Eltern von Neugeborenen an, ihr Kind auf ein erhöhtes genetisches Risiko für Typ-1-Diabetes untersuchen zu lassen. Über drei Diabetes-Risikoallele und Informationen über die Familienanamnese wird eine individuelle Risikoeinschätzung durchgeführt. Liegt ein erhöhtes Risiko vor, wird den Familien eine Teilnahme an Folgeuntersuchungen in den nächsten 4 Jahren mit Bestimmung diabetesspezifischer Autoantikörper angeboten. Die Studie wird durch das „Centre for Regenerative Therapies“ der TU Dresden koordiniert und durch das Helmholtz-Zentrum München und die Medizinische Psychologie der MHH unterstützt.

Weitere Informationen:

<https://www.typ1diabetes-frueherkennung.de/>

<http://www.fr1dolin.de/>

<https://www.gppad.org/en/projects/the-freder1k-study-in-saxony/>

■ 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 Research Foundation), Hemsley Trust, Land Bayern, BKK Landesverband Bayern, Deutsche Diabetes Hilfe, Braun Stiftung

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Fr1da: Screeningprojekt zum frühen Typ-1-Diabetes

■ 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 Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH; Förderung: JDRF (Juvenile Diabetes Reseach Foundation), Hemsley Trust, Land Bayern, BKK Landesverband Bayern, Deutsche Diabetes Hilfe, Braun Stiftung

„Lebenschancen mit Typ 1 Diabetes 2012“: Erfassung der psychosozialen und metabolischen Situation von jungen Erwachsenen (18 - 30 Jahre), die als Kinder an Typ-1-Diabetes erkrankt sind

■ Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH, Rölver, Klaus-Martin (Dipl.-Psych.), Quakenbrück; Förderung: Deutsche Diabetes Stiftung

Verhaltenspsychologisch optimierte Förderung der hygienischen Händedesinfektion: eine clusterrandomisierte kontrollierte Studie (PSYGIENE)

■ Projektleitung: Chaberny, Iris F. (Prof. Dr.), MHH, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene (Graf, Karolin (Dr.)); Kooperationspartner: von Lengerke, Thomas (PD Dr.), Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH, Krauth, Christian (Prof Dr.), Stahmeyer, Jona (Dr. PH Dipl.-Ök.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, MHH; Förderung: BMG

Erwachsen werden mit ModuS: Fit für den Wechsel. Transitionsmodul im Modularen Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche („ModuS“)

■ Projektleitung: Szczepanski, Rüdiger (Dr.), Kinderhospital Osnabrück, Ernst, Gundula (Dr.), Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH; Kooperationspartner: Diverse Universitätskinderkliniken und pädiatrische Zentren bundesweit; Förderung: BMG

SET 1: Screening von Essstörungen bei Typ 1 Diabetes

■ Projektleitung: Saßmann, Heike (Dr.), Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH; Kooperationspartner: 6 pädiatrische Diabeteszentren deutschlandweit; Förderung: Stiftung „Das zuckerkranke Kind“

Education program for children with type 1 diabetes

■ Projektleitung: Zinken, Katarzyna (Dr.) & Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH; Kooperationspartner: SWEET e. V.; Förderung: Roche Diagnostics

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: Leonadro da Vinci Transfer of Innovation under the Lifelong Learning Programme, ECORYS UK

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 Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH; Dr. Rüdiger Szczepanski, Kinderhospital Osnabrück; Kooperationspartner: Kompetenznetz Patientenschulung im Kindes- und Jugendalter (KomPaS); Förderung: Robert Bosch Stiftung

between-Kompass: Entwicklung und Erprobung einer Transitions-Checkliste für chronisch kranke Jugendliche und ihre Behandler

■ Projektleitung: Ernst, Gundula (Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MH; Förderung: AG Pädiatrische Diabetologie der DDG und KomPaS

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 „Das zuckerkranke Kind“

Klinische Parameter, Lebensqualität und ihre ökonomisch-sozialen Implikationen bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (ChroObl)

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr., MPH); Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH

Untersuchungen zu psycho-sozialen Belastungen von Patienten und Familien mit lysosomaler Speichererkrankung mit Enzymersatztherapie

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr.), Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, MHH; Müller, Iris (Dr.) & Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH; Förderung: Shire

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., PH), Institut für Public Health und Pflegeforschung, Universität Bremen; Förderung: Rut- und Klaus-Bahlsen-Stiftung

Randomisierte, kontrollierte Pilotstudie zur manualtherapeutischen Behandlung des Karpaltunnel-syndroms

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr., MPH); Kooperationspartner: Schmiemann, Guido (Dr., PH), Institut für Public Health und Pflegeforschung, Universität Bremen; Förderung: Karl und Veronica Carstens-Stiftung

Das BeoNet-Register sowie die Studien COPD-, DPLD-, und ELD- Beo Net

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr., MPH); Förderung: BMBF

FPDM multimorbidity branch and FPDM depression branch

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr., MPH); Kooperationspartner: Le Reste, Jean-Yves (Prof. Dr.) & Nabbe, Patrice (Dr.), Universität Brest

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)

Entwicklung eines Schulungs- und Adhärenzprogramms für Kinder mit Wachstumshormonmangel

■ Projektleitung: Ernst, Gundula (Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH; Kooperationspartner: Szczepanski, Rüdiger (Dr.), Kinderhospital Osnabrück; Förderung: Ipsen Pharma

ModuS: Fit für ein besonderes Leben: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien

■ Projektleitung: Ernst, Gundula (Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH, Szczepanski, Rüdiger (Dr.), Kinderhospital Osnabrück; Förderung: Kompetenznetz Patientenschulung im Kindes- und Jugendalter (KomPaS)

Lebenschancen von Frauen und Männern bei Hypophyseninsuffizienz nach Kraniopharyngeom-Operation in der Kindheit

■ Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.), Müller, Iris (Dr.), Memmesheimer, Rodica (cand. med.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, & Heger, Sabine (PD Dr.), Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult

Originalpublikationen

Dingemans J, Szczepanski R, Ernst G, Thyen U, Ure B, Goll M, Menrath I. Transition of Patients with Esophageal Atresia to Adult Care: Results of a Transition-Specific Education Program. *Eur J Pediatr Surg* 2017;27(1):61-67

Ernst G, Lange K, Szczepanski R, Staab D, Ehrlich J, Zinken K. How to Train Families to Cope with Lifelong Health Problems? *J Pediatr* 2016;170:349-350.e2

Ernst G, Lange K, Szczepanski R, Staab D, Thyen U, Menrath I. Erwachsenwerden mit chronischer Krankheit: Fit für den Wechsel: Transitionsmodul im Modularen Schulungsprogramm ModuS. *Atemwegs Lungenkr* 2016;42(8):403-410

Espantoso-Romero M, Román Rodríguez M, Duarte-Pérez A, González-Rey J, Callejas-Cabanillas PA, Lazic DK, Anta-Agudo B, Torán Monserrat P, Magallon-Botaya R, Gerasimovska Kitonovska B, Lingner H, Assenova RS, Iftode C, Gude-Sampedro F, Claveria A, PROEPOC/COPD study group. External validation of multidimensional prognostic indices (ADO, BODEx and DOSE) in a primary care international cohort (PROEPOC/COPD cohort). *BMC Pulm Med* 2016;16(1):143

Fasulo A, Zinken J, Zinken K. Asking ‚What about‘ questions in chronic illness self-management meetings. *Patient Educ Couns* 2016;99(6):917-925

Gehr B, Holder M, Kulzer B, Lange K, Liebl A, Sahn C, von Sengbusch S, Schluter S, Siegmund T, Thurm U, Ziegler R, Freckmann G, Heinemann L, SPECTRUM Group. SPECTRUM: A Training and Treatment Program for Continuous Glucose Monitoring for All Age Groups. *J Diabetes Sci Technol* 2016;DOI: 10.1177/1932296816661735

Hartmann J, Jacobs S, Eberhard S, von Lengerke T, Amelung V. Analysing predictors for future high-cost patients using German SHI data to identify starting points for prevention. *Eur J Public Health* 2016;26(4):549-555

Hevelke LK, Albrecht C, Busse-Widmann P, Kranz J, Lange K, Markowitz JT, Marshall LF, Meurs S, de Soye IH, Sassmann H. Prävalenz gestörten Essverhaltens bei Typ 1 Diabetes im Kindes- und Jugendalter: Erfassungsmöglichkeiten und Vergleich mit gesunden Gleichaltrigen - Ergebnisse einer multizentrischen Fragebogenstudie. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2016;66(3-4):128-135

Holder M, Gehr B, von Sengbusch S, Ziegler R, Heidtmann B, Deiss D, Ludwig-Seibold C, Remus K, Wadien T, Lange K. SPECTRUM: education and treatment program for continuous glucose measurement in pediatric diabetology. *Monatsschr Kinderh* 2016;1-6

Jünger J, Köllner V, von Lengerke T, Neudert S, Schultz JH, Fischbeck S, Karger A, Kruse J, Weidner K, Henningsen P, Schiessl C, Ringel N, Fellmer-Drüg E. Kompetenzbasierter Lernzielkatalog &&Ärztliche Gesprächsführung&&. *Z Psychosom Med Psychother* 2016;62(1):5-19

Klett-Tammen CJ, Krause G, von Lengerke T, Castell S. Advising vaccinations for the elderly: a cross-sectional survey on differences between general practitioners and physician assistants in Germany. *BMC Fam Pract* 2016;17:98

Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, Petrak F. Psychosoziales und Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2016;11(Suppl.2):S136-S149

Kulzer B, Lange K. Psychosoziale Konzepte bei Menschen mit Diabetes: von der Theorie zur Praxis. Diabetes-Congress-Report das Wichtigste von den aktuellen Kongressen 2016;(2)14-16

Lange K. Psychosoziale Aspekte aktueller Diabetestechnologien. Diabetologie 2016;12(8):566-571

Lange K. Screening: Chancen und Risiken für Familien. Diabetes-Forum 2016;28(12):14-15

Lange K, von Sengbusch S. CGM-Nutzung: Motivation fördern. Diabetes-Forum 2016;28(12):38-41

Le Floch B, Bastiaens H, Le Reste JY, Lingner H, Hoffman RD, Czachowski S, Assenova R, Koskela TH, Klemenc-Ketis Z, Nabbe P, Sowinska A, Montier T, Peremans L. Which positive factors determine the GP satisfaction in clinical practice? A systematic literature review. BMC Fam Pract 2016;17(1):133

Le Reste JY, Nabbe P, Lazic D, Assenova R, Lingner H, Czachowski S, Argyriadou S, Sowinska A, Lygidakis C, Doerr C, Claveria A, Le Floch B, Derriennic J, Van Marwijk H, Van Royen P. How do general practitioners recognize the definition of multimorbidity? A European qualitative study. Eur J Gen Pract 2016;22(3):159-168

Neu A, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A, Holder M, Holl RW, Holterhus PM, Kapellen T, Karges B, Kordonouri O, 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 - AWMF-Registernummer 057-016. Diabetologie und Stoffwechsel 2016;11(1):35-94

Neu A, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A, Holder M, Holl RW, Holterhus P-M, Kapellen T, Karges B, Kordonouri O, 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. Diabetologie und Stoffwechsel 2016;11(S02):S159-S169

Raab J, Haupt F, Scholz M, Matzke C, Warncke K, Lange K, Assfalg R, Weininger K, Wittich S, Löbner S, Beyerlein A, Nennstiel-Ratzel U, Lang M, Laub O, Dunstheimer D, Bonifacio E, Achenbach P, Winkler C, Ziegler AG, Fr1da Study Group. Capillary blood islet autoantibody screening for identifying pre-type 1 diabetes in the general population: design and initial results of the Fr1da study. BMJ Open 2016;6(5):e011144

Raab J, Warncke K, Haupt F, Winkler C, Löbner S, Lang M, Laub O, Lange K, Achenbach P, Ziegler AG. Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern früh erkennen und behandeln. Die Fr1da-Studie. Päd Praxis 2016;85(2):213-222

Saßmann H, Lange K. Psychosoziale Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes. Tägliche Praxis 2016;57:113-122

Thielmann A, Gerasimovska-Kitanovska B, Buczkowski K, Koskela TH, Mevsim V, Czachowski S, Petrazzuoli F, Petek-Šter M, Lingner H, Hoffman RD, Tekiner S, Chambe J, Edirne T, Hoffmann K, Pirrotta E, Uluda A, Yikilkan H, Kreitmayer Pestic S, Zielinski A, Guede Fernández C, Weltermann B. Self-Care for Common Colds by Primary Care Patients: A European Multicenter Survey on the

Prevalence and Patterns of Practices-The COCO Study. Evid Based Complement Alternat Med 2016;2016:6949202

Thyen U, Bomba F, Menrath I, Schmidt J, Szczepanski R, Ernst G, Schmidt S. Patientenschulungen in der Transition: Empowerment für Jugendliche mit chronischen Erkrankungen. Paediatr Paedol 2016;51(Suppl.1):30-35

Vogl M, Warnecke G, Haverich A, Gottlieb J, Welte T, Hatz R, Hunger M, Leidl R, Lingner H, Behr J, Winter H, Schramm R, Zwissler B, Hagl C, Strobl N, Jaeger C, Preissler G. Lung transplantation in the spotlight: Reasons for high-cost procedures. J Heart Lung Transplant 2016;35(10):1227-1236

von Lengerke T, Kröning B, Lange K, Lower Saxon Diabetes Outpatient Centres Study Group. Patients' intention to speak up for health care providers' hand hygiene in inpatient diabetic foot wound treatment: a cross-sectional survey in diabetes outpatient centres in Lower Saxony, Germany. Psychol Health Med 2016;1-12

von Lengerke T, Schulz-Stübner S, Chaberny IF, Lutze B. Psychologie der Händehygiene-Compliance: Von der Motivation zum Verhalten. Krankenh hyg update 2016;11(2):135-150

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, Hoffmann RD, Petek Šter 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

Zillmer S, Warncke K, Raab J, Winkler C, Haupt F, Seithe H, Frank I, Nellen-Hellmuth N, Sommer CLange K, Achenbach P, Ziegler AG. Kinder mit einem Frühstadium des Typ 1 Diabetes: Drei Fallberichte aus der Fr1da-Studie in Bayern. Diabetes, Stoffwechsel und Herz 2016;25(2):79-83

Übersichtsarbeiten

Lingner H, Karsch-Völk M, Piepensneider D, Schleeff T, Kardos P, Crieé CP, Worth H, Hummers-Pradier E. General Practitioners' and Trainees' Knowledge of the Asthma Guidelines in Germany: a cross-sectional Survey. Qual Prim Care 2016;24(1):1-7

Buchbeiträge, Monografien

Danne T, Kordonouri O, Lange K. Compendium pädiatrische Diabetologie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2016.

Enayatpour G. Patientenerwartungen an Prämedikationsgespräche: Kann die Narkoseaufklärung präoperative Ängste reduzieren? Hamburg: disserta Verl., 2016.

Ernst G, Bomba F. Fit für den Wechsel: Erwachsenwerden mit chronischer Krankheit : Transitionsmodul im Modularen Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche ModuS. Lengerich: Pabst Science Publ., 2016.

Ernst G, Szczepanski R. Transitionsmodul im Modularen Schulungsprogramm ModuS. In: Oldhafer M, Berlien HP [Hrsg.]: Transitions-

medizin: multiprofessionelle Begleitung junger Erwachsener mit chronischer Krankheit. Stuttgart: Schattauer, 2016. S. 199-206

Hürter P, von Schütz W, Lange K. Kinder und Jugendliche mit Diabetes: medizinischer und psychologischer Ratgeber für Eltern. Berlin: Springer, 2016.

Kröning B, von Lengerke T. Die Beteiligung von Patienten an der Prävention nosokomialer Infektionen: Große Potenziale und manche Schwierigkeiten bei der direkten Ansprache des medizinischen Personals auf seine Händehygiene durch Patienten. In: Ingensiep HW, Popp W [Hrsg.]: Hygiene-Aufklärung im Spannungsfeld zwischen Medizin und Gesellschaft. München: Verlag Karl Alber, 2016. S. 67-84 (Lebenswissenschaften im Dialog; 23)

Kruse H, Kulzer B, Lange K. Diabetes mellitus. In: Köhle K, Herzog W [Hrsg.]: Uexküll, Psychosomatische Medizin Theoretische Modelle und klinische Praxis. 8. Auflage München: Urban & Fischer in Elsevier, 2016. S. 851-864

Lange K. Chronische Stoffwechselstörungen: Schulung und psychosoziale Betreuung. In: Danne T, Kordonouri O [Hrsg.]: Adipositas, Diabetes und Fettstoffwechselstörungen im Kindesalter. Berlin: Walter de Gruyter & Co, 2016. S. 209-219

Lange K. Diabetes: Schulung und psychosoziale Betreuung. In: Danne T, Kordonouri O [Hrsg.]: Adipositas, Diabetes und Fettstoffwechselstörungen im Kindesalter. Berlin: Walter de Gruyter & Co, 2016. S. 234-245

Lange K. Elternbroschüre: Diabetes-Buch für Kinder: Diabetes bei Kindern: ein Behandlungs- und Schulungsprogramm. Mainz: Kirchheim, 2016.

Lange K. Fettstoffwechselstörungen: Schulung und psychosoziale Betreuung. In: Danne T, Kordonouri O [Hrsg.]: Adipositas, Diabetes und Fettstoffwechselstörungen im Kindesalter. Berlin: Walter de Gruyter & Co, 2016. S. 245-254

Lange K, Kordonouri O, Danne T. Fr1doln Früherkennung von Typ 1 Diabetes und Hypercholesterinämie in Niedersachsen: Familiäre Hypercholesterinämie; ein Ratgeber für Eltern und Kinder. Mainz am Rhein: Kirchheim + Co, 2016.

Lange K, Remus K, Bläsig S, Lösch-Binder M, Neu A, von Schütz W. Diabetes-Buch für Kinder: Diabetes bei Kindern: ein Behandlungs- und Schulungsprogramm. Mainz: Kirchheim, 2016.

Lange K, Ziegler AG. Fr1da Typ 1 Diabetes: Früh erkennen - Früh gut behandeln: Ein Ratgeber für Eltern und Kinder. Mainz am Rhein: Kirchheim + Co, 2016.

Lutze B. Verhaltenspsychologisch orientierte Infektionsprävention: Welchen Einfluss hat die subjektive Risikowahrnehmung von Ärzten und Pflegekräften auf ihr infektionspräventives Händehygieneverhalten? Hamburg: disserta Verlag, 2016.

Lutze B, Chaberny IF, Graf K, Krauth C, Lange K, Schwadtke L, Stahmeyer J, von Lengerke T. Risiko - im Griff? Ergebnisse des PSYGIENE-Projekts zur Motivationslage bezüglich der eigenen hygienischen Händedesinfektion bei Ärzten und Pflegekräften

der Intensivmedizin. In: Ingensiep HW, Popp W [Hrsg.]: Hygiene-Aufklärung im Spannungsfeld zwischen Medizin und Gesellschaft. München: Verlag Karl Alber, 2016. S. 57-66 (Lebenswissenschaften im Dialog; 23)

Herausgeberschaften

Ernst G, Szczepanski R [Hrsg.]: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien - ModuS; Band 1: Modulare Patientenschulung. 3., überarb. Aufl. Lengerich: Pabst Science Publ., 2016. 126 S.

Ernst G, Szczepanski R [Hrsg.]: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien - ModuS; Band 2: Qualitätsmanagement und Trainerausbildung. 3., überarb. Aufl. Lengerich: Pabst Science Publ., 2016. 82 S

Gehr B, Holder M, Kulzer B, Thurm U, Siegmund T, Sahn C, Biermann E, Carstensen S, Freckmann G, Heinemann L, Kolossa R, Schlüter S, Wernsing M, Deiss D, Heidtmann B, Ludwig-Seibold C, von Sengbusch S, Wadien T, Ziegler R, Lange K [Hrsg.]: Spectrum Schulungs- und Behandlungsprogramm zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) für Menschen mit Typ-1-Diabetes. Mainz: Verlag Kirchheim, 2016. 265 S.

Abstracts

2016 wurden 20 Abstracts publiziert.

Promotionen

Zedler, Birk (Dr. med.): Adipositas und Depressions- und Angstsymptome bei prä- und post-menopausalen Frauen ein Vergleich verschiedener Adipositasmaße.

Stipendien

Kröning, Barbara (M.P.H.): Georg-Christoph-Lichtenberg-Promotionsstipendium im Rahmen des MWK-Promotionskollegs „Gesundheitsbezogene Versorgung für ein selbstbestimmtes Leben im Alter: Konzepte, Bedürfnisse der Nutzer und Responsiveness des Gesundheitssystems aus Public-Health-Perspektive -GESA-“ zum Thema „Fußpflege von Patienten mit einem diabetischen Fußsyndrom: Eine Querschnittsstudie zur Wissens-Verhaltens-Lücke und zur Rolle von Barrieren“.

Jördening, Mia: Reisestipendium DDG Frühjahrstagung.

Bassy, Mirjam: Reisestipendium DDG Frühjahrstagung.

Wissenschaftspreise

Lange, Karin (Prof. Dr.): Der „ISPAD Prize for Innovation in Pediatric Diabetes Care“ wurde 2016 dem SWEET Consortium, International zuerkannt, dem Lange, Karin (Prof. Dr.) als Mitglied angehört.

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. Vorsitzender der AG Pädiatrische Diabetologie und der AG

Diabetes und Verhaltensmedizin in der DDG; Beiratsmitglied der AG Diabetologie DDG und der AG Diabetologische Technologie; Vorstand des Kompetenznetz Patientenschulung im Kindes- und Jugendalter (KomPaS) e. V.; Vorsitzende des Ausschuss Fachpsychologie Diabetes DDG und Leiterin des Ausbildungsgangs zum Psychodiabetologen RLP.

von Lengerke, Thomas (PD Dr.): Sprecher des Arbeitskreises „Sozialpsychologische Aspekte von Gesundheit und Krankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP); Mitglied des Netzwerk Lehre der MHH; Mitglied des Zulassungsausschusses für den Masterstudiengang Bevölkerungsmedizin und Gesundheitswesen (Public Health) der MHH.

Ernst, Gundula (Dr.): Mitglied des Vorstands des Kompetenznetzes Patientenschulung im Kindes- und Jugendalter (KomPaS).

Lingner, Heidrun (Dr.): Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung DZL, Standort Hannover BREATH; Mitglied des Netzwerk Lehre der MHH; Mitglied des Promotionsausschusses zur Erlangung des Titels Dr. PH der MHH.

Müller, Iris (Dr.): Invited delegate for the International Consensus Conference on neurocognitive and related endpoints in clinical trials for mucopolysaccharidoses (MPS) (2-3 December, 2016, London, UK).

Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Soziologie

■ Leiter: Prof. Dr. Siegfried Geyer

Tel.: 0511/532-5579 • E-Mail: geyer.siegfried@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/med_soziologie.html

■ Keywords: 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 Evaluationen zur Effektivität von Vorsorge- und Rehabilitationsmaßnahmen durch.

Im Rahmen von Studien zu sozialen Faktoren bei Ausbruch und Verlauf von Krankheiten werden kontinuierlich Auswirkungen sozialstruktureller Merkmale auf chronische Krankheiten untersucht. Datengrundlagen sind sowohl nationale Surveys als auch Daten gesetzlicher Krankenversicherungen. Die bisher publizierten Arbeiten beziehen sich vorwiegend auf Herzinfarkt, Diabetes Typ 2 sowie auf maligne Erkrankungen. Parallel wurde vergleichend die Rolle unterschiedlicher Aspekte der Sozialstruktur betrachtet, insbesondere Erkrankungsrisiken in Abhängigkeit von Qualifikation, materieller Lage sowie der beruflichen Position.

Aus Studien zu gesundheitlichen Ungleichheiten wurde ab 2013 der Forschungsschwerpunkt Morbiditätskompression entwickelt, der sich zum Hauptthema der Medizinischen Soziologie entwickelt hat. Es geht dabei um die Frage, wie sich im Kontext steigender Lebenserwartung das Morbiditätsspektrum entwickelt und welche sozial- und gesundheitspolitischen Konsequenzen sich daraus ergeben. Diese Untersuchungen erfordern eine langzeitliche Perspektive über mehrere Jahrzehnte sowie große Fallzahlen, deshalb werden sie vorwiegend mit Krankenversicherungsdaten und langzeitlichen Surveydaten 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 Ende 2016 begann ein multizentrisches Projekt mit acht Kliniken zur Rückkehr in den Beruf nach Mammakarzinomoperation.

Im Jahr 2015 wurde ein 2002 begonnenes Langzeitprojekt zur Bedeutung sozialer und psychischer Faktoren beim Verlauf von Brustkrebs abgeschlossen. Seit dem Jahr 2015 wird ein ein Kooperationsprojekt zu Geschlechterunterschieden bei Nierentransplantation durchgeführt. Auch dieses Vorhaben basiert auf langzeitlichen Krankenversicherungs-(GKV-) Daten, im Jahr 2016 wurde zusätzlich mit einem australisch- neuseeländischen Registerdatensatz gearbeitet, was internationale Vergleiche ermöglicht. Die Hauptergebnisse liegen vor und werden 2017 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 Ergebnisqualität der Einrichtungen. In den Jahren 2011 und 2012 wurden erstmals Evaluationen auf der Basis von Parametern der Inanspruchnahme durchgeführt. Grundlage waren Daten der AOK Niedersachsen. Die bisher vorliegenden Studien an Müttern wurden 2015 auf Untersuchungen mit Vätern erweitert, parallel wurde ein Survey mit Vätern in Eltern-Kind-Einrichtungen durchgeführt, dessen Ergebnisse derzeit ausgewertet werden.

Ergänzend zur Bearbeitung der beschriebenen inhaltlichen Themen werden Forschungsmethoden entwickelt, wenn sie in einem Projekt benötigt werden, aber noch nicht existieren oder wenn die vorhandenen Methoden noch nicht ausgereift sind. Exemplarisch hierfür ist ein Auswertungssystem zum Bewältigungsverhalten, das für die Auswertung

qualitative Interviews entwickelt wurde. Im Projekt Morbiditätskompression werden Methoden zum Arbeiten mit GKV-Daten weiterentwickelt.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Die Morbiditätskompression und ihre Alternativen: Morbiditätsentwicklung bei chronischer Erkrankung und Multimorbidität

Ausgangslage: In den letzten Jahrzehnten stieg in Deutschland die Lebenserwartung sowohl von Männern als auch von 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 mit seiner These des „Failure of Success“ eine pessimistische Gegenposition. 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 1982 mit dem „dynamischen Equilibrium“ ein etwas optimistischeres Szenario. Demnach werden Menschen durch Fortschritte der Medizin bei höherer

Lebenserwartung zwar länger krank sein, die Erkrankungen verlaufen jedoch weniger schwer, sind mit geringeren Ausprägungen von Invalidität verbunden, und Fähigkeiten zur Bewältigung des Alltags sowie Möglichkeiten zur Teilnahme am Alltagsleben bleiben erhalten.

Die bislang vorliegenden Studien lassen eine abschließende Beurteilung nicht zu, weil sie teilweise auf ausgewählten Stichproben basieren, aber auch, weil die Länge der Beobachtung und die verfügbaren Fallzahlen nicht ausreichen.

Fragestellungen

Anhand ausgewählter Erkrankungen wird untersucht, ob Morbiditätskompression stattgefunden hat, oder ob eher eine der beiden beschriebenen Alternativhypothesen zutrifft. Fries war in seinen Arbeiten jedoch nicht immer klar, was unter Morbiditätskompression zu verstehen ist. In seiner zentralen Arbeit aus dem Jahr 1982 schrieb er, dass sich Morbiditätskompression an der Verschiebung des Auftretensalters festmachen lässt, an anderer Stelle geht es um eine Veränderung der Auftretensraten von Erkrankungen. Beides kann, muss aber nicht, gemeinsam stattfinden. Im Projekt werden daher beide Optionen untersucht. Morbiditätskompression wird anhand der Beispiele Herzinfarkt, Schlaganfall, Diabetes Typ 2 Bronchialkarzinom sowie Multimorbidität betrachtet, eine Ausweitung auf weitere Erkrankungen ist vorgesehen.

Das Projekt ist um die folgenden Themen zentriert:

- Erstmals soll anhand von Erkrankungen, die einen großen Teil des Morbiditätsgeschehens bestimmen, untersucht werden, wie sich Morbiditäten vor dem Hintergrund eines steigenden Sterbealters entwickeln.
- Das veränderte Morbiditätsgeschehen wird in Abhängigkeit von der sozialen Lage betrachtet. Damit können soziale Unterschiede in der Morbiditätsentwicklung aufgedeckt werden. Es wird untersucht, ob nur bestimmte Teile

der Bevölkerung von der 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 zur Entwicklung 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 Alternative mit stagnierendem oder geringerem Anstieg der Gesundheitskosten zu entscheiden.

Datengrundlage

Die Hauptgrundlage des Projekts bilden die pseudonymisierten Daten der AOK Niedersachsen aus den Jahren 2005 bis 2015. Sie beinhalten ca. 3 Mill. Versicherte oberhalb des 17. Lebensjahrs und werden jährlich aktualisiert. Neben soziodemografischen Daten können Krankenhausaufenthalte, Medikamentendaten, ambulante Behandlungen und Arbeitsunfähigkeitszeiten einbezogen werden. In einem früheren Projekt wurden Prüfkriterien für die Verwendbarkeit von GKV-Daten entwickelt, und es wurden Analyseroutinen entwickelt, die nun zum Einsatz kommen.

Die Analyse von Sekundärdaten ist ein dynamisches, interdisziplinäres neues Feld, das sich durch Fortschritt der Rechnertechnologie schnell entwickelt, und es gibt kaum etablierte methodische Standards. Das Projekt leistet deshalb 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.

Ausgewählte Ergebnisse

Die meisten empirischen Ergebnisse liegen bisher für Herzinfarkt vor, deshalb werden diese Befunde exemplarisch dargestellt.

Entwicklung der Herzinfarkttrisiken und der Sterblichkeit

Wenn 2005 als Referenzjahr verwendet wird, zeigt sich bei den langzeitlichen Erkrankungsrisiken (Inzidenzraten) bei den Männern eine deutliche Abnahme (Abb. 1). Im Jahr 2014 sank die Inzidenz im Vergleich zu 2005 um 22%. Diese Entwicklung verlief parallel zur Entwicklung der altersstandardisierten Sterblichkeit, wobei es bis 2007 keine Unterschiede bei Morbidität und Mortalität gab, und in den Folgejahren sank die Erkrankungsrate stärker als die Sterberate.

Abb. 1: Entwicklung der Risiken des Auftretens des Herzinfarkt und des Versterbens bei Männern, 2005 (Referenzjahr) bis 2014

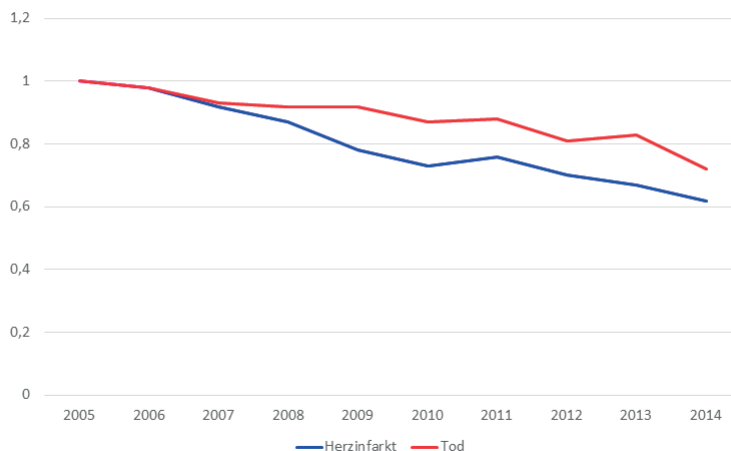


Abb. 1:

Bei Frauen (Abb. 2) nahm die Entwicklung eine ähnliche Richtung. Die Herzinfarktraten nahmen über die betrachteten 10 Jahre ab. Die Sterblichkeitsrisiken bewegten sich dagegen tendenziell leicht nach oben. Aufgrund des unsteten Verlaufs sollte jedoch eher von einer Konstanz der Sterblichkeit gesprochen werden.

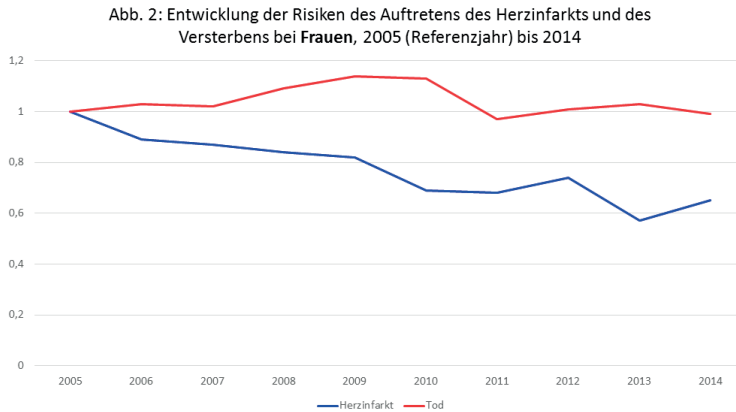


Abb. 2:

Diese Befunde müssen vor dem Hintergrund eines um etwa 8-10 Jahre höheren Sterbealters bei Frauen im Vergleich zu Männern betrachtet werden. Wenn die Sterblichkeit bei Männern abnimmt und bei Frauen bei leichten Schwankungen in etwa gleichbleibt, bewegen sich beide Geschlechter aufeinander zu. Beim Herzinfarkt gibt es bei Männern und bei Frauen eine Abnahme der Raten, aber vor dem Hintergrund der durchweg geringeren Herzinfarktrisiken bei Frauen vergrößern sich die ohnehin vorhandenen Unterschiede.

Entwicklung des Alters bei Herzinfarkt und bei Tod

Bei Männern verändert sich das Alter beim ersten Infarkt zwar nicht kontinuierlich, aber im Gesamtverlauf nach oben (Abb. 3). Insgesamt steigt das Durchschnittsalter bei Infarkt und nimmt 2014 im Vergleich zu 2005 um 9,1 Monate zu. Bei der Entwicklung des Sterbealters zeigt sich seit 2007 eine kontinuierliche Zunahme, und im Jahr 2014 lag das Alter beim Versterben um 9,8 Monate höher als 2005.

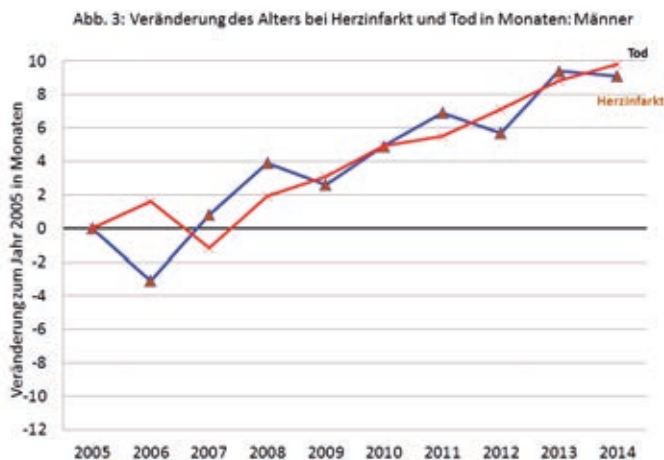
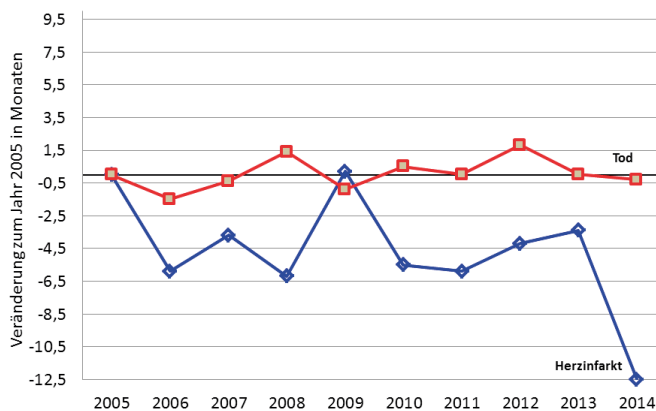


Abb. 3:

Bei Frauen verläuft die Entwicklung des Infarktalters anders als bei Männern (Abb.4). Es bewegt sich eher nach unten, d.h. Frauen werden bei Erkrankungsausbruch tendenziell jünger, während sich das Alter beim Versterben über die betrachteten Jahre nicht verändert hat. Die Ergebnisse zur Altersentwicklung bei Infarktausbruch müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, denn sie basieren auf einer starken Streuung der Befunde.

Abb. 4: Veränderung des Alters bei Herzinfarkt und Tod in Monaten: Frauen



Insgesamt kann die Entwicklung der Herzinfarkthäufigkeit bei Männern als auch bei Frauen als absolute Kompression der Morbidität beschrieben werden. Beim Alter des Erkrankungsaufretens unterscheiden sich die Entwicklungen der beiden Geschlechter: Während bei Männern Erkrankungsalter und Sterbealter parallel ansteigen (relative Kompression), weist die Entwicklung bei Frauen eher auf eine frühere Manifestation hin, also auf Morbiditätsexpansion.

Die Analysen zur Morbiditätskompression werden auf weitere Erkrankungen übertragen und auf Alltagsbeeinträchtigungen ausgeweitet. Nach der Erarbeitung der epidemiologischen Basisbefunde werden die folgenden Analysen auf Erklärungen von Morbiditätskompression ausgeweitet.

■ 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; Förderung: AOK Niedersachsen

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Die Morbiditätskompression und ihre Alternativen: Morbiditätsentwicklung bei chronischer Erkrankung und Multimorbidität

■ 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; Förderung: AOK Niedersachsen

Morbiditätskompression bei Diabetes Typ 2, Promotionsprojekt im Rahmen des Promotionsprogramms GESA

■ Projektleitung: Muschik, Denise (Mag.rer.nat), 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; Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kunst des Landes 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); Förderung: Träger der Mutter-/Kind-Einrichtungen (25 Kliniken); Förderung: Träger der Mutter-/Vater-Kind-Einrichtungen (25 Kliniken)

Rückkehr in den Beruf nach Mammakarzinom

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried, (Prof. Dr.); Noeres, Dorothee (Dr.); Kooperationspartner: Hillemanns, P. (Prof. Dr./ Park-Simon, T.-W. (Prof. Dr.); Brustzentrum der MHH; Peschel, S. (Dr.): St. Bernward-Krankenhaus Hildesheim; Ismaeel, F. (Dr.)/ Moser, A. (Dr.): KRH, Klinikum Siloah; Pape, J. (Dr.): Vinzenzkrankenhaus Hannover; Siggelkow, W. (Prof. Dr.): Diakovere, Henriettenstift; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Bund

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),

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried (Prof. Dr.); Melk, Anette (Prof. Dr.); Falk, Christine (Prof. Dr.); Miemietz, Bärbel (Dr.); Babitsch, Birgit (Prof. Dr.); Schmidt, Bernhard Magnus Wilhelm (PD Dr.); Kooperationspartner: AOK Niedersachsen; Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kunst des Landes Niedersachsen

Originalpublikationen

Engelmann C, Grote G, Geyer S, Ametowobla D. Operating lists are created by rational algorithms and use of power. What can a social scientific view offer surgeons? *Langenbecks Arch Surg* 2017;402(1):187-190

Geyer S. Morbidity compression: a promising and well-established concept? *Int J Public Health* 2016;61(7):727-728

Muschik D, Icks A, Tetzlaff J, Epping J, Eberhard S, Geyer S. Morbidity compression, morbidity expansion, or dynamic equilibrium? The time trend of AOK-insured patients with type 2 diabetes in Lower Saxony, Germany. *J Public Health* 2017;25(1):19-28

Sperlich S, Barre F, Otto F. Gratifikationskrisen in der Haus- und Familienarbeit - Teststatistische Prüfung des Fragebogens an Vätern mit minderjährigen Kindern. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2016;66(2):57-66

Tetzlaff J, Junius-Walker U, Muschik D, Epping J, Eberhard S, Geyer S. Identifying time trends in multimorbidity—defining multimor-

bidity in times of changing diagnostic practices. *J Public Health* 2016;DOI: 10.1007/s10389-016-0771-2

Trachte F, Geyer S, Sperlich S. Impact of physical activity on self-rated health in older people: do the effects vary by socioeconomic status? *J Public Health (Oxf)* 2016;DOI: 10.1093/pubmed/fdv198

Übersichtsarbeiten

Buchbeiträge, Monografien

Geyer S. Die quantitative Analyse von Gesundheit und Krankheit. In: Richter M, Hurrelmann K [Hrsg.]: *Soziologie von Gesundheit und Krankheit*. Wiesbaden: Springer VS, 2016. S. 55-70

Geyer S. Die Reduzierung gesundheitlicher Ungleichheiten: Wie weit können wir gehen, wie weit sollen wir gehen, wie weit dürfen wir gehen? In: Huster S, Schramme T [Hrsg.]: *Normative Aspekte von Public Health: interdisziplinäre Perspektiven*. 1. Auflage Baden-Baden: Nomos, 2016. S. 97-112 (Interdisziplinäre Studien zu Recht und Staat)

Geyer S. Soziale Ungleichverteilungen von Gesundheit und Krankheit und ihre Erklärungen: Schulbildung, Einkommen und Beruf. In: Jungbauer-Gans M [Hrsg.]: Handbuch Gesundheitssoziologie. Wiesbaden: Springer Fachmedien, [2016]. S. 1-24 (Springer Reference Sozialwissenschaften)

Geyer S, Micheelis W. Prävalenzen und Strukturen mundgesundheitlicher Risikofaktoren in den vier Altersgruppen. In: Cholmakow-Bodechtel C, Jordan AR, Micheelis W [Hrsg.]: Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V). Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag DÄV, 2016. S. 195-212 (Materialienreihe / Institut der Deutschen Zahnärzte)

Geyer S, Micheelis W. Soziale Schichtungsindikatoren im Hinblick auf die Karies- und Parodontitislast in Deutschland. In: Cholmakow-Bodechtel C, Jordan AR, Micheelis W [Hrsg.]: Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V). Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag DÄV, 2016. S. 213-227 (Materialienreihe / Institut der Deutschen Zahnärzte)

Sperlich S. Handlungsorientierte Perspektiven auf Gesundheit und Krankheit. In: Richter M, Hurrelmann K [Hrsg.]: Soziologie von Gesundheit und Krankheit. Wiesbaden: Springer VS, 2016. S. 41-54

Sperlich S, Geyer S. Household and family work and health. In: Siegrist J, Wahrendorf M [Hrsg.]: Work Stress and Health in a Globalized Economy The Model of Effort-Reward Imbalance. 2016 Cham: Springer International Publishing, 2016. S. 293-311 (Aligning Perspectives on Health, Safety and Well-Being)

Abstracts

2016 wurden 4 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bierbaum, Thomas Johannes Günter (Dr. rer. biol. hum.): Potenzialorientierte Karriereförderung wissenschaftlichen Nachwuchses in den Life Sciences im interkulturellen Spannungsfeld am Beispiel des BMEP.

Knöchelmann, Anja (Dr. rer. biol. hum.): Diagnose Loch im Herz longitudinale Betrachtung mütterlichen Wissens zum angeborenen Herzfehler des Kindes sowie Konstruktion und Validierung eines Fragebogens.

Michael, Tobias (Dr. med.): Langzeitliche Veränderungen des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens bei Frauen mit Mammakarzinom über einen Zeitraum von acht Jahren und deren Auswirkungen auf das Wiedererkrankungsrisiko.

Trachte, Florian (Dr. med.): Kompression oder Expansion der Morbidität? - eine sozialstratifizierte Analyse zur Entwicklung der Gesundheit und ihrer Einflussfaktoren in der Älteren Bevölkerung in Deutschland auf der Datenbasis des Sozioökonomischen Panels (SOEP).

Master

Bachus, Lena (M.Sc.): Soziale Ungleichheit bei der Entwicklung von Morbiditätskompression bei Schlaganfall.

Wissenschaftspreise

Engelmann, Carsten (Dr.); Geyer, Siegfried (Prof. Dr.); Miemietz, Bärbel (Dr.); Grote, Gudula (Prof. Dr.); Vaske, Bernhard: Walter Siegenthaler-Preis der Deutschen Medizinischen Wochenschrift für die Studie: Weggegangen - Platz vergangen?, Veröffentlicht in der DMW.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Geyer, Siegfried, (Prof. Dr.): Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Soziologie (DGMS); Mitglied der Kontrollkommission I für den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung beim Institut für Medizinische und Pharmazeutische Prüfungsfragen (IMPP); Vorsitzender des Zentrums für Öffentliche Gesundheitspflege der MHH; Delegierter der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Soziologie bei der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften); Vorsitzender des Magisterprüfungsausschusses im Studiengang Public Health der MHH; Mitglied der Promotionskommission zum (Dr.) in Public Health.

Institut für Biometrie

■ Direktor: Prof. Dr. Armin Koch

Tel.: 0511/532-4419 • E-Mail: koch.armin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/biometrie.html

■ Keywords: Biometrie, klinische Studien

Forschungsprofil

Das Institut für Biometrie deckt alle Bereiche der biometrischen Begleitung von Planung, Durchführung, Auswertung, Interpretation und Publikation von wissenschaftlichen Arbeiten in der Medizin ab. Durch die biometrische Betreuung von rund 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. Diese Studie, vor vielen Jahren ausgedacht und initiiert, hat nun exakt zu einem Zeitpunkt begonnen, zu dem die Frage der Sinnhaftigkeit einer Digitoxin-Behandlung neu gestellt wird und in vielen Artikeln die Durchführung genau dieser Studie aktuell wird. Die methodischen Besonderheiten von Diagnostikstudien 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 01.12.2016)

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

CIARaC: Randomized, Multi-centre, Phase II Trial to compare the Event-Free Survival of Clofarabine/ Ara-C (CIARaC) of FLAMSA Treatment in Patients with High Risk AML or Advanced MDS scheduled for Allogeneic Stem Cell Transplantation: Biometrische Betreuung

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.); Großhennig, Anika (Dr.); Framke, Theodor (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Beutel, Gernot (Dr.), MHH, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Förderung: IFB-Tx

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.); Florian Lasch (M. Sc. Math.); 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

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.), Gorenoi, Vitali (Dr. Dr.), MHH Epidemiologie/Sozialmedizin; Förderung: BMBF

CANNA-TICS: Randomized double blind Placebo controlled clinical Trial to demonstrate the efficacy and safety of the Cannabis extract nabiximols in the Treatment of adults with chronic tic disorders

■ Projektleitung: Koch, Armin, (Prof. Dr.); Aguirre, Lukas (Dipl.-Math.); Florian Lasch (M. Sc. Math.); Kooperationspartner: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr.), MHH, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Förderung: DFG

ONLINE-TICS: Randomized observer blind clinical Trial to demonstrate the efficacy and safety of internet-delivered behavioural Treatment for adults with tic disorders

■ Projektleitung: Koch, Armin, (Prof. Dr.); Karch, Annika (Dipl.-Stat.); Aguirre, Lukas (Dipl.-Math.); Lasch, Florian (M. Sc. Math.); Kooperationspartner: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr.), MHH, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Förderung: BMBF

SUPER: SGLT2-inhibition with Empagliflozin reduces Progression of the diabetic retinopathy in patients with high risk of diabetic macular edema - the SUPER-TRIAL

■ Projektleitung: Koch, Armin, (Prof. Dr.); Framke, Theodor (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Schindler, Christoph (Prof. Dr.) MHH, CRC - Core Facility; Pielen, Amelie (Dr.) MHH Augenheilkunde; Förderung: Boehringer Ingelheim

EMPATROPHY: Influences of SGLT2 Inhibition on left ventricular mass, function, and Lipid Content inpatients with type 2 Diabetes mellitus

■ Projektleitung: Koch, Armin, (Prof. Dr.); Florian Lasch (M. Sc. Math.); Kooperationspartner: Schindler, Christoph (Prof. Dr.) MHH, CRC - Core Facility; Jordan, Jens (Prof. Dr.) MHH Klinische Pharmakologie; Förderung: Boehringer Ingelheim

CHANGE-MRI:Phase III diagnostic trial to demonstrate that functional lung MRI can replace VQ-SPECT in a diagnostic strategy for patients with suspected CTEPH where positive findings are verified with catheter pulmonary angiography (CPA), or computed tomography pulmonary angiography (CPA) CHANGE-MRI (CTEPH DIAGNOSIS Europe - MRI)

■ Projektleitung: Koch, Armin, (Prof. Dr.); Florian Lasch (M. Sc. Math.); Kooperationspartner: Vogel-Claussen, Jens (PD. Dr.) MHH, Dept. Diagnostic and Interventional Radiology; Förderung: DZL

Originalpublikationen

Abbas M, Steffens S, Bellut M, Becker JU, Großhennig A, Eggers H, Wegener G, Kuczyk MA, Kreipe HH, Grünwald V, Schrader AJ, Ivanyi P. Do programmed death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) play a role in patients with non-clear cell renal cell carcinoma? *Med Oncol* 2016;33(6):59

Abbas M, Steffens S, Bellut M, Eggers H, Großhennig A, Becker JU, Wegener G, Schrader AJ, Grünwald V, Ivanyi P. Intratumoral expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) in patients with clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *Med Oncol* 2016;33(7):80

Bormann KH, Weber K, Kloppenburg H, Koch A, Meiser P, Gellrich NC. Perioperative Bromelain Therapy after Wisdom Teeth Extraction - A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded, Three-Armed, Cross-Over Dose-Finding Study. *Phytother Res* 2016;30(12):2012-2019

Derlin T, Thiele J, Weiberg D, Thackeray JT, Püschel K, Wester HJ, Aguirre Davila L, Larena-Avellaneda A, Daum G, Bengel FM, Schumacher U. Evaluation of 68Ga-Glutamate Carboxypeptidase II Ligand Positron Emission Tomography for Clinical Molecular

Imaging of Atherosclerotic Plaque Neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36(11):2213-2219

Deterding K, Spinner CD, Schott E, Welzel TM, Gerken G, Klinker H, Spengler U, Wiegand J, Zur Wiesch JS, Pathil A, Cornberg M, Umgelter A, Zöllner C, Zeuzem S, Papkalla A, Weber K, Hardtke S, von der Leyen H, Koch A, von Witzendorf D, Manns MP, Wedemeyer H, HepNet Acute HCV IV Study Group. Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis* 2017;17(2):215-222

Heusser K, Tank J, Brinkmann J, Schroeder C, May M, Grosshennig A, Wenzel D, Diedrich A, Sweep FC, Mehling H, Luft FC, Jordan J. Preserved Autonomic Cardiovascular Regulation With Cardiac Pacemaker Inhibition: A Crossover Trial Using High-Fidelity Cardiovascular Phenotyping. *J Am Heart Assoc* 2016;5(1):10.1161/JAHA.115.002674

Houben-Wilke S, Jörres RA, Bals R, Franssen FM, Gläser S, Holle

- R, Karch A, Koch A, Magnussen H, Obst A, Schulz H, Spruit MA, Wacker ME, Welte T, Wouters EF, Vogelmeier C, Watz H. Peripheral Artery Disease and its Clinical Relevance in Patients with COPD in the COSYCONET Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(2):189-197
- Hueper K, Khalifa AA, Bräsen JH, Vo Chieu VD, Gutberlet M, Winterle S, Lehner F, Richter N, Peperhove M, Tewes S, Weber K, Haller H, Wacker F, Gwinner W, Gueler F, Hartung D. Diffusion-Weighted imaging and diffusion tensor imaging detect delayed graft function and correlate with allograft fibrosis in patients early after kidney transplantation. *J Magn Reson Imaging* 2016;44(1):112-121
- Kammer J, Ziesing S, Aguirre Davila L, Bültmann E, Illsinger S, Das AM, Haffner D, Hartmann H. Neurological Manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* Infection in Hospitalized Children and Their Long-Term Follow-Up. *Neuropediatrics* 2016;47(5):308-317
- Karch A, Koch A, Grünwald V. A phase II trial comparing pazopanib with doxorubicin as first-line treatment in elderly patients with metastatic or advanced soft tissue sarcoma (EPAZ): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016;17(1):312
- Karch A, Koch A, Zapf A, Zerr I, Karch A. Partial verification bias and incorporation bias affected accuracy estimates of diagnostic studies for biomarkers that were part of an existing composite gold standard. *J Clin Epidemiol* 2016;78:73-82
- Karch A, Vogelmeier C, Welte T, Bals R, Kauczor HU, Biederer J, Heinrich J, Schulz H, Gläser S, Holle R, Watz H, Korn S, Adaskina N, Biertz F, Vogel C, Vestbo J, Wouters EF, Rabe KF, Söhler S, Koch A, Jörres RA, COSYCONET Study Group. The German COPD cohort COSYCONET: Aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline. *Respir Med* 2016;114:27-37
- Klapdor R, Hillemanns P, Wölber L, Jückstock J, Hilpert F, de Gregorio N, Iborra S, Sehoul J, Habermann A, Fürst ST, Strauss HG, Baumann K, Thiel F, Mustea A, Meier W, Harter P, Wimberger P, Hanker L, Schmalfeldt B, Canzler U, Fehm T, Luyten A, Hellriegel M, Kosse J, Heiss C, Hantschmann P, Mallmann P, Tanner B, Pfisterer J, Richter B, Jäger M, Mahner S. Outcome After Sentinel Lymph Node Dissection in Vulvar Cancer: A Subgroup Analysis of the AGO-CaRE-1 Study. *Ann Surg Oncol* 2016;DOI: 10.1245/s10434-016-5687-0
- Könneker S, Broelsch GF, Kuhbier JW, Framke T, Neubert N, Dastagir K, Mett T, Vogt PM, Jokuszies A. Outcome Analysis of End-to-End and End-to-Side Anastomoses in 131 Patients Undergoing Microsurgical Free Flap Reconstruction of the Lower Extremity. *J Reconstr Microsurg Open* 2017;2(1):e7-e14
- Lenzen H, Musmann E, Kottas M, Schöneheimer B, Köhnlein T, Manns MP, Lankisch TO. Acute gastrointestinal bleeding cases presenting to the emergency department are associated with age, sex and seasonal and circadian factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29(1):78-83
- Leo F, Bartels S, Mägel L, Framke T, Büsche G, Jonigk D, Christgen M, Lehmann U, Kreipe H. Prognostic factors in the myoepithelial-like spindle cell type of metaplastic breast cancer. *Virchows Arch* 2016;469(2):191-201
- Lucke T, Herrera R, Wacker M, Holle R, Biertz F, Nowak D, Huber RM, Söhler S, Vogelmeier C, Ficker JH, Muckter H, Jörres RA, COSYCONET-Consortium. Systematic Analysis of Self-Reported Comorbidities in Large Cohort Studies - A Novel Stepwise Approach by Evaluation of Medication. *PLoS One* 2016;11(10):e0163408
- Lueer K, Biller H, Casper A, Windt H, Mueller M, Badorrek P, Haefner D, Framke T, Koch A, Ziehr H, Krug N, Koch W, Hohlfeld JM. Safety, efficacy and repeatability of a novel house dust mite allergen challenge technique in the Fraunhofer allergen challenge chamber. *Allergy* 2016;71(12):1693-1700
- Lutterkort GL, Wranke A, Yurdaydin C, Budde E, Westphal M, Lichtigahagen R, Stift J, Bremer B, Hardtke S, Keskin O, Idilman R, Koch A, Manns MP, Dienes HP, Wedemeyer H, Heidrich B. Non-Invasive Fibrosis Score for Hepatitis Delta. *Liver Int* 2017;37(2):196-204
- 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* 2016;32(4):262-270
- Pabst R, Linke PB, Neudeck NB, Schmiel M, Ernst SB. Anschubfinanzierung für junge Wissenschaftler in der Universitätsmedizin in Deutschland: Ist der „clinical scientist“ so zu retten? *Chirurg* 2016;87(12):1039-1045
- Paparaoupa M, Spineli L, Framke T, Ho H, Schuppert F, Gillissen A. Pulmonary Embolism in Pneumonia: Still a Diagnostic Challenge? Results of a Case-Control Study in 100 Patients. *Dis Markers* 2016;2016:8682506
- Rios N, Adaskina N, Frömke C, Papendorf F, Schippert C, Koch A, Hillemanns P, Park-Simon TW. The Benefit of Baseline Staging-Risk Assessment of Distant Breast Cancer Metastases by Tumor Stage. *Anticancer Res* 2016;36(9):4909-4914
- Ristl R, Frommlet F, Koch A, Posch M. Fallback tests for co-primary endpoints. *Stat Med* 2016;35(16):2669-2686
- Scheper V, Leifholz M, von der Leyen H, Keller M, Denkena U, Koch A, Karch A, Miller J, Lenarz T. ACEMg-mediated hearing preservation in cochlear implant patients receiving different electrode lengths (PROHEARING): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016;17:394
- Tiede A, Hofbauer CJ, Werwitzke S, Knöbl P, Gottstein S, Scharf RE, Heinz J, Gross J, Holstein K, Doppelstein 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;127(19):2289-2297
- Wacker ME, Jörres RA, Karch A, Koch A, Heinrich J, Karrasch S, Schulz H, Peters A, Gläser S, Ewert R, Baumeister SE, Vogelmeier C, Leidl R, Holle R, COSYCONET study group. Relative impact of COPD and comorbidities on generic health-related quality of life: a pooled analysis of the COSYCONET patient cohort and control subjects from the KORA and SHIP studies. *Respir Res* 2016;17(1):81

Wacker ME, Jörres RA, Karch A, Wilke S, Heinrich J, Karrasch S, Koch A, Schulz H, Watz H, Leidl R, Vogelmeier C, Holle R, COSYCONET-Consortium. Assessing health-related quality of life in COPD: comparing generic and disease-specific instruments with focus on comorbidities. *BMC Pulm Med* 2016;16(1):70

Wranke A, Serrano BC, Heidrich B, Kirschner J, Bremer B, Lehmann P, Hardtke S, Deterding K, Port K, Westphal M, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. *Hepatology* 2017;65(2):414-425

Buchbeiträge, Monografien

Höhn M, von Jan U, Framke T, Albrecht UV. Classification of Health

Related Applications. In: Netherlands: , 2016. S. 139-142

Abstracts

2016 wurden 15 Abstracts publiziert.

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; Smart Devices

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

HiGHmed - Medizininformatik Konsortium Heidelberg-Göttingen-Hannover

HiGHmed

Durch die verbreitete Digitalisierung im medizinischen Bereich sind umfangreiche Bestände an medizinischen Daten aus der Versorgung digital verfügbar. Auch die biomedizinische Forschung produziert große Mengen digitaler medizinischer Daten. Die effektive institutionsübergreifende Zusammenführung und gemeinsame Nutzung dieser Daten hat das Potential, die Diagnose und Therapie entscheidend zu verbessern. Dies kann erreicht werden, indem die Daten in neues medizinisches Wissen übersetzt und dieses Wissen für den Einsatz in der Versorgung aufbereitet wird. Jedoch wird dieses schon seit längerem postulierte Potential noch immer unzureichend genutzt. Es existieren nur selten Infrastrukturen, die effektiv den Austausch von Daten aus medizinischer Versorgung und Forschung, deren Integration, gemeinsame Nutzung oder die Verknüpfung mit aktuellem medizinischen Wissen ermöglichen. Innerhalb eines Universitätsklinikums werden identische klinische Konzepte je nach Kontext mit verschiedenen, nicht notwendigerweise kompatiblen Anwendungssystemen und mit unterschiedlichen Definitionen dieser Konzepte verarbeitet. Diese Heterogenität nimmt über Institutionsgrenzen hinweg betrachtet noch einmal zu. Heterogenität bei Semantik, Datenformaten und Standards, Multilokalität sowie unterschiedliche Dokumentationsprozesse mit daraus resultierenden unterschiedlichen Datenqualitäten sind Problemstellungen, die aufgrund des Umfangs der Datenbestände digital adressiert werden müssen. Ziel ist die Entwicklung von institutionsübergreifenden IT-Infrastrukturen und innovativen IT-Lösungen, die den Austausch und die gemeinsame Nutzung von Forschungs- und Versorgungsdaten effektiv ermöglichen. Zu den adressierten Fragestellungen zählen die technische Integration großer, heterogener, multilokaler Datenbestände, die methodische Entwicklung von neuen Analyseverfahren für solche Daten, Datenschutz- und Datensicherheitsfragen, Regelungen für den Austausch und die Nutzung von Daten sowie die Entwicklung von Methoden zur Verknüpfung der Daten mit aktuellem medizinischen Wissen.

Das durch das BMBF geförderte HiGHmed-Konsortium ist ein Zusammenschluss der MHH, des Universitätsklinikums Heidelberg, der Universitätsmedizin Göttingen und des Deutschen Krebsforschungszentrums sowie einer Vielzahl weiterer Partner aus Wissenschaft und Wirtschaft. Im Projekt kooperiert das PLRI als Institut für Medizinische Informatik eng mit dem ZIMT und verschiedenen Kliniken und Instituten der MHH.

Zur Erprobung und zum Nachweis des Nutzens der entwickelten Konzepte wird wie folgt vorgegangen. Es werden an den drei Universitätskliniken Medical Data Integration Centers (MeDICs) aufgebaut. Diese MeDICs sollen die Integration der großen heterogenen Datenbestände aus Versorgung, Forschung und aus weiteren Quellen basierend auf einer generischen, skalierbaren Referenzarchitektur realisieren und den institutionsübergreifenden Austausch ermöglichen. Anhand von drei exemplarischen Use-Cases im Bereich der Onkologie, Kardiologie und Infektiologie werden auf andere Fachgebiete übertragbare IT-Lösungen für die effektive Nutzung der Daten durch Datenanalyse und Verknüpfung mit Wissensbasen erprobt.

In der MeDIC-Referenzarchitektur liegt den zu integrierenden Daten ein allen Standorten gemeinsames detailliertes klinisches Modell (engl. Detailed Clinical Model - DCM) pro klinischem Konzept zu Grunde. Die Modellierung dieser Konzepte ist ein interdisziplinärer Prozess, in dem das PLRI über reichhaltige Erfahrungen durch die konzeptbasierte Strukturierung und semantische Anreicherung forschungsrelevanter Datenbestände aus der klinischen Versorgung mittels openEHR-DCMs verfügt. Die konzeptbasierte Integration von Forschungsdaten wurde ebenfalls am Beispiel

openEHR erprobt. In HiGHmed wird die Integration als institutionsübergreifender Prozess erforscht, wobei die medizinischen Daten dezentral, d.h. zunächst nur im MeDIC des datenerhebenden Klinikums, gespeichert werden.

Für die institutionsübergreifende Nutzung der Datenbestände zu Forschungs- oder Versorgungszwecken werden die Daten, unter strikter Beachtung von Nutzungsvereinbarungen und Datenschutzanforderungen, über Standard-schnittstellen abgefragt und ausgetauscht. Dabei kommen semantische Abfragen zum Einsatz. Diese Abfragen spezifizieren basierend auf dem Modell eines klinischen Konzepts, welche Informationen abgerufen werden sollen, anstatt auf technischer Ebene zu spezifizieren, welche Daten abgerufen werden. An Stelle der Anfrage „Liefere die Spalten 1, 3 und 5 von allen Zeilen aus der Tabelle patients, die in Spalte 5 einen Wert größer als 60 haben“ steht also eine Anfrage „Liefere die Namen aller Patienten mit einem Alter über 60 Jahre“. Diese Anfrage ist unabhängig von der technischen Implementierung der lokalen Datenbanken und damit für andere Standorte ebenfalls nutzbar. Als modellbasierte Abfragesprache kann die an der MHH bereits prototypisch erprobte Archetype Query Language (AQL) genutzt werden. Zur Nutzung der Daten sollen diese aus der konzeptbasierten Repräsentation automatisiert in andere Formate und Analyse-Werkzeuge überführbar sein. Ein Beispiel wäre hier der prototypisch umgesetzte automatisierte Import in I2B2 zur Kohorten-Identifikation.

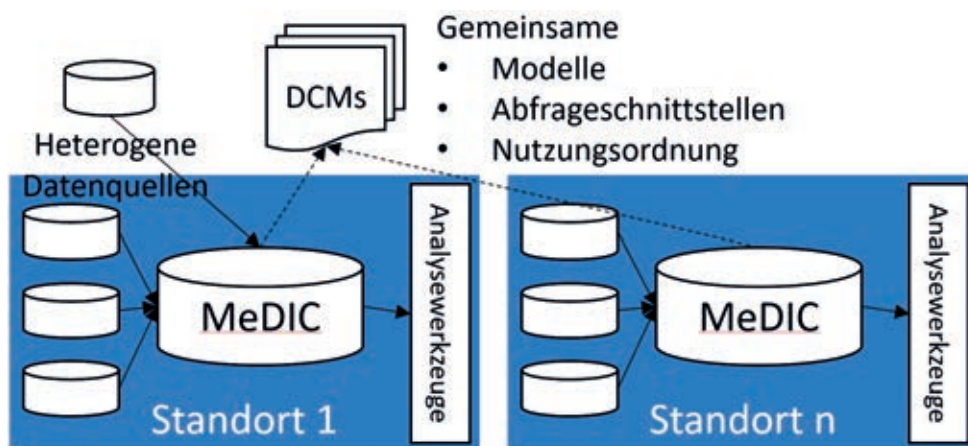


Abb. 1: Skizze Architektur HiGHmed

Der Use Case „Infection Control“, der im HiGHmed-Konsortium erarbeitet wird, soll den praktischen Nutzen einer solchen Infrastruktur verdeutlichen. Durch die Integration einer Vielzahl relevanter Datenquellen (z.B. mikrobiologische Befunde, Labordaten und Bewegungsdaten) und deren zeitnahe Analyse mit Hilfe von Algorithmen sollen neue Erkenntnisse in Bezug auf die Entstehung und Verbreitung von nosokomialen Infektionen gewonnen werden. Ziel ist es, standortübergreifend Kolonisationscluster sowie Infektionsausbrüche zeitnah zu erkennen und adäquate Präventionsstrategien zu entwickeln.

Die Nutzung medizinischer Daten kann weiterhin unterstützt werden, indem vorhandenes medizinisches Wissen mit diesen Daten verknüpft wird. Das PLRI hat bereits Vorarbeiten durchgeführt, um Daten automatisiert aus der konzeptbasierten Repräsentation in die Web Ontology Language (OWL) zu überführen. Die größte medizinische Terminologie SNOMED-CT (> 300.000 klinische Begriffe und 1,3 Millionen Begriffsbeziehungen) wurde bereits in OWL repräsentiert. Über das medizinische Wissen, dass durch die Beziehungen der Konzepte in SNOMED-CT zueinander abgebildet wird, lassen sich konzeptbasierte Anfragen stellen, die z.B. wegen zu feiner Granularität nicht direkt auf den Behandlungsdaten ausführbar wären. Damit lassen sich Versorgungsdatensätze für eine größere Menge an Fragestellungen erschließen.

■ Projektleitung: Prof. Dr. Dr. Michael Marschollek; Kooperationspartner: Universitätsklinikum Heidelberg, DKFZ, Universitätsklinikum Göttingen; Förderung: DLR Projektträger BMBF

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

HiGHmed - Medizininformatik Konsortium Heidelberg-Göttingen-Hannover

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Universitätsklinikum Heidelberg, DKFZ, Universitätsklinikum Göttingen; Förderung: BMBF

Biomedical Education Program (BMEP)

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.); Pape, Hans-Christoph (Prof. Dr.); Doenst, Torsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Universitätsklinikum Aachen, Universitätsklinikum Jena; Förderung: DAAD

Mobile Care Backup (MoCaB)

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Johanniter Unfall Hilfe e.V., Fraunhofer Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., oldntec GmbH, Universitätsmedizin Halle, Neusta mobile solution GmbH, MHH (Geschäftsführung Pflege, Public Health); Förderung: BMBF

Social Determinants of Health Approach eBook - Looking beyond health: broadening perspectives

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.), Fisher, Julian; Kooperationspartner: World Health Organisation (WHO); Förderung: World Health Organisation (WHO)

TransNephro

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ahlenstiehl, Thuid (Dr.), Klinik für Päd. Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen MHH, Brunkhorst, Reinhard (Prof. Dr.), KRH Klinikum Siloah-Oststadt-Heidehaus, Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung MHH, Oldhafer, Martina (Dr.), Deutsche Gesellschaft für Transitionsmedizin e.V., Müther, Silvia (Dr.), Berliner Transitionsprogramm, DRK-Kliniken Berlin Westend, Koch, Armin (Prof. Dr.), Institut für Biometrie MHH, Schuster, Ulrike (Dr.), T-Systems International GmbH, Albrecht, Urs-Vito (Dr., MPH), PLRI MHH; Förderung: kfH-Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.

Building Automation durch ein Skalierbares & Intelligentes System (BASIS)

■ 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: Nibelungen Wohnbau GmbH; Förderung: Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand (ZIM) des Bundesministeriums für Wirtschaft und Technologie (BMWi)

Chancen und Risiken von Gesundheits-App (CHARISMHA)

■ Projektleitung: Albrecht, Urs-Vito (Dr., MPH); Förderung: Bundesministerium für Gesundheit (BMG)

Originalpublikationen

Albrecht UV. Quo vadis, Health-App. Life Sciences - Serie 2016;(1)18-19

Albrecht UV, Becker S. Mobilapplikationen. Dialyse aktuell 2016;20(6):280-284

Albrecht UV, Drossel D, Engeli S. Apps als Vehikel für Gesundheit? Diabetes, Stoffwechsel und Herz 2016;25(3):

Albrecht UV, Engeli S, von Jan U. Mit Apps durch Dick und Dünn?: Über das Suchen, Prüfen und Finden geeigneter Anwendungen. Adipositas - Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie 2016;10(1):43-50

Bartsch M, Langenberg S, Gruner-Labitzke K, Schulze M, Köhler H, Crosby RD, Marschollek M, de Zwaan M, Müller A. Physical Activity,

Decision-Making Abilities, and Eating Disturbances in Pre- and Postbariatric Surgery Patients. *Obes Surg* 2016;26(12):2913-2922

Behrends M, Kupka T, Schmeer R, Meyenburg-Altward I, Marschollek M. Knowledge Transfer in Health Care Through Digitally Collecting Learning Experiences - Results of Witra Care. *Stud Health Technol Inform* 2016;225:287-291

Behrends M, Stiller G, Dudzinska A, Schneidewind S. Various Cinematic Forms of Educational Videos About the Physical Examination - Are There Differences in the Evaluation by Medical Students? *Stud Health Technol Inform* 2016;226:97-100

Haarbrandt B, Jack T, Marschollek M. Automated Transformation of openEHR Data Instances to OWL. *Stud Health Technol Inform* 2016;223:63-70

Haarbrandt B, Tute E, Marschollek M. Automated population of an i2b2 clinical data warehouse from an openEHR-based data repository. *J Biomed Inform* 2016;63:277-294

Haarbrandt B, Wilschko A, Marschollek M. Modelling of Operative Report Documents for Data Integration into an openEHR-Based Enterprise Data Warehouse. *Stud Health Technol Inform* 2016;228:407-411

Haux R, Koch S, Lovell NH, Marschollek M, Nakashima N, Wolf KH. Health-Enabling and Ambient Assistive Technologies: Past, Present, Future. *Yearb Med Inform* 2016;Suppl 1:576-91

Marschollek M, Barthel C, Behrends M, Schmeer R, Meyenburg-Altward I, Becker M. Smart Glasses in Nursing Training - Redundant Gadget or Precious Tool? A Pilot Study. *Stud Health Technol Inform* 2016;225:377-381

Mertens A, Brandl C, Miron-Shatz T, Schlick C, Neumann T, Kribben A, Meister S, Diamantidis CJ, Albrecht UV, Horn P, Becker S. A mobile application improves therapy-adherence rates in elderly patients undergoing rehabilitation: A crossover design study comparing documentation via iPad with paper-based control. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(36):e4446

Schmeer R, Behrends M, Kupka T, Meyenburg-Altward I, Marschollek M. Use and Acceptance of Mobile Technology by Hospital Nurses in Germany. *Stud Health Technol Inform* 2016;225:944-945

Schukat M, McCaldin D, Wang K, Schreier G, Lovell NH, Marschollek M, Redmond SJ. Unintended Consequences of Wearable Sensor Use in Healthcare. Contribution of the IMIA Wearable Sensors in Healthcare WG. *Yearb Med Inform* 2016;73-86

Schwartz J, Schrom H, Wolf KH, Marschollek M. Facilitating Inter-Domain Synergies in Ambient Assisted Living Environments. *Stud Health Technol Inform* 2016;228:476-480

Buchbeiträge, Monografien

Albrecht UV. Kapitel 13 - Orientierung für Nutzer von Gesundheits-Apps. In: Albrecht UV [Hrsg.]: Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps CHARISMHA. Hannover: Medizinische Hochschule, 2016. S. 282-300

Albrecht UV. Kapitel 8 - Gesundheits-Apps und Risiken. In: Albrecht UV [Hrsg.]: Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps CHARISMHA. Hannover: Medizinische Hochschule, 2016. S. 176-192

Albrecht UV, Höhn M, von Jan U. Kapitel 2 - Gesundheits-Apps und Markt. In: Albrecht UV [Hrsg.]: Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps CHARISMHA. Hannover: Medizinische Hochschule, 2016. S. 62-82

Albrecht UV, Jungmann S. Kapitel 3 - Gesundheits-Apps und politische Rahmenbedingungen. In: Albrecht UV [Hrsg.]: Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps CHARISMHA. Hannover: Medizinische Hochschule, 2016. S. 84-99

Albrecht UV, von Jan U. Kapitel 1 - Einführung und Begriffsbestimmungen. In: Albrecht UV [Hrsg.]: Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps CHARISMHA. Hannover: Medizinische Hochschule, 2016. S. 48-61

Albrecht UV, von Jan U. mHealth Apps and Their Risks - Taking Stock. In: Mantas J, Hasman A, Gallos P, Kolokathi A, Househ MS [Hrsg.]: Unifying the Applications and Foundations of Biomedical and Health Informatics. Amsterdam, Berlin, Washington: IOS Press, 2016. (Studies in health technology and informatics ; 226). S. 225-228

Albrecht UV, von Jan U, Pramann O, Fangerau H. Kapitel 7 - Gesundheits-Apps im Forschungskontext. In: Albrecht UV [Hrsg.]: Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps CHARISMHA. Hannover: Medizinische Hochschule, 2016. S. 160-175

Bröner M, Meister S, Breil B, Albrecht UV. Kapitel 15 - Orientierung für Hersteller von Gesundheits-Apps. In: Albrecht UV [Hrsg.]: Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps CHARISMHA. Hannover: Medizinische Hochschule, 2016. S. 320-340

Fangerau H, Griemert M, Albrecht UV. Kapitel 9 - Gesundheits-Apps und Ethik. In: Albrecht UV [Hrsg.]: Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps CHARISMHA. Hannover: Medizinische Hochschule, 2016. S. 194-201

Fernandez-Luque L, Vilmarrund V, Borycki E, Schulz S, Kuziemycki C, Marschollek M, Kulikowski CA. Social Media as Catalyst for Connected Health: Hype or Hope? Perspectives from IMIA Working Groups *Stud Health Technol Inform* 2016;225:602-604

Hartz T, von Jan U, Albrecht UV. Kapitel 14 - Orientierung für professionelle Anwender von Gesundheits-Apps. In: Albrecht UV [Hrsg.]: Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps CHARISMHA. Hannover: Medizinische Hochschule, 2016. S. 302-319

Hillebrand U, von Jan U, Albrecht UV. Concepts for Quality Assurance of Health Related Apps. In: Mantas J, Hasman A, Gallos P, Kolokathi A, Househ MS [Hrsg.]: Unifying the Applications and Foundations of Biomedical and Health Informatics. Amsterdam, Berlin, Washington: IOS Press, 2016. (Studies in health technology and informatics ; 226). S. 209-212

Höhn M, von Jan U, Framke T, Albrecht UV. Classification of Health Related Applications. In: Mantas J, Hasman A, Gallos P, Kolokathi A, Househ MS [Hrsg.]: Unifying the Applications and

Foundations of Biomedical and Health Informatics. Amsterdam, Berlin, Washington: IOS Press, 2016. (Studies in health technology and informatics ; 226). S. 139-142

Pramann O, Albrecht UV. Umgang mit Medizinprodukten in Krankenhaus und Arztpraxis nationale und internationale Rechtsgrundlagen. Düsseldorf: Deutsche Krankenhaus Verlagsgesellschaft mbH, 2016. 192 Seiten

Pustozarov E, von Jan U, Albrecht UV. Evaluation of mHealth Applications Quality Based on User Ratings . In: Mantas J, Hasman A, Gallos P, Kolokathi A, Househ MS [Hrsg.]: Unifying the Applications and Foundations of Biomedical and Health Informatics. Amsterdam, Berlin, Washington: IOS Press, 2016. (Studies in health technology and informatics ; 226). S. 237-240

Pustozarov E, von Jan U, Albrecht UV. Evaluation of mHealth Applications Security Based on Application Permissions . In: Mantas J, Hasman A, Gallos P, Kolokathi A, Househ MS [Hrsg.]: Unifying the Applications and Foundations of Biomedical and Health Informatics. Amsterdam, Berlin, Washington: IOS Press, 2016. (Studies in health technology and informatics ; 226). S. 241-244

von Jan U, Albrecht UV. Apps for Research and Research with Apps - Taking Inventory . In: Mantas J, Hasman A, Gallos P, Kolokathi A, Househ MS [Hrsg.]: Unifying the Applications and Foundations of Biomedical and Health Informatics. Amsterdam, Berlin, Washington: IOS Press, 2016. (Studies in health technology and informatics ; 226). S. 245-248

Herausgeberschaften

Albrecht UV [Hrsg.]: Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps (CHARISMHA). Hannover: Medizinische Hochschule, 2016.353 S.

Albrecht UV [Hrsg.]: Chances and Risks of Mobile Health Apps (CHARISMHA): Short Version. Hannover: Medizinische Hochschule, 2016. 41 S.

Abstracts

2016 wurden keine Abstracts publiziert.

Promotionen

Dölle, Michael (Dr. med.): Methoden zur Identifikation von Bewegungs- und Balancemustern aus Daten tragbarer Inertialsensoren in Langzeitstudien.

Auszeichnung

Pustozarov, Evgenii: Best Student Paper Award ICIMTH.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Marschollek, 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; 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 diversen Programmkomitees.

Albrecht, Urs-Vito (Dr. med. M.P.H.): 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; Mitglied des Vorstandsarbeitskreises „Digitale Medizin“ der Ärztekammer Niedersachsen; 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; Reviewer: PLOS one, BMJ Case Reports, BMC Medical Education, JMIR, Advances in Medical Education and Practice, European Journal of Biomedical Informatics.

Behrends, Marianne (Dr. rer. biol. hum): Leiterin der Arbeitsgruppe AAL und AGT der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V., Mitglied der Gesellschaft für Medizinische Ausbildung (GMA), Mitglied der Gesellschaft für Medien in der Wissenschaft (GMW), gewähltes Mitglied der Sektion IV der MHH, Mitglied der Promotionskommission Dr. rer. biol. hum. der MHH, Mitglied der Studienkommission Europäischer Masterstudiengang für Hebammenwissenschaft der MHH, Mitglied im Netzwerk Lehre der MHH, Gutachter der internationalen Konferenz HEC GMDS 2016.

Jähne-Raden, Nico (M.Sc.): Gutachter: HEC 2016, IAGG 2017, MIE 2017.

von Jan, Ute (Dr. rer. biol. hum.): Gutachter: Sensors.

Krückeberg, Jörn (Dr. rer. biol. hum.): Gutachter: HEC 2017.

Saalfeldt, Birgit (M.Sc.): Gutachter: HEC 2016, Methods of Information in Medicine.

Tute, Erik (M.Sc.): Gutachter: Methods of Information in Medicine, HEC 2016.

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 • 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. Am TWINCORE werden viele Projekte in enger Zusammenarbeit mit klinisch tätigen Ärzten der MHH durchgeführt. Solche Formate erlauben es insbesondere jungen Ärzten während ihrer Facharztausbildung ihre Forschung in einem forschungsorientierten Umfeld durchzuführen. Ein weiterer Aspekt ist die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit regulatorischen Fragen im Zusammenhang mit der Beantragung und Durchführung von klinischen Prüfungen. TWINCORE trägt dazu bei, dass neue Behandlungsoptionen zur Prophylaxe und Therapie von Infektionserkrankungen erarbeitet werden, und dass im Vorfeld der Erprobung neuer Ansätze im Menschen eine solide wissenschaftliche Basis zur Minimierung von Risiken erarbeitet wird. Weiterhin sollen Forschungsergebnisse zur Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren eingesetzt werden.

Im Fokus von Forschungsaktivitäten am TWINCORE stehen gastrointestinale Infektionen und Hepatitiden, Infektionen der Atemwege, und Infektionen bei immunsupprimierten Patienten. Ein wichtiger Schwerpunkt stellt die Analyse von Erreger-Wirt-Interaktionen dar. 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 S2 durchgeführt werden können. Des Weiteren existiert am TWINCORE 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 1. September 2016 fand das 8. TWINCORE-Symposium „Immunomodulation and evasion in infection“ statt. Am TWINCORE hat sich neben dem TWINCORE-Symposium ein vielfältiges Vortragsprogramm etabliert, in dem Transla-

tions- und Grundlagenforscher über ihre Ergebnisse referieren. Weiterhin werden regelmäßig Vorträge, die am HZI stattfinden, per Videokonferenz in den Vortragssaal des TWINCORE übertragen. Im August 2016 fand im Rahmen der „Lower Saxony International Summer Academy (LISA)“ zum sechsten 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 entwicklungs geschichtlich meist sehr weit zurückreichenden Koevolution von Erregern und ihrem Wirt haben sich komplexe Überlebensstrategien sowohl der Wirts- als auch der Erreger- Populationen herausgebildet. Auf zellulärer Ebene spielen dabei intrinsische Immunmechanismen eine Rolle. Am TWINCORE untersuchen wir den Einfluss solcher Mechanismen auf die Wirts- und Gewebespezifität von Krankheitserregern. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass zusätzlich zur Erkennung fremdartiger Eigenschaften das Wahrnehmen von „Gefahrensignalen“ durch Mustererkennungsrezeptoren (PRR) eine zentrale Rolle bei der Induktion schützender 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 Immunzellen 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, auch als Adjuvantien bezeichnet, 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 ist die Humanisierung von Mäusen ein vielversprechender 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.

Arbeitsgruppen am TWINCORE

TWINCORE ist im August 2008 feierlich eingeweiht worden. Seit 2009 sind alle wichtigen Leitungspositionen besetzt. Inzwischen konnten am TWINCORE fünf 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. Im Dezember 2016 wurde das Institut für Infektionsepidemiologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Gérard Krause am TWINCORE etabliert. Mit der Einbindung von Herrn Prof. Krause in das TWINCORE werden sich epidemiologische Fragestellungen und insbesondere Techniken im Bereich der Serologie besser entwickeln lassen. Weiterhin ist die von Prof. Dr. med. Michael Ott geleitete Forschungsgruppe „Cell and Gene Therapy“ am TWINCORE beheimatet. Diese Gruppe ist von Herrn Prof. Dr. med. Michael P. Manns, Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der MHH und Gründungsdirektor des Centre for Individualized Infection Medicine (CIIM), an das TWINCORE entsandt worden. Zu Beginn des Jahres 2013 ist PD Dr. med. Frank Pessler vom HZI an das TWINCORE entsandt worden, um am Institut für Experimentelle Infektionsforschung die Arbeitsgruppe „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 2016 arbeiteten insgesamt 159 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter am TWINCORE.

Im Folgenden sind die Berichte der fünf am TWINCORE arbeitenden W3 Professoren aufgeführt. Der Bericht der am TWINCORE arbeitenden Arbeitsgruppe Ott ist in den Bericht der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie integriert.

TWINCORE - Experimentelle Infektionsforschung

■ Leiter: Prof. Dr. Ulrich Kalinke

Tel.: 0511/220027-100 • E-Mail: twincore@twincore.de • www.twincore.de

■ Keywords: Typ I Interferon, anti-virale Immunantwort, Mausmodelle, primäre humane Immunzellen, Biomarker, therapeutische monoklonale Antikörper, Impfstoffe, Adjuvantien, 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- γ 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. Sühs, 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, welches im Jahre 2016 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 Bluts oder auf Immunzellen aus sekundären lymphatischen Organen, wie zum Beispiel 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

Zelluläre Sensorik zur immunologischen Erkennung des humanen Zytomegalievirus

Infektionen mit dem humanen Zytomegalievirus (HCMV) verlaufen meist symptomlos und resultieren in viraler Latenz. Das heißt, das Virus wird nach der Infektion nicht eliminiert, sondern persistiert lebenslang im Körper. Nach Reaktivierung des Virus z.B. durch Immunsuppression kann das Virus schwere lebensbedrohliche Infektionen verursachen. Insbesondere bei Transplantationen kommt es immer wieder zu solchen Erkrankungen. Trotzdem war es zu Beginn dieser Studie wenig verstanden, wie das DNA-kodierte HCMV von Zellen des angeborenen Immunsystems erkannt wird. Neuere Studien zeigten, dass bei verschiedenen viralen und bakteriellen Infektionen zyklische GMP/AMP-Synthase (cGAS) DNA im Zytosol bindet. Das regt sie zur Bildung des zyklischen di-Nukleotids cGAMP an, welches den Stimulator von Interferon Genen (STING) aktiviert. Um die Hypothese zu untersuchen, dass bei der HCMV-Erkennung durch humane myeloide Zellen die cGAS/STING-Achse eine Rolle spielt, isolierten wir plasmazytoide Dendritische Zellen und Monozyten direkt aus dem Blut gesunder Spender. Aus den Monozyten differenzierten wir in Gegenwart der Zytokine GM-CSF und IL-4 Dendritische Zellen (moDC), in Gegenwart von GM-CSF Makrophagen mit inflammatorischen Eigenschaften (GM-CSF MQ) und in Gegenwart von M-CSF Makrophagen mit anti-inflammatorischen Eigenschaften (M-CSF MQ). Interessanterweise zeigten pDC eine hohe cGAS-Expression, die durch IFN-alpha-Behandlung oder HCMV-Infektion noch weiter gesteigert wurde. Dagegen zeigten von Monozyten abgeleitete Zellen nur eine geringe cGAS-Expression, die ebenfalls durch IFN-alpha-Behandlung oder HCMV-Infektion induziert wurde. pDC exprimierten hohe STING-Level,

moDC sehr geringe, GM-CSF MQ sehr hohe und M-CSF MQ mittlere, die nicht durch IFN-alpha-Behandlung oder HCMV-Infektion deutlich verändert wurden. Nach HCMV-Stimulation zeigten pDC eine sehr hohe IFN-alpha-Produktion, während moDC und GM-CSF Makrophagen nur wenig und M-CSF MQ mittlere Mengen an IFN-alpha produzierten (Abb. 1). Zur Klärung der Frage, ob cGAS und STING bei der Erkennung von HCMV eine Rolle spielen, untersuchten wir mit HCMV stimulierte Zellen auf ihren Gehalt an cGAMP. Tatsächlich konnten wir in stimulierten pDC kein cGAMP detektieren, während sich in G-CSF MQ besonders viel cGAMP fand.

Um den Beleg zu führen, dass das virale DNA-Genom auch tatsächlich cGAS zur cGAMP-Bildung anregen kann, untersuchten wir ein zellfreies in vitro System in dem wir rekombinantes cGAS einsetzten. Tatsächlich fand sich nach Zugabe von ATP/GTP und einer Kontroll-DNA zu rekombinatem cGAS, cGAMP im Überstand. Diese Experimente zeigten, dass das System funktioniert! Wurde nun statt der Kontroll-DNA HCMV in den Ansatz gegeben, wurde etwas cGAMP gebildet. Durch Zugabe von auf 95°C erhitztem Virus konnte die Menge an gebildetem cGAMP deutlich erhöht werden. Schließlich isolierten wir DNA aus Viruspräparationen und gaben diese in den Testansatz. Tatsächlich fand sich eine konzentrationsabhängige cGAMP-Bildung. Diese Experimente belegten, dass das virale DNA-Genom von HCMV tatsächlich cGAS zur cGAMP-Bildung anregen kann.

In einem nächsten Schritt untersuchten wir die Makrophagenzelllinie THP-1 bei der mittels CRISPR/Cas9 entweder cGAS, STING oder IFI16 deletiert wurde. Bei IFI16 handelt es sich um ein Molekül, das erst kürzlich als ein möglicher Kandidat zur HCMV-Erkennung beschrieben wurde. Unsere Experimente zeigten eindeutig, dass in THP-1-Zellen durch Deletion von cGAS oder STING die HCMV vermittelte Induktion von Interferonantworten inhibiert wurde, während die IFI16-Deletion keinen Effekt hatte. Diese Experimente belegten, dass in Makrophagen die cGAS/STING-Achse tatsächlich eine kritische Bedeutung für die Interferoninduktion hat.

Im nächsten Schritt verminderten wir die cGAS-Expression in mDC, GM-CSF MQ und G-CSF MQ mittels eines siRNA-Ansatzes und tatsächlich wurde wieder die HCMV induzierte Interferonantwort massiv reduziert. Schließlich fanden wir, dass unter den von Monozyten abgelegten myeloiden Zellen die M-CSF MQ am meisten infiziert wurden, während pDC praktisch resistent für eine HCMV-Infektion waren. Dieser Befund bestätigte nochmals, dass in HCMV infizierten M-CSF MQ die Viruserkennung über die cGAS/STING-Achse vermittelt wird. Wie kann nun aber die massive Interferoninduktion in pDC erklärt werden? pDC zeigten doch die höchste cGAS- und eine hohe STING-Expression! Da wir in diesen Zellen nach HCMV-Stimulation kein cGAMP detektierten, kann die cGAS/STING-Achse als Mechanismus ausgeschlossen werden. Stattdessen konnte durch einen TLR9-Inhibitor die Interferon-Produktion reduziert werden.

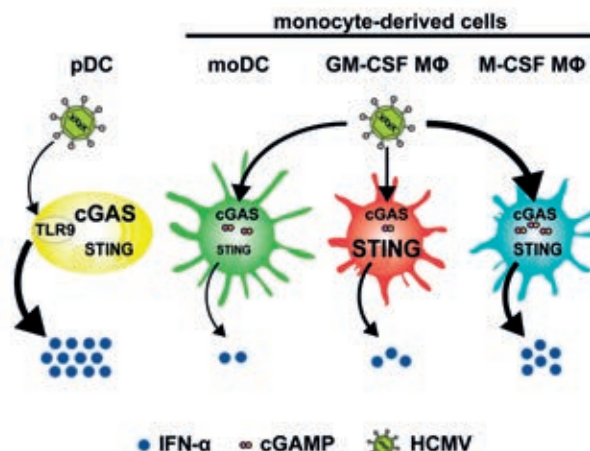


Abb. 1: HCMV induziert in humanen Zellen der angeborenen Immunität Interferonantworten auf unterschiedlichen Signalwegen. Obwohl pDC hohe Mengen an cGAS und STING exprimieren, erkennen diese HCMV über TLR9. Dagegen erkennen moDC und Makrophagen HCMV über die cGAS/STING Achse. Dafür ist es eine Voraussetzung, dass diese Zellen mit HCMV infiziert werden.

Obwohl pDC also hohe cGAS- und STING-Level exprimieren und auch über die Gabe von synthetischem cGAMP zur Interferon-Produktion angeregt werden können, was darauf hindeutet, dass die cGAS/STING-Achse in pDC ab dem Molekül STING sehr wohl funktionstüchtig ist, erkennen pDC HCMV über TLR9 (Abb. 1). Die hier beschriebenen Ergebnisse konnten wir im letzten Jahr publizieren (Paijo et al., 2016).

Es bleiben verschiedene Fragen offen: Warum exprimieren pDC eine funktionelle cGAS/STING-Achse, nutzen diese aber nicht zur Erkennung von HCMV? Gibt es in der menschlichen Population Varianten von cGAS, die unterschiedliche Funktionen zeigen? Sind solche Varianten mit einer erhöhten Sensitivität für schwere HCMV-Infektionen assoziiert? Wieso werden M-CSF MQ und andere myeloide Zelltypen nicht zu 100% infiziert? Wie wird die Balance zwischen anti-viralen und pro-viralen Effekten bei HCMV induzierten Interferonantworten hergestellt? Diese und weitere Fragen werden wir in Nachfolgeprojekten angehen.

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Institut für Virologie/MHH; Kaever, Volkhart (Prof. Dr.), Research Core Unit Metabolomics/MHH; Hornung, Veit (Prof. Dr.), Genzentrum und Abteilung für Biochemie/Ludwig-Maximilians-Universität München, München; Witte, Gregor (Dr.), Genzentrum und Abteilung für Biochemie/Ludwig-Maximilians-Universität München, München; Förderung: Helmholtz Gemeinschaft, Viral Strategies of Immune Evasion (VISTRIE)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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

Niedersachsen-Research Network on Neuroinfectiology (N-RENNT II)

■ 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

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 Bioban/MHH, Abel, Laurent (Prof. Dr.), INSERM/Universite Descartes, Paris; Vila, Jordi (Prof. Dr.) Universitat 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

Pathogen- und Wirtsbiomarker für Leptospira interrogans Infektion

■ Projektleitung: Pessler, Frank (PD Dr.), Siti Ramli, MBBS; Förderung: Ministry of Health of Malaysia

Originalpublikationen

Abou-El-Enein M, Schneider CK. Deciphering the EU clinical trials regulation. *Nat Biotechnol* 2016;34(3):231-233

Akmatov MK, Stumme M, Pessler F. Real-life practice of methotrexate toxicity monitoring in juvenile idiopathic arthritis in Germany, Switzerland and Austria: results of a cross-sectional assessment conducted in 2012. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(3):548-553

Andzinski L, Spanier J, Kasnitz N, Kröger A, Jin L, Brinkmann MM, Kalinke U, Weiss S, Jablonska J, Lienenklaus S. Growing tumors induce a local STING dependent Type I IFN response in dendritic cells. *Int J Cancer* 2016;139(6):1350-1357

Blank T, Detje CN, Spiess A, Hagemeyer N, Brendecke SM, Wolfart J, Staszewski O, Zöller T, Papageorgiou I, Schneider J, Paricio-Montesinos R, Eisel UL, Manahan-Vaughan D, Jansen S, Lienenklaus S, Lu B, Imai Y, Müller M, Goelz SE, Baker DP, Schwaninger M, Kann O, Heikenwalder M, Kalinke U, Prinz M. Brain Endothelial- and Epithelial-Specific Interferon Receptor Chain 1 Drives Virus-Induced Sickness Behavior and Cognitive Impairment. *Immunity* 2016;44(4):901-912

Castiglia V, Piersigilli A, Ebner F, Janos M, Goldmann O, Damböck U, Kröger A, Weiss S, Knapp S, Jamieson AM, Kirschning C, Kalinke U, Strobl B, Müller M, Stoiber D, Lienenklaus S, Kovarik P. Type I Interferon Signaling Prevents IL-1beta-Driven Lethal Systemic

Hyperinflammation during Invasive Bacterial Infection of Soft Tissue. *Cell Host Microbe* 2016;19(3):375-387

De Beuckelaer A, Pollard C, Van Lint S, Roose K, Van Hoecke L, Naessens T, Udhayakumar VK, Smet M, Sanders N, Lienenklaus S, Saelens X, Weiss S, Vanham G, Grooten J, De Koker S (2016) Type I Interferons Interfere with the Capacity of mRNA Lipoplex Vaccines to Elicit Cytolytic T Cell Responses. *Mol Ther* 24(11): 2012-2020.

de Araujo LS, Vaas LA, Ribeiro-Alves M, Geffers R, Mello FC, de Almeida AS, Moreira AD, Kritski AL, Lapa E Silva JR, Moraes MO, Pessler F, Saad MH. Transcriptomic Biomarkers for Tuberculosis: Evaluation of DOCK9, EPAA4, and NPC2 mRNA Expression in Peripheral Blood. *Front Microbiol* 2016;7:1586

Elsaman AM, Muhammad EM, Pessler F. Sonographic Findings in Gouty Arthritis: Diagnostic Value and Association with Disease Duration. *Ultrasound Med Biol* 2016;42(6):1330-1336

Frenz T, Grabski E, Buschjäger D, Vaas LA, Burgdorf N, Schmidt RE, Witte T, Kalinke U. CD4(+) T cells in patients with chronic inflammatory rheumatic disorders show distinct levels of exhaustion. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(2):586-589.e10

Grine L, Steeland S, Van Ryckeghem S, Ballegeer M, Lienenklaus S, Weiss S, Sanders NN, Vandenbroucke RE, Libert C. Topical imiquimod yields systemic effects due to unintended oral uptake. *Sci Rep* 2016;6:20134

Hendel N, Akmatov MK, Hamel J, Vogelberg C, Pessler F. Exhaled breath analysis in childhood rheumatic disorders-a longitudinal study. *J Breath Res* 2016;10(2):021001

Kochs G, Anzaghe M, Kronhart S, Wagner V, Gogesch P, Scheu S, Lienenklaus S, Waibler Z. In Vivo Conditions Enable IFNAR-Independent Type I Interferon Production by Peritoneal CD11b+ Cells upon Thogoto Virus Infection. *J Virol* 2016;90(20):9330-9337

Lambricht L, Vanvarenberg K, De Beuckelaer A, Van Hoecke L, Grooten J, Ucakar B, Lipnik P, Sanders NN, Lienenklaus S, Preat V, Vandermeulen G (2016) Coadministration of a Plasmid Encoding HIV-1 Gag Enhances the Efficacy of Cancer DNA Vaccines. *Mol Ther* 24(9): 1686-1696. (IF 6,938)

Lückoff A, Caramoy A, Scholz R, Prinz M, Kalinke U, Langmann T. Interferon-beta signaling in retinal mononuclear phagocytes attenuates pathological neovascularization. *EMBO Mol Med* 2016;8(6):670-678

Maier BB, Hladik A, Lakovits K, Korosec A, Martins R, Kral JB, Mesteri I, Strobl B, Müller M, Kalinke U, Merad M, Knapp S. Type I interferon promotes alveolar epithelial type II cell survival during pulmonary Streptococcus pneumoniae infection and sterile lung injury in mice. *Eur J Immunol* 2016;46(9):2175-2186

Nuhn L, Vanparijs N, De Beuckelaer A, Lybaert L, Verstraete G, Deswarte K, Lienenklaus S, Shukla NM, Salyer AC, Lambrecht BN, Grooten J, David SA, De Koker S, De Geest BG (2016) pH-degradable imidazoquinoline-ligated nanogels for lymph node-focused immune activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113(29): 8098-8103.

Puttur F, Francozo M, Solmaz G, Bueno C, Lindenberg M, Gohmert M, Swallow M, Tufa D, Jacobs R, Lienenklaus S, Kuhl AA, Borkner L, Cicin-Sain L, Holzmann B, Wagner H, Berod L, Sparwasser T (2016) Conventional Dendritic Cells Confer Protection against Mouse Cytomegalovirus Infection via TLR9 and MyD88 Signaling. *Cell Rep* 17(4): 1113-1127. (IF 7,87)

Peschke K, Achleitner M, Frenzel K, Gerbaulet A, Ada SR, Zeller N, Lienenklaus S, Lesche M, Poulet C, Naumann R, Dahl A, Ravens U, Gunther C, Muller W, Knobeloch KP, Prinz M, Roers A, Behrendt R (2016) Loss of Trex1 in Dendritic Cells Is Sufficient To Trigger Systemic Autoimmunity. *J Immunol* 197(6): 2157-2166.

Paijo J, Döring M, Spanier J, Grabski E, Nooruzzaman M, Schmidt T, Witte G, Messerle M, Hornung V, Kaever V, Kalinke U. cGAS Senses Human Cytomegalovirus and Induces Type I Interferon Responses in Human Monocyte-Derived Cells. *PLoS Pathog* 2016;12(4):e1005546

Pfaender S, Grabski E, Detje CN, Riebesehl N, Lienenklaus S, Steinmann E, Kalinke U, Pietschmann T. Hepatitis C Virus Stimulates Murine CD8alpha-Like Dendritic Cells to Produce Type I Interferon in a TRIF-Dependent Manner. *PLoS Pathog* 2016;12(7):e1005736

Schweitzer A, Pessler F, Akmatov MK. Impact of rotavirus vaccination on coverage and timing of pentavalent vaccination - Experience from 2 Latin American countries. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(5):1250-1256

Weißmüller S, Kronhart S, Kreuz D, Schnierle B, Kalinke U, Kirberg J, Hanschmann KM, Waibler Z. TGN1412 Induces Lymphopenia and Human Cytokine Release in a Humanized Mouse Model. *PLoS One* 2016;11(3):e0149093

Übersichtsarbeiten

Samir M, Pessler F. Small Non-coding RNAs Associated with Viral Infectious Diseases of Veterinary Importance: Potential Clinical Applications. *Front Vet Sci* 2016;3:22

Samir M, Vaas LA, Pessler F. MicroRNAs in the Host Response to Viral Infections of Veterinary Importance. *Front Vet Sci* 2016;3:86

Abstracts

2016 wurden 14 Abstracts publiziert.

Promotionen

Buschjäger, Daniela (Dr. rer. nat.): Phenotypic and functional characterization of T cells from patients with rheumatic diseases.

Graalman, Lukas (Dr. med.): Die zelluläre Basis der Virus-vermittelten Induktion von Typ I Interferonantworten.

Hirche, Christoph(PhD): Immunology Vet. Med. Impact of virus infections on long-term hematopoietic stem cells.

Nooruzzaman, Mohammed (PhD M.Sc.): Genetic variations in the interferon lambda locus alter the functionality of primary human plasmacytoid dendritic cells.

Paijo, Jennifer (Dr. rer. nat.): The molecular mechanism of human cytomegalovirus-induced type I interferon responses in human myeloid cells.

Samir Ahmed Mohamed, Mohamed (Dr. med. vet.): MicroRNAs as biomarkers in the host response to influenza A virus infection in humans and animals.

Master

Kinast, Volker (M.Sc.): Analysis of myeloid cell-mediated antiviral effects against human cytomegalovirus infection.

Klaue, Tanja (M.Sc.): Analysis of the role of hepatocytes in type I interferon signaling during Coxsackievirus B3 infection.

Stipendien

Ziegler, Annett (Dr.): Cytokines Meeting San Francisco/USA, gefördert durch Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI) und ICIS.

Spanier, Julia (Dr.): Cytokines Meeting San Francisco/USA, gefördert durch Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI) und ICIS.

Borst, Katharina: Cytokines Meeting San Francisco/USA, gefördert durch Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI) und ICIS.

Habib, Aamna: Promotionsstipendium in der AG Pessler gefördert durch Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD) und HEC Pakistan Overseas Scholarship.

Iqbal, Azeem: Promotionsstipendium in der AG Pessler gefördert durch Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD) und HEC Pakistan Overseas Scholarship.

Arshad, Haroon: Promotionsstipendium in der AG Pessler gefördert durch Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD) und HEC Pakistan Overseas Scholarship.

Ramli, Siti: AG Pessler, Ministry of Health Malaysia PhD Sponsorship (2015-18).

Wissenschaftspreise

Paijo, Jennifer (Dr.): MHH Promotionspreis für ihre Dissertation "The molecular mechanism of human cytomegalovirus-induced type I interferon responses in human myeloid cells".

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 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 Lenkungskomitees der Helmholtz Cross Programme Aktivität „Individualisierte Medizin (iMed)“. Editorielle Tätigkeiten: Mitglied des Editorial Board des Journal of Clinical Rheumatology; Faculty Member, f1000 Medicine (Pediatric Infectious Diseases); Ad hoc Gutachter für mehrere internationale Fachzeitschriften auf den Gebieten Infektiologie und Rheumatologie. Autor mehrerer Kapitel im Merck Manual of Diagnosis and Therapy.

TWINCORE - Experimentelle Virologie

■ Leiter: Prof. Dr. Thomas Pietschmann

Tel.: 0511/22002-7130 • E-Mail: thomas.pietschmann@twincore.de • www.twincore.de/institute/experimentelle-virologie/

■ Keywords: Hepatitis C, HCV, RSV, HEV, HIV-1, RNA-Viren

Forschungsprofil

Der Forschungsschwerpunkt des Instituts für Experimentelle Virologie am TWINCORE sind RNA-Viren. Wir untersuchen molekulare Mechanismen, die das Hepatitis C-Virus (HCV), das Hepatitis E-Virus (HEV), das humane Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) und das humane Immundefizienz-Virus (HIV) nutzen, um den Menschen zu infizieren. Dabei interessieren uns neben dem Zelleintritt und der Vermehrung der Viren auch deren Wechselwirkungen mit den Abwehrmechanismen der Zellen.

Die im Institut angesiedelte Helmholtz-Nachwuchsgruppe Angeborene Immunität und Virale Evasion unter der Leitung von Junior-Professorin Dr. Christine Goffinet erforscht, wie das angeborene Immunsystem auf Infektionen mit dem AIDS-Erreger HIV-1 reagiert. Kürzlich konnten Goffinet und ihr Team zeigen, wie verschiedene Zellen des Immunsystems Signalmoleküle austauschen, um gemeinsam gegen HIV zu kämpfen (s. Forschungshighlight). Die Fortführung dieser Arbeiten in den kommenden sechs Jahren ist gesichert: Goffinet ist am DFG-Schwerpunktprogramm „Innate Sensing and Restriction of Retroviruses“ beteiligt. Ihr Projekte mit dem Titel „Characterization of the effectiveness of the cGAS-mediated DNA sensing pathway in primary HIV-1-infected CD4+ T-cells“ wird zunächst für drei Jahre mit 200.000 € gefördert.

Das Hepatitis C-Virus steht auch weiterhin im Mittelpunkt der Forschungsaktivitäten des Instituts für Experimentelle Virologie. Einer der Rezeptoren, den das Virus für seinen Eintritt in Leberzellen nutzt, ist das Oberflächenprotein CD81. Nicht nur HCV verwendet diesen Rezeptor, um in die Zelle zu gelangen, sondern auch der Erreger von Malaria, der einzellige Parasit Plasmodium. Beide Pathogene unterscheiden sich ansonsten sehr stark hinsichtlich ihres molekularen Aufbaus sowie ihrer Vermehrung und auch die von ihnen ausgelösten Krankheiten ähneln sich nicht. Es wird davon ausgegangen, dass CD81 für die Aufnahme beider Erreger in die Zelle mit weiteren Proteinen interagiert. Einige der Interaktionspartner, mögliche Ziele für die Therapieentwicklung, konnten wir in der Vergangenheit identifizieren. In dem von der DFG geförderten Projekt „Charakterisierung von CD81-Rezeptorinteraktoren bei Leberzeleintritt von Hepatitis C-Virus und Plasmodium“ wird die Wissenschaftlerin Dr. Gisa Gerold, Postdoktorandin im Institut für Experimentelle Virologie, diese Interaktionspartner von CD81 genauer charakterisieren.

In weiteren Forschungsprojekten untersuchen wir außerdem, welche Rolle der Lipidmetabolismus in Leberzellen für die Produktion von HCV-Partikeln spielt und warum HCV einen so engen Wirtstropismus hat (ERC-Grant "VIRA-FRONT"). Ziel ist es einerseits zu verstehen, wie die Beladung von HCV mit Lipoproteinen zur Immunevasion beiträgt und eine chronisch persistierende Infektion ermöglicht und andererseits, neue Erkenntnisse für die Etablierung von HCV-Tiermodellen zu erarbeiten, um so die Entwicklung von HCV-Impfstoffen voranzubringen. Im Bereich RSV untersuchen wir zelluläre Faktoren, die die Infektion mit RSV begünstigen oder verhindern sowie die antivirale Wirkung von Naturstoffen, die unter anderem in Indonesien aus marinen Organismen isoliert wurden. Neben dieser Vernetzung mit nationalen und internationalen Partner sind wir auch weiterhin in translationalen Forschungsprojekten innerhalb der MHH wie beispielsweise dem SFB900 oder COALITION aktiv.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Virus-DNA-Erkennung in HIV-1-infizierten Immunzellen

Die Infektion mit HIV-1, dem Erreger der Immunschwäche AIDS, ist bis heute unheilbar. Dies liegt auch daran, dass das Virus Zellen des Immunsystems des Patienten befällt und dort unerkannt überdauert. Um dies zu schaffen, muss HIV zunächst Abwehrmechanismen der Zellen überwinden. Einen dieser Mechanismen, die Virus-DNA-Erkennung mit Hilfe des zellulären Signalproteins cGAS, haben wir genauer untersucht. Angeführt wurde das Projekt, an dem neben Forschern aus dem Institut für Experimentelle Virologie auch Mitarbeiter des TWINCORE-Instituts für Molekulare Bakteriologie sowie Kollegen aus Bonn und München beteiligt waren, von Junior-Professorin Dr. rer. nat. Christine Goffinet, die am TWINCORE die Nachwuchsgruppe Angeborene Immunität und Virale Evasion leitet.

HIV ist ein Retrovirus. Direkt nach der Infektion einer Wirtszelle wird sein Genom von RNA in DNA umgeschrieben. Die Erkennung fremder DNA außerhalb des Zellkerns ist ein wichtiger Mechanismus der angeborenen Immunität für die Abwehr eingedrungener Krankheitserreger. Die Signalkette der DNA-Erkennung beginnt mit dem zellulären Protein cGAS. Über mehrere Zwischenschritte wird schließlich die Freisetzung des Botenstoffs Interferon ausgelöst. Interferon wirkt in infizierten Zellen antiviral und lockt außerdem weitere Immunzellen an. HIV stört jedoch diese Abwehr in seinen hauptsächlichlichen Wirtszellen, den T-Zellen. Wie genau das Virus dies macht, ist nicht vollständig geklärt.

Im Labor zeigt sich in mit HIV infizierten T-Zellen, dass cGAS zwar die fremde DNA in der Zelle erkennt und auch noch den zweiten Schritt in der Signalkaskade auslöst. Nach der Produktion des Moleküls cGAMP kommt die Reaktion aber zum Erliegen. In gemeinsam mit infizierten T-Zellen kultivierten Fresszellen, den sogenannten Makrophagen, ist dies allerdings anders. Wir konnten zeigen, dass die Signalkette in den Fresszellen weiterläuft, weil das Signalmolekül cGAMP zwischen den Zellen übertragen wird.

Dafür verbinden sich die beiden Zelltypen vorübergehend. Die Fresszellen erkennen die infizierten T-Zellen dadurch, dass diese auf ihrer Zelloberfläche Bestandteile der HI-Viruspartikel tragen. Daraufhin fusionieren ihre Membranen und die T-Zellen können cGAMP an die Makrophagen weitergeben. Die nachfolgenden Schritte der Signalkaskade laufen in den Fresszellen ab, die dann Interferon absondern. Dieses übt dann eine antivirale Wirkung auf infizierte Zellen in der Umgebung aus.

Ob diese Art von Teamwork unter Immunzellen auch bei anderen Virusinfektionen auftritt, wollen wir als nächstes untersuchen. Durch eine Fortsetzung der Arbeiten erhoffen wir uns außerdem Erkenntnisse darüber, ob das Phänomen unter Umständen auch für therapeutische Zwecke genutzt werden kann.

■ Projektleitung: Goffinet, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Häußler, Susanne (Prof. Dr.), TWINCORE; Hornung, Veit (Prof. Dr.) Ludwig-Maximilians-Universität München; Barchet, Winfried (Prof. Dr.) Universitätsklinikum Bonn; Förderung: SFB 900

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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)

ERC Prämie Pietschmann

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kaderali, Lars (Prof. Dr.), Universitätsklinik Dresden; Förderung: Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren

German Indonesian Novel Anti-Infectives Cooperation (GINAICO): Charakterisierung der antiviralen Aktivität von natürlichen Substanzen aus biologischen, indonesischen Quellen

■ Projektleitung: Steinmann, Eike (Prof. Dr.); Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

DZIF, TTU Hepatitis, HCV-Vakzine

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Bartenschlager, Ralf (Prof. Dr.), Universität Heidelberg, Molekulare Virologie; Förderung: BMBF

Interaktion des Hepatitis C-Virus mit Lipoproteinen und deren Rolle für die Infektion und Viruspersistenz

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

Characterization of the secretory glycoprotein 90K/LGALS3BP as an antiviral restriction factor

■ Projektleitung: Goffinet, Christine (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Charakterisierung der Effektivität des cGAS-vermittelten DNA Sensing-Signalwegs in HIV-1-infizierten primären CD4+ T-Zellen

■ Projektleitung: Goffinet, Christine (Prof. Dr.); Förderung: DFG Schwerpunktprogramm 1923

Cellular survival mechanisms as therapeutic targets to eradicate HIV

■ Projektleitung: Goffinet, Christine (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Behrens, Georg (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH; Förderung: Gilead

HCV-Zelleintrittsproteom

■ Projektleitung: Gerold, Gisa (Dr.); Kooperationspartner: Meissner, Felix (Dr.), Max Planck Institut für Biochemie, Martinsried; Förderung: DFG

Originalpublikationen

Anggakusuma, Brown RJ, Banda DH, Todt D, Vieyres G, Steinmann E, Pietschmann T. Hepacivirus NS3/4A Proteases Interfere with MAVS Signaling in both Their Cognate Animal Hosts and Humans: Implications for Zoonotic Transmission. *J Virol* 2016;90(23):10670-10681

Behrendt P, Bremer B, Todt D, Brown RJ, Heim A, Manns MP, Steinmann E, Wedemeyer H. Hepatitis E Virus (HEV) ORF2 Antigen Levels Differentiate Between Acute and Chronic HEV Infection. *J Infect Dis* 2016;214(3):361-368

Behrendt P, Lüth S, Dammermann W, Drave S, Brown RJ, Todt D, Schnoor U, Steinmann E, Wedemeyer H, Pischke S, Iking-Konert C. Exacerbation of hepatitis E virus infection during anti-TNFalpha treatment. *Joint Bone Spine* 2016;DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.09.017

Drave SA, Debing Y, Walter S, Todt D, Engelmann M, Friesland M, Wedemeyer H, Neyts J, Behrendt P, Steinmann E. Extra-hepatic replication and infection of hepatitis E virus in neuronal-derived cells. *J Viral Hepat* 2016;23(7):512-521

Gather T, Walter S, Pfaender S, Todt D, Feige K, Steinmann E, Cavalleri JM. Acute and chronic infections with nonprimate hepacivirus in young horses. *Vet Res* 2016;47(1):97

Gather T, Walter S, Todt D, Pfaender S, Brown RJ, Postel A, Becher P, Moritz A, Hansmann F, Baumgaertner W, Feige K, Steinmann

E, Cavalleri JV. Vertical transmission of hepatitis C virus-like non-primate hepacivirus in horses. *J Gen Virol* 2016;97(10):2540-2551

Heidrich B, Steinmann E, Plumeier I, Kirschner J, Sollik L, Ziegert S, Engelmann M, Lehmann P, Manns MP, Pieper DH, Wedemeyer H. Frequent detection of HCV RNA and HCV core Ag in stool of patients with chronic hepatitis C. *J Clin Virol* 2016;80:1-7

Ionidis G, Hübscher J, Jack T, Becker B, Bischoff B, Todt D, Hodasa V, Brill FH, Steinmann E, Steinmann J. Development and virucidal activity of a novel alcohol-based hand disinfectant supplemented with urea and citric acid. *BMC Infect Dis* 2016;16:77

Klotz U, Schmidt D, Willinger B, Steinmann E, Buer J, Rath PM, Steinmann J. Echinocandin resistance and population structure of invasive *Candida glabrata* isolates from two university hospitals in Germany and Austria. *Mycoses* 2016;59(5):312-318

Krull M, Klare I, Ross B, Trenchel R, Beelen DW, Todt D, Steinmann E, Buer J, Rath PM, Steinmann J. Emergence of linezolid- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a department for hematologic stem cell transplantation. *Antimicrob Resist Infect Control* 2016;5:31

Pfaender S, Grabski E, Detje CN, Riebesehl N, Lienenklaus S, Steinmann E, Kalinke U, Pietschmann T. Hepatitis C Virus Stimulates Murine CD8alpha-Like Dendritic Cells to Produce Type I Interferon in a TRIF-Dependent Manner. *PLoS Pathog* 2016;12(7):e1005736

Pfaender S, Vielle NJ, Ebert N, Steinmann E, Alves MP, Thiel V. Inactivation of Zika virus in human breast milk by prolonged storage or pasteurization. *Virus Res* 2017;228:58-60

Postel A, Cavalleri JM, Pfaender S, Walter S, Steinmann E, Fischer N, Feige K, Haas L, Becher P. Frequent presence of hepacid and pegiviruses in commercial equine serum pools. *Vet Microbiol* 2016;182:8-14

Siddharta A, Pfaender S, Malassa A, Doerrbecker J, Anggakusuma, Engelmann M, Nugraha B, Steinmann J, Todt D, Vondran FW, Mateu-Gelabert P, Goffinet C, Steinmann E. Inactivation of HCV and HIV by microwave: a novel approach for prevention of virus transmission among people who inject drugs. *Sci Rep* 2016;6:36619

Todt D, François C, Anggakusuma, Behrendt P, Engelmann M, Knegendorf L, Vieyres G, Wedemeyer H, Hartmann R, Pietschmann T, Duverlie G, Steinmann E. Antiviral Activities of Different Interferon Types and Subtypes against Hepatitis E Virus Replication. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(4):2132-2139

Todt D, Gisa A, Radonic A, Nitsche A, Behrendt P, Suneetha PV, Pischke S, Bremer B, Brown RJ, Manns MP, Cornberg M, Bock CT, Steinmann E, Wedemeyer H. In vivo evidence for ribavirin-induced mutagenesis of the hepatitis E virus genome. *Gut* 2016;65(10):1733-1743

Vieyres G, Welsch K, Gerold G, Gentsch J, Kahl S, Vondran FW, Kaderali L, Pietschmann T. ABHD5/CGI-58, the Chanarin-Dorfman Syndrome Protein, Mobilises Lipid Stores for Hepatitis C Virus Production. *PLoS Pathog* 2016;12(4):e1005568

von Schaeuwen M, Dorner M, Hueging K, Foquet L, Gerges S, Hrebikova G, Heller B, Bitzegeio J, Doerrbecker J, Horwitz JA, Gerold G, Suerbaum S, Rice CM, Meuleman P, Pietschmann T, Ploss A. Expanding the Host Range of Hepatitis C Virus through Viral Adaptation. *MBio* 2016;7(6):10.1128/mBio.01915-10.1128/mBio.01916

Walter S, Bollenbach A, Doerrbecker J, Pfaender S, Brown RJ, Vieyres G, Scott C, Foster R, Kumar A, Zitzmann N, Griffin S, Penin F, Pietschmann T, Steinmann E. Ion Channel Function and Cross-Species Determinants in Viral Assembly of Nonprimate Hepacivirus p7. *J Virol* 2016;90(10):5075-5089

Walter S, Rasche A, Moreira-Soto A, Pfaender S, Bletska M, Corman VM, Aguilar-Setien A, García-Lacy F, Hans A, Todt D, Schuler G, Shnaiderman-Torban A, Steinman A, Roncoroni C, Veneziano V, Rusenova N, Sandev N, Rusenov A, Zapryanova D, García-Bocanegra I, Jores J, Carluccio A, Veronesi MC, Cavalleri JM, Drosten C, Lemey P, Steinmann E, Drexler JF. Differential Infection Patterns and Recent Evolutionary Origins of Equine Hepaciviruses in Donkeys. *J Virol* 2016;91(1):e01711-16

Xu S, Ducroux A, Ponnurangam A, Vieyres G, Franz S, Mücken M, Zillinger T, Malassa A, Ewald E, Hornung V, Barchet W, Häussler S, Pietschmann T, Goffinet C. cGAS-Mediated Innate Immunity Spreads Intercellularly through HIV-1 Env-Induced Membrane Fusion Sites. *Cell Host Microbe* 2016;20(4):443-457

Übersichtsarbeiten

Pfaender S, von Hahn T, Steinmann J, Ciesek S, Steinmann E. Prevention strategies for blood-borne viruses-in the Era of vaccines, direct acting antivirals and antiretroviral therapy. *Rev Med Virol* 2016;26(5):330-339

Pietschmann T. Clinically Approved Ion Channel Inhibitors Close Gates for Hepatitis C Virus and Open Doors for Drug Repurposing in Infectious Viral Diseases. *J Virol* 2017;91(2):DOI: 10.1128/JVI.01914-16

Todt D, Walter S, Brown RJ, Steinmann E. Mutagenic Effects of Ribavirin on Hepatitis E Virus-Viral Extinction versus Selection of Fitness-Enhancing Mutations. *Viruses* 2016;8(10):E283

Abstracts

2016 wurden 24 Abstracts publiziert.

Promotionen

Xu, Shuting (Dr. rer. nat.): Intercellular transfer of cGAS-dependent innate immunity in the context of HIV-1 Env glycoprotein-mediated cell-cell fusion.

Stipendien

Todt, Daniel: GFV Travel Grant for the 26th Annual Meeting of the Society for Virology.

Walter, Stephanie: GFV Travel Grant for the 26th Annual Meeting of the Society for Virology.

Vieyres, Gabrielle (Dr.): Boehringer Ingelheim Fonds Travel Grant; FASEB Travel Award; Glaxo SmithKline Travel Award.

Wissenschaftspreise

Pfänder, Stephanie (Dr.): Promotionspreis Deutsches Zentrum für Infektionsforschung und Deutsche Gesellschaft für Virologie; Förderpreis des HZI-Fördervereins; DZIF-Doktorandenpreis der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie.

Gerold, Gisa (Dr.) & Banse, Pia: GFV Poster Prize.

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; Elected member of the Helmholtz Think Tank, Helmholtz Association.

Steinmann, Eike (Prof. Dr.): Ständiges Mitglied in dem "Deutschen Fachausschuss Virusdesinfektion" der GFV/DVV; Ständiges Mitglied in dem „Deutschen Fachausschuss Virussicherheit bei Transfusion und Transplantation" der GfV/DVV.

TWINCORE

Goffinet, Christine (Prof. Dr.): Organisation und Koordination des GfV-Arbeitskreises „Immunbiologie viraler Infektionen“ 2017-2019, gemeinsam mit Dr. Michael Mühlebach, PEI; Editorial Board Member "Scientific Reports"; Gutachter für die DFG, Deutsche

Studienstiftung, Current Medicinal Chemistry, PLoS ONE, Journal of Infectious Diseases, Viral Immunology, Virology, Journal of Virology, Current HIV Research, Scientific Reports.

TWINCORE - Infektionsimmunologie

■ Leiter: Prof. Dr. Tim Sparwasser

Tel.: 0511-220027200 • E-Mail: sparwasser.office@mh-hannover.de • www.twincore.de/institute/infektionsimmunologie/

■ Keywords: Dendritische Zellen, Makrophagen, Th17 Zellen, regulatorische T Zellen, Infektion, Infektionsforschung, Impfung, Immunmetabolismus

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, 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 (DC). DC 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 DC zu einem wertvollen Ziel für die Entwicklung von optimierten Vakzinierungsstrategien gegen Pathogene, die neben der Aktivierung bestimmter DC-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. Hier suchen wir nach neuen Möglichkeiten, die Entwicklung von Th-Zellen gezielt zu manipulieren, um z.B. effektivere Vakzinierungen zu ermöglichen.

Studien, die im murinen Modellsystem auf Tregs und DC abzielen, besitzen allerdings Limitationen: Diese Zellen haben gemeinsam, dass sie einer detaillierten Untersuchung schlecht zugänglich sind. So existieren z.B. DC-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 DC und DC-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. 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 infektiösen Erregern und DC speziell im Darm. Hier untersuchen wir, wie Signale von DC aufgenommen und in entsprechende inflammatorische Th17 bzw. regulatorische T-Zell Antworten übersetzt werden.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Die Rolle von TLR9 und MyD88-abhängigen Signalwegen in dendritischen Zellen bei Infektionen mit dem murinen Cytomegalovirus

Ein Forschungsschwerpunkt am Institut für Infektionsimmunologie des Twincore besteht darin, die elementaren Signalwege von Immunzellen während bakterieller und viraler Infektionen zu erforschen. Zu den wichtigsten Zellen des angeborenen Immunsystems gehören dendritische Zellen (DCs). Zu den DCs gehören plasmazytoide DCs (pDCs), die durch ihre Fähigkeit, schnell große Mengen an Typ-I Interferonen sezernieren zu können, vor allem bei der Abwehr von viralen Infektionen eine Rolle spielen. Daneben spielen konventionelle DCs (cDCs) eine herausragende Rolle bei der Erkennung von Pathogenen und der Aktivierung der adaptiven T- und B-Zell Antwort. Beide Zelltypen exprimieren verschiedene Klassen von Molekülen wie z.B. Toll-like Rezeptoren (TLR) die für die Erkennung von mikrobiellen Musterstrukturen von potenziellen Pathogenen von essentieller Bedeutung sind. Ein Fokus unserer Forschung liegt dabei auch 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.

Das Cytomegalovirus (CMV) gehört zur Gruppe der Herpesviren und teilt deren zentrale Eigenschaften: eine erste Infektion mit dem Virus verläuft unauffällig und bleibt zumeist unbemerkt. Unter bestimmten Umständen kann es jedoch zur Reaktivierung der latenten Virusinfektion kommen, z.B. bei einer Schwächung des Immunsystems bei Infektionen mit dem HI Virus oder nach Transplantationen. So ist die Reaktivierung von CMV einer der häufigsten Gründe für das Absterben transplantierter Organe. Einen Impfstoff steht nicht zur Verfügung und antivirale Therapien haben sehr starke Nebenwirkungen. Zudem wehrt sich CMV sehr effektiv mit Resistenzen gegen diese Wirkstoffe, so dass viele Medikamente langfristig wirkungslos werden könnten und neue Behandlungswege gefunden werden müssen.

Entscheidend für die schnelle Abwehr einer CMV Infektion ist die Induktion einer starken Typ I Interferonantwort. Die Produktion von Interferon ist die erste Abwehrreaktion gegen die Viren und sie beeinflusst den weiteren Verlauf der Immunreaktion, wie z.B. die Aktivierung von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen). Obwohl in Vorarbeiten im Mausmodell bereits gezeigt werden konnte, dass TLR9 und die MyD88-vermittelte Signaltransduktion für die Erkennung und Abwehr der murinen CMV (MCMV)-Infektion eine wichtige Rolle spielen, war bislang unklar, welche Zellen für die initiale Aktivierung dieser Signalwege verantwortlich sind.

In unserem Labor haben wir neue genetische Mausmodelle entwickelt, die es z.B. erlauben MyD88 spezifisch in DCs zu exprimieren oder auch TLR9 spezifisch in DCs auszuschalten. Mit Hilfe dieser Mausmodelle konnten wir zeigen, dass die Aktivierung des TLR9/MyD88-vermittelte Signalwegs speziell in DCs essentiell für die Abwehr der MCMV Infektion ist (Abbildung 1). Hier zeigte es sich, dass DCs vor allem für die Aktivierung von NK-Zellen wichtig sind: wurde TLR9 in DCs ausgeschaltet, zeigten NK-Zellen eine stark verminderte Expression von Aktivierungsmarkern sowie eine stark verminderte Produktion von Gamma-Interferon.

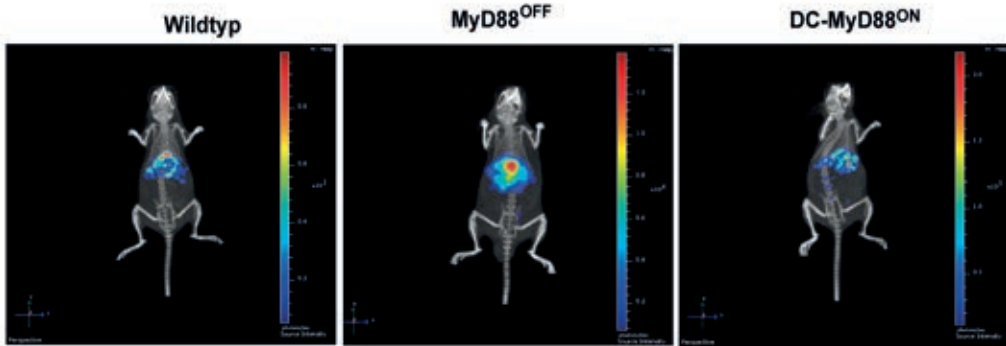


Abb. 1: Analyse der MCMV Infektion in Mäusen mittels Ganzkörper In vivo Imaging. Für diesen Versuch wurden Wildtypmäuse, MyD88-defiziente Mäuse (MyD88^{OFF}), sowie Mäuse, in denen MyD88 spezifisch in DCs angeschaltet wurde (DC-MyD88^{ON}) mit einem biolumineszenten Stamm des MCMV infiziert. Die Überlagerung des Biolumineszenz-Signals mit Computertomographie-Aufnahmen am In vivo Imaging System (IVIS-CT) zeigt ein starkes Biolumineszenz-Signal –und damit eine starke Virale Belastung- bei den MyD88-defizienten Mäusen, während unter den anderen Konditionen das Signal deutlich schwächer ist.

In einem weiteren Schritt haben wir die unterschiedlichen Rollen von cDCs und pDCs bei der Infektion mit MCMV untersucht. Interessanterweise stellte sich heraus, dass vor allem cDCs- und nicht wie angenommen pDCs- verantwortlich für die Abwehr von MCMV während der Frühphase der Infektion sind. Hier konnten wir zeigen, dass cDCs durch die Produktion von Zytokinen wie IL-12 und IL-15 NK-Zellen und ihre zytotoxische Funktion nach Infektion mit MCMV stimulieren. Unsere Experimente belegen damit, dass cDCs über die TLR9/MyD88-vermittelte Erkennung von MCMV eine unerwartet wichtige Rolle für die Koordination der frühen antiviralen Immunantwort spielen (Abbildung 2 fasst die wichtigsten Ergebnisse unserer Studie zusammen).

Diese Ergebnisse könnten die Basis für die Entwicklung neuer Strategien zur Verstärkung der körpereigenen Abwehrmechanismen gegen CMV sein, z.B. über die gezielte Stimulation von cDCs und der damit verbundenen Aktivierung von NK-Zellen.

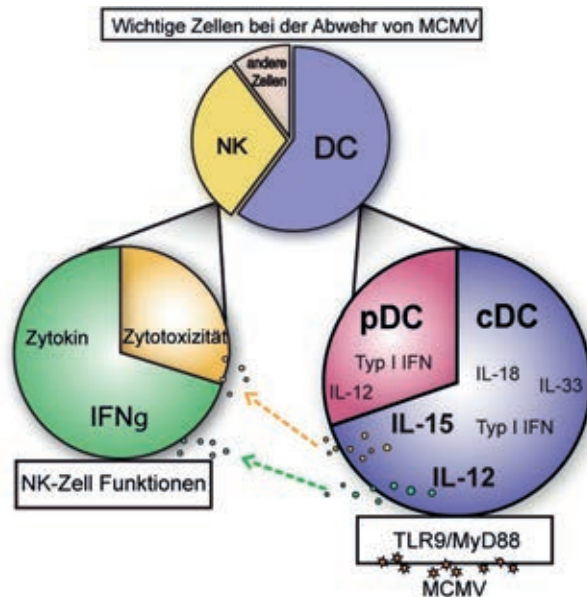


Abb. 2: Überblick über die wichtigsten Ergebnisse des Forschungsprojekts. Konventionelle DCs (cDC) koordinieren über die Ausschüttung von Zytokinen wie IL-12 und IL-15 wichtige Abwehrfunktionen von NK-Zellen bei der Infektion mit MCMV, wie z.B. ihre Zytotoxizität und die Produktion von IFN-gamma. Die Aktivierung von cDCs über TLR9/MyD88-vermittelte Signalwege spielt dabei eine herausragende Rolle bei der Abwehr von MCMV und der Aktivierung von NK-Zellen, vor allem in der frühen Phase der Infektion. Unsere Experimente zeigen, dass die Aktivierung von cDCs, selbst in Abwesenheit von plasmazytoiden DCs (pDC), einen ausreichenden Schutz vor der Infektion im MCMV vermitteln können.

Publikation:

Puttur F, Francozo M, Solmaz G, Bueno C, Lindenberg M, Gohmert M, Swallow M, Tufa D, Jacobs R, Lienenklaus S, Kühl A, Borkner L, Cicin-Sain L, Holzmann B, Wagner H, Berod L, Sparwasser T (2016) Conventional Dendritic Cells Confer Protection against Mouse Cytomegalovirus Infection via TLR9 and MyD88 Signaling. Cell Reports 17(4): 1113 - 1127

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: SFB 900, HiLF, MHH, Ellen-Schmidt

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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

Modulation des zellulären Fettsäuremetabolismus bei intestinalen Infektionen und Entzündungsreaktionen

■ Projektleitung: Lochner, Matthias (Dr.); Förderung: DFG

ENLIGHTEN Defining the role of metabolic pathways in helper T cells subsets

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hühn, Jochen (Prof. Dr.), / HZI Braunschweig; Förderung: Marie Skłodowska-Curie / EU

Innate Lymphoid Cells: Identification and functional characterization of epigenetic signature genes in innate lymphoid cell lineages

■ Projektleitung: Lochner, Matthias (Dr.); Kooperationspartner: Flöß, Stefan (Dr.) / HZI Braunschweig; Förderung: DFG

Epigenetische Marker zur Quantifizierung von inflammatorischen und regulatorischen T-Zellen in Autoimmunpatienten

■ Projektleitung: Lochner, Matthias (Dr.); Kooperationspartner: Hühn, Jochen (Prof. Dr.), / HZI; Förderung: DFG/KFO 250

A novel approach to tuberculosis vaccine development by heterogeneous vaccine strains and judicious use of biomarkers

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Berod, Luciana (Dr.); Kooperationspartner: Barkan, Daniel (Dr.), Hebrew University Rehovot, Israel; Förderung: Niedersächsisches Vorab

Epidemiology and systems biology of the bacterial pathogen (Clostridium difficile) TP C2: Functional analysis of the innate immune cell compartment during infection with C.difficile in mice

■ Projektleitung: Lochner, Matthias (Dr.); Kooperationspartner: Jahn, Dieter (Prof. Dr.) / TU Braunschweig; Förderung: Niedersächsisches Vorab

Selective targeting of Foxp3+ regulatory T cell function to improve anti-tumor immunity

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hühn, (Prof. Dr.) / HZI Braunschweig; Förderung: Wilhelm-Sander-Stiftung

COALITION Communities allied in infection TP5

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hühn, Jochen (Prof. Dr.) / HZI Braunschweig; Förderung: Nds. MWK

LISA Summer School 2016

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: DAAD

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 “ Projektbezogener Personenaustausch mit Brasilien

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Santana da Silva, (Prof. Dr.) / Ribeirao Preto Medical School; Förderung: DAAD/ CAPES

Originalpublikationen

Knuschke T, Rotan O, Bayer W, Sokolova V, Hansen W, Sparwasser T, Dittmer U, Epple M, Buer J, Westendorf AM. Combination of nanoparticle-based therapeutic vaccination and transient ablation of regulatory T cells enhances anti-viral immunity during chronic retroviral infection. *Retrovirology* 2016;13:24

Mykicky N, Herrmann AM, Schwab N, Deenen R, Sparwasser T, Limmer A, Wachsmuth L, Klotz L, Köhrer K, Faber C, Wiendl H, Luger TA, Meuth SG, Loser K. Melanocortin-1 receptor activation is neuroprotective in mouse models of neuroinflammatory disease. *Sci Transl Med* 2016;8(362):362ra146

Navarro S, Pickering DA, Ferreira IB, Jones L, Ryan S, Troy S, Leech A, Hotez PJ, Zhan B, Laha T, Prentice R, Sparwasser T, Croese J, Engwerda CR, Upham JW, Julia V, Giacomini PR, Loukas A. Hookworm recombinant protein promotes regulatory T cell responses that suppress experimental asthma. *Sci Transl Med* 2016;8(362):362ra143

Perdicchio M, Illarregui JM, Verstege MI, Cornelissen LA, Schetters ST, Engels S, Ambrosini M, Kalay H, Veninga H, den Haan JM, van Berkel LA, Samsom JN, Crocker PR, Sparwasser T, Berod L, Garcia-Vallejo JJ, van Kooyk Y, Unger WW. Sialic acid-modified antigens impose tolerance via inhibition of T-cell proliferation and de novo induction of regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(12):3329-3334

Puttur F, Francozo M, Solmaz G, Bueno C, Lindenberg M, Gohmert M, Swallow M, Tufa D, Jacobs R, Lienenklaus S, Kühl AA, Borkner L, Cicin-Sain L, Holzmann B, Wagner H, Berod L, Sparwasser T. Conventional Dendritic Cells Confer Protection against Mouse Cytomegalovirus Infection via TLR9 and MyD88 Signaling. *Cell Rep* 2016;17(4):1113-1127

Raha S, Raud B, Oberdörfer L, Castro CN, Schreder A, Freitag J, Longerich T, Lochner M, Sparwasser T, Berod L, Koenecke C, Prinz I. Disruption of de novo fatty acid synthesis via acetyl-CoA carboxylase 1 inhibition prevents acute graft-versus-host disease. *Eur J Immunol* 2016;46(9):2233-2238

Übersichtsarbeiten

Berod L, Sparwasser T. pDCs Take a Deep Breath to Fight Viruses. *Immunity* 2016;44(6):1246-1248

Buettner M, Lochner M. Development and Function of Secondary and Tertiary Lymphoid Organs in the Small Intestine and the Colon. *Front Immunol* 2016;7:342

Freitag J, Berod L, Kamradt T, Sparwasser T. Immunometabolism and autoimmunity. *Immunol Cell Biol* 2016;94(10):925-934

Abstracts

2016 wurden 19 Abstracts publiziert.

Promotionen

Dudek, Markus (Dr. rer. nat. M.Sc. Molecular and Cellular Biology): The role of cell type specific MyD88 signalling in host defence against pulmonary S. pneumoniae infection.

Friedrich, Christin (Dr. rer. nat.): Metabolic control and intestinal cell type-specific induction of TH17 cell development.

Solmaz, Gülhas (PhD): Infection Immunology M.Sc. Biology-Importance of TLR7 signalling in lymph-borne VSV replication and onset of CNS invasion.

Stipendien

Velasquez, Lis (Dr.): DAAD PostDoc Stipendium.

Bueno, Carlos (Dr.): EMBO Stipendium.

Sacramento, Lais: DAAD Kurzstipendium.

Bonato, Vania (Prof. Dr.): FAPESP Stipendium (Sabbatical).

Passos, Vania: Doktorandin, Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT).

Wissenschaftspreise

Berod, Luciana (Dr.): Jürgen-Wehland-Preis.

Auszeichnungen

Dudek, Markus: HZI Paper of the month.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Sparwasser, Tim (Prof. Dr.): Wissenschaftlicher Beirat GRK1660, Universität Erlangen; Beirat DGfI; MHH International Council; Mitglied COALITION, CIIM; DGfI Jury Fritz- und Ursula Melcher

Preisverleihung; Projektkoordinator der internationalen niedersächsischen Sommerakademie in Immunologie "LISA" (DAAD); Projektkoordinator binationales Programm zur Förderung deutsch-argentinischer Hochschulen "AMIBA" (DAHZ) - 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, HCERES (High Council for the Evaluation of Research and Higher Education) France Israel Science Foundation, HRB (Health Research Board) Ireland, JSPS (Japan Society for the Promotion of Science), National Science Centre Poland, SNSF (Swiss National Science Foundation), SPP (Forschungskommission Medizin Universität Lübeck), Stiftung Rheinland-Pfalz für Innovation, Studienstiftung des deutschen Volkes, The Wellcome Trust, Telethon (Italien), Universität Magdeburg, Universitätsmedizin Mainz, Westfälische

Wilhelm Universität Münster Gutachtertätigkeit: Archives of Microbiology, BioTechniques, Blood, Cell Reports, Journale: Clinical Cancer Research, European Journal of Immunology, Experimental Dermatology, Expert Review of Vaccines, FASEB Journal, FEMS Immunology & Medical Microbiology, Frontiers in Immunological Tolerance (Editorial Board), Future Medicine, Future Microbiology, Gastroenterology, Gene Therapy, Genesis, Human Immunology, Immunobiology, Immunology, Immunology Letters, Int. Archives of Allergy and Immunology, J. Allergy Clin. Immunol., J. Clin. Invest., J. Exp. Medicine, J. Immunology, J. Immunology & Cell Biology, J. of Investigative Dermatology, J. of Neuroinflammation, Life Sciences, Mucosal Immunology, Molecular Oncology, Nature Communications, 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/
institute/molekulare-bakteriologie/

- Keywords: Pseudomonas aeruginosa; biofilms; regulation; susceptibility; 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 intensiver antibiotischer Therapie.

Wir fokussieren unsere Arbeiten auf die Untersuchung von bakteriellen Faktoren, die strukturellen und regulatorischen Einfluss auf die Biofilmbildung nehmen und widmen uns der Bedeutung von inter- und intra-bakterieller Signaltransduktion bei der Pathogenese chronischer Infektionen. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Identifizierung von adaptiven Mutationen.

Diese entstehen im Rahmen der Anpassung an den Wirt und führen zur Generierung von genetischer Diversität und Selektion von Antibiotika-resistenten Bakterien und von besonders gut adaptierten *P. aeruginosa* Phänotypen. Erkenntnisse aus unseren Studien sollen als Grundlage für die Entwicklung von alternativen Therapie-Strategien dienen, die auch gegenüber Antibiotika-resistenten und chronischen Biofilm-Infektionen wirksam sind.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Gezielte Diagnostik von antimikrobieller Resistenz unter Biofilm-Wachstumsbedingungen und individualisierte antimikrobielle Therapie

Bakterien, die in Biofilmstrukturen organisiert sind, weisen eine erhöhte Toleranz gegenüber einer großen Bandbreite von verschiedenen antimikrobiellen Substanzen auf. Man könnte daher argumentieren, dass Bakterien in der medizinisch-mikrobiologischen Diagnostik einer Resistenztestung unter Biofilm-Wachstumsbedingungen unterzogen werden sollten, sofern sie aus einem chronisch infizierten Infektionsherd isoliert wurden.

In den letzten Jahren sind verschiedene Testsysteme entwickelt worden, die Biofilm-assoziierte Resistenzprofile *in vitro* bestimmen. Es ist allerdings unklar, inwieweit solche *in vitro* Testungen die Resistenz Situation *in vivo* wieder spiegeln, und inwiefern die Bestimmung eines Resistenzprofils unter Biofilm-Wachstumsbedingungen eine Rolle bei der Auswahl eines geeigneten Antibiotikums in der Klinik spielen sollte.

Um diese Fragestellung zu adressieren, haben wir unser etabliertes optisches System zur Beschreibung von Biofilmstrukturen optimiert. Durch den Einsatz von konfokaler Mikroskopie in Kombination mit einer Lebend-Tot-Färbung können wir die Antibiotika-induzierte Reduktion der lebenden Bakterien innerhalb von Biofilmstrukturen erfassen, und damit sehr zuverlässig Biofilm-assoziierte Resistenzprofile aufnehmen. Wir haben diese Methode genutzt, um eine sehr große Anzahl von klinischen *Pseudomonas aeruginosa* Stämmen (>130) von insgesamt 15 Mukoviszidose Patienten in Biofilmen wachsen zu lassen und deren Empfindlichkeit gegenüber drei verschiedenen Antibiotika unter diesen Wachstumsbedingungen zu bestimmen.

Die Biofilm-Phänotypen der verschiedenen *P. aeruginosa* Isolate waren insgesamt sehr unterschiedlich (hohe Inter-Patienten Variabilität). Zusätzlich konnten von einigen Patienten mehrere Stämme aus einer Sputum Probe isoliert werden, die ebenfalls sehr unterschiedliche Biofilm Phänotypen produzierten (Intra-Patienten Variabilität). Trotzdem gab es Biofilm Phänotypen, die sich immer wieder in sehr unterschiedlichen Isolaten ausprägten. Diese phänotypischen Gruppen traten dabei unabhängig von dem phylogenetischen Hintergrund der Isolate auf.

Unsere Ergebnisse zeigten außerdem, dass Bakterien, die innerhalb von Biofilmstrukturen wachsen, im Vergleich zu Bakterien, die frei schwimmend wachsen, eine deutlich erhöhte Toleranz gegenüber den drei getesteten Antibiotika aufweisen. Darüber hinaus gab es allerdings ein Isolat- und Antibiotika-spezifisches Biofilm-Resistenzprofil, das unabhängig von den strukturellen Eigenschaften der Biofilme auftrat. Es gab außerdem keine Korrelation zwischen dem Auftreten von bestimmten Kolonie-Morphologien und der Resistenz unter Biofilm Wachstumsbedingungen und die Biofilm-assoziierte Resistenz korrelierte nicht mit der Zugehörigkeit der Isolate zu einer bestimmten klonalen Linie.

Die Ausbildung eines individuellen Biofilm-Resistenzprofils scheint vielmehr von Umweltfaktoren beeinflusst

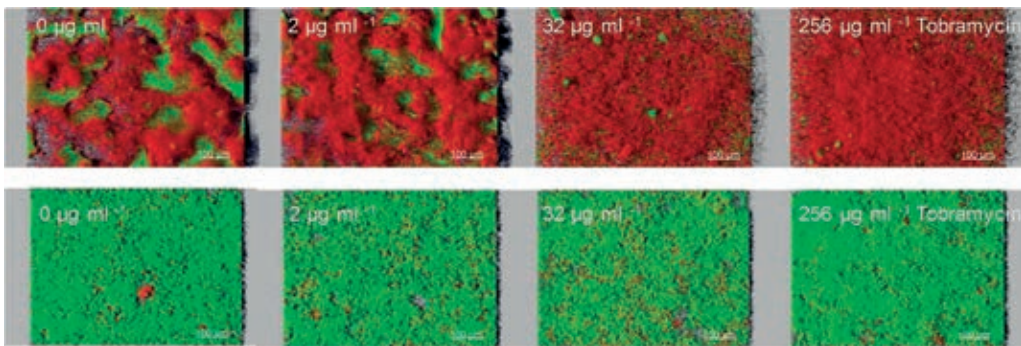


Abb. 1: Konfokale Mikroskopie von Biofilmen zweier klinischer Isolate. Die Bakterien sind mit einem Lebend-Tot-Farbstoff angefärbt. Dieser färbt lebende Bakterien grün und tote Bakterien rot. Obwohl beide klinische Isolate eine identische Empfindlichkeit gegenüber dem Antibiotikum Tobramycin unter frei schwimmenden Wachstumsbedingungen haben, sind die Biofilm-assoziierten Bakterien des zweiten Isolates wesentlich resistenter.

zu werden. Wir konnten zeigen, dass verschiedene klinische Stämme, die von einem Mukoviszidose Patienten über einen längeren Zeitraum isoliert wurden, ähnliche Biofilmstrukturen und ähnliche Resistenzprofile ausbilden. Unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass Patienten-spezifische Mikro-Umweltbedingungen den Biofilm Phänotyp modulieren, und dass sich diese Umweltbedingungen wiederholt während chronischer Infektionen ausbilden.

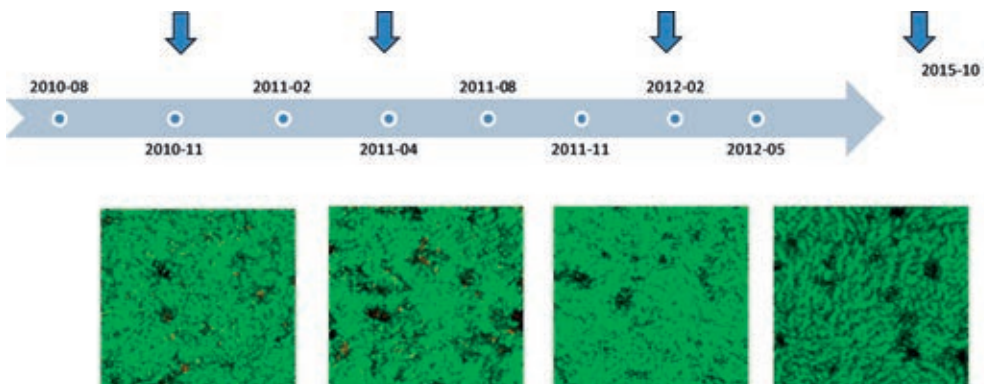


Abb. 2: Biofilm Phänotypen von klinischen Isolaten, die von einem Mukoviszidose Patienten isoliert wurden. Obwohl zwischen dem ersten und letzten Zeitpunkt der Isolierung mehr als 5 Jahre liegen, ändert sich nur wenig an dem Biofilm Phänotyp. Das Resistenzprofil bleibt ebenfalls erhalten.

Zusammengenommen sprechen unsere Ergebnisse dafür, dass eine Testung der Biofilm-assoziierten Antibiotikaresistenz sehr Isolat-spezifische Profile ergibt, die eine unzureichende Korrelation zu den in der medizinisch mikrobiologischen Diagnostik erhobenen MHK-Werten aufweisen. Entsprechend ist es vorstellbar, dass Patienten, die an chronischen bakteriellen Infektionen leiden, von einer individualisierten Diagnostik profitieren. Eine Testung der Biofilm-assoziierten Antibiotikaresistenz könnte zu einer rationaleren Empfehlung für eine antimikrobielle Therapie führen und damit die Effektivität einer eingeleiteten Therapie bei chronisch persistierenden Infektionen deutlich steigern. In der Zukunft werden prospektive klinische Studien zeigen müssen, ob tatsächlich die Bestimmung der Biofilm-assoziierten Resistenzprofile durch die Einleitung einer zielgerichteten antimikrobiellen Therapie zu einer verbesserten klinischen Versorgung von chronisch infizierten Patienten führt.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH; Sauer-Heilborn, Annette (Dr.), Mukoviszidose Ambulanz, Pneumologie, MHH; Förderung: Mukoviszidose e.V.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Rapid Antimicrobial susceptibility testing and Phylogenetic Identification

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof.); Förderung: EU, ERC Proof of concept

C-di-GMP Signaling in *Pseudomonas aeruginosa*.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof.); Kooperationspartner: Projektpartner innerhalb des SFB 900; Förderung: DFG, Teilprojekt im SFB 900

Modul Personalisierung

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof.); Kooperationspartner: Projektpartner innerhalb des Biofabrication for NIFE; Förderung: Biofabrication for NIFE

Gene regulation in *Pseudomonas aeruginosa* via c-di-GMP-dependent alterations in mRNA stability

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof.); Kooperationspartner: Projektpartner innerhalb des SPP 1879; Förderung: DFG, Teilprojekt im SPP 1879

VacoMe - Entwicklung von Impfstoffen gegen respiratorische und systemische Infektionen bei Mensch und Schwein

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof.); Kooperationspartner: Projektpartner innerhalb des BMBF Infect control; Förderung: Bund, BMBF Infect control

Originalpublikationen

Binder SC, Eckweiler D, Schulz S, Bielecka A, Nicolai T, Franke R, Häußler S, Meyer-Hermann M. Functional modules of sigma factor regulons guarantee adaptability and evolvability. *Sci Rep* 2016;6:22212

Felgner S, Frahm M, Kocijancic D, Rohde M, Eckweiler D, Bielecka A, Bueno E, Cava F, Abraham WR, Curtiss R 3rd, Häußler S, Erhardt M, Weiss S. *aroA*-Deficient *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Is More Than a Metabolically Attenuated Mutant. *MBio* 2016;7(5):DOI: 10.1128/mBio.01220-16

Ghanbari A, Dehghany J, Schweps T, Müsken M, Häußler S, Meyer-Hermann M. Inoculation density and nutrient level determine the formation of mushroom-shaped structures in *Pseudomonas*

aeruginosa biofilms. *Sci Rep* 2016;6:32097

Hornischer K, Häußler S. Diagnostics and Resistance Profiling of Bacterial Pathogens. *Curr Top Microbiol Immunol* 2016;398:89-102

Khaledi A, Schniederjans M, Pohl S, Rainer R, Bodenhofer U, Xia B, Klawonn F, Bruchmann S, Preusse M, Eckweiler D, Dötsch A, Häußler S. Transcriptome Profiling of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(8):4722-4733

Krueger J, Pohl S, Preusse M, Kordes A, Rugen N, Schniederjans M, Pich A, Häußler S. Unravelling post-transcriptional PrmC-dependent regulatory mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ Microbiol* 2016;18(10):3583-3592

Pusic P, Tata M, Wolfinger MT, Sonnleitner E, Häussler S, Bläsi U. Cross-regulation by CrcZ RNA controls anoxic biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci Rep* 2016;6:39621

Sommer R, Wagner S, Varrot A, Nycholat CM, Khaledi A, Häussler S, Paulson JC, Imberty A, Titz A. The virulence factor LecB varies in clinical isolates: consequences for ligand binding and drug discovery. *Chem Sci* 2016;7(8):4990-5001

Tata M, Wolfinger MT, Amman F, Roschanski N, Dötsch A, Sonnleitner E, Häussler S, Blasi U. RNASeq Based Transcriptional Profiling of *Pseudomonas aeruginosa* PA14 after Short- and Long-Term Anoxic Cultivation in Synthetic Cystic Fibrosis Sputum Medium. *PLoS One* 2016;11(1):e0147811

Xu S, Ducroux A, Ponnurangam A, Vиейres G, Franz S, Müsken M, Zillinger T, Malassa A, Ewald E, Hornung V, Barchet W, Häussler S, Pietschmann T, Goffinet C. cGAS-Mediated Innate Immunity Spreads Intercellularly through HIV-1 Env-Induced Membrane Fusion Sites. *Cell Host Microbe* 2016;20(4):443-457

Übersichtsarbeiten

Lorenz A, Pawar V, Häussler S, Weiss S. Insights into host-pathogen interactions from state-of-the-art animal models of respiratory *Pseudomonas aeruginosa* infections. *FEBS Lett* 2016;590(21):3941-3959

Abstracts

2016 wurden 11 Abstracts publiziert.

Dissertationen

Pohl, Sarah (Dr. rer. nat.): Transcriptional profiling of clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates.

Master

Bauer, Antje (M.Sc.): Untersuchung von Biofilmmatrix-assoziierten Resistenzmechanismen klinischer *Pseudomonas aeruginosa* Isolate.

Seupt, Alexander (M.Sc.): The impact of multidrug resistance on the fitness of *Pseudomonas aeruginosa* under different environmental conditions.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Häußler, Susanne (Prof.): Gutachtertätigkeiten für internationale Fachzeitschriften; Vorstandsmitglied im ZIB - Zentrum für Infektionsbiologie; Vorstandsmitglied im SFB900; Mitglied im wissenschaftlichen Beirat des NIFE; Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer.

Patente

Häußler, Susanne (Prof.); Müsken, Mathias (Dr.): Rapid 96-well plate; Patenterteilung in Europa, Nr. 2459739

HZI - Abteilung für Infektionsepidemiologie

Gemeinsame Berufungen mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

■ Leiter: Prof. Dr. Gérard Krause

Tel.: 0531/6181-3100 /3101 • E-Mail: krause.gerard@mh-hannover.de • www.helmholtz-hzi.de/en/research/research_topics/bacterial_and_viral_pathogens/epidemiology/

- Keywords: Nationale Kohorte, Epidemiologie, Bakterien, Viren, Infektionskrankheiten, Impfung, Hygiene, nosokomiale Infektion, Vakzinologie, Modellierung, Antibiotikaresistenz, mHealth, eHealth

Forschungsprofil

Die Abteilung für Epidemiologie des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) widmet sich der Erforschung der folgenden Herausforderungen im Bereich der Infektionskrankheiten: 1) der Übertragbarkeit zwischen Menschen und der daraus resultierenden Dynamik in der Epidemiologie von Infektionskrankheiten; 2) unbemerkten Infektionen oder Besiedlungen durch Bakterien und Viren, die trotzdem Einfluss auf die Gesundheit haben bzw. eine Ausbreitungsquelle darstellen können; 3) den Zusammenhängen von Infektionen/Besiedlungen und nicht-übertragbaren Krankheiten wie metabolischen, kardiovaskulären, neurodegenerativen oder onkologischen Erkrankungen; 4) epidemiologischen Aspekten von Antibiotikaresistenz und Hygiene. Methodische Schwerpunkte sind kurz- und langfristige prospektive Kohortenstudien, Querschnittstudien in der Allgemeinbevölkerung z.B. serologische Surveys, sowie systematische Reviews und Metaanalysen. Außerdem beschäftigt sich die Abteilung mit der Anwendbarkeit von eHealth im epidemiologischen Kontext, der Evaluierung oder (Weiter)Entwicklung von Instrumenten zur Selbstentnahme von Bioproben und Entwicklung von diagnostischen Methoden für den Einsatz in großen epidemiologischen Studien.

In der Abteilung für 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.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

NAKO Gesundheitsstudie

Ein Schwerpunkt unserer Forschungstätigkeit ist die Nationale Kohorte (NAKO Gesundheitsstudie), 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 wiederholt untersucht.

Inzwischen hat das Studienzentrum (Leitung: Kemmling, Yvonne (Dr. med.)) der NAKO Gesundheitsstudie in Hannover über 5000 Probanden untersucht. Insgesamt sollen in Hannover bis 2018/2019 zehntausend Menschen im Alter von 20-69 Jahren medizinisch untersucht und nach ihren Lebensgewohnheiten befragt werden. Darüber hinaus sollen umfassende Bioproben von ihnen entnommen werden. Nach ca. vier Jahren werden alle Teilnehmer/innen erneut zu einer zweiten Untersuchung und 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 infektionsepi-

miologische Forschungsprojekte im Rahmen sogenannter Level 3-Projekte der NAKO Gesundheitsstudie.

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr. med.) für den Studienstandort Hannover; Förderung: BMBF, Helmholtz-Gemeinschaft, beteiligte Länder, Mitgliedsinstitutionen

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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: Förderung: DZIF, BMBF, GIZ, 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 vaccinology of hepatitis viruses

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.), Ott, Jödis (Dr.); Kooperationspartner: ECDC, DZIF, WHO, Universitätsklinikum Heidelberg; Förderung: interne Mittel, ECDC, DZIF

Blood sampling methods and their use and implication for epidemiologic, diagnostic and clinical research, including field study on self-sampling

■ Projektleitung: Ott, Jödis (Dr.), Castell, Stefanie(Dr.); Kooperationspartner: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF); Förderung: DZIF

Determinanten von Impfung bei älteren Menschen

■ Projektleitung: 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 (NAKO Gesundheitsstudie); 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

Qualität eines Surveys zum Thema Impfberatung unter HausÄrzten/innen und Medizinischen Fachangestellten in Deutschland

■ Projektleitung: Castell, Stefanie (Dr.); Kooperationspartner: Hochschule Hannover; Förderung: Interne Mittel

PADFEX-TB: Detection of Mycobacterium tuberculosis (MTB) from filtered expirate

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.), Castell, Stefanie (Dr.); Kooperationspartner: Forschungszentrum Borstel (DZIF); Förderung: DZIF; interne Mittel

Kompetenzeinheit Impfdaten

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.), Anja Schultze (Dr.), Castell, Stefanie (Dr.); Kooperationspartner: NAKO Gesundheitsstudie; Förderung: Interne Mittel

Multiplex serology for vaccine-preventable infections

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.), Kerrinnes, Tobias, 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: 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.); Kooperationspartner: 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: DZIF

Entwicklung eines Diagnosemodells zur Unterscheidung von pädiatrischer Sepsis und pädiatrischem SIRS

■ Projektleitung: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sasse, Michael (Dr.), MHH; Förderung: DZIF

Predictive value of immune biomarkers pre-transplantation for later graft rejection in paediatric liver transplant patients - an analysis within the ChILSFree 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 München; Förderung: AOK Bayern

STATIMMUN: Development of statistical methods for immunomonitoring

■ Projektleitung: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Klawonn, Frank (Prof. Dr.), HZI; Falk, Christine (Prof. Dr.), MHH, Giese, T (PD), Uni Heidelberg, Neuenhahn, Michael (Dr.), TUM; Förderung: DZIF

EMerGE-Net: Effectiveness of infection control strategies against intra- and inter-hospital transmission of Multidrug-resistant Enterobacteriaceae - insights from a multi-level mathematical Network model

■ Projektleitung: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Häußler, Susanne (Prof. Dr.), MHH, Leibovici, Leonard (Prof. Dr.), Israel; Rodriguez Bano, Jesús (Prof. Dr.), Spain, Kretzschmar, Mirjam (Prof. Dr.), The Netherlands, Piotrowska, Monika (Dr.), Poland, Gastmeier, Petra (Prof. Dr.), HU Berlin, MHH; Förderung: JPIAMR (EU)

RESCUE: The RSV Consortium in Europe

■ Projektleitung: Nair, Harish (Prof. Dr.) Edinburgh; Kooperationspartner: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.) (among 41 associated partners); Förderung: IMI (EU)

Originalpublikationen

Boehne M, Sasse M, Karch A, Dziuba F, Horke A, Kaussen T, Mikolajczyk R, Beerbaum P, Jack T. Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: Incidence, risk factors, and clinical outcome *J Card Surg* 2017;32(2):116-125

Conzen C, Conzen M, Rübsamen N, Mikolajczyk R. Predictors of the patient-centered outcomes of surgical carpal tunnel release - a prospective cohort study *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:190

Cuny C, Arnold P, Hermes J, Eckmanns T, Mehradj J, Schoenfelder S, Ziebuhr W, Zhao Q, Wang Y, Fessler AT, Krause G, Schwarz S, Witte W. Occurrence of cfr-mediated multiresistance in staphylococci from veal calves and pigs, from humans at the corresponding farms, and from veterinarians and their family members *Vet Microbiol* 2017;200:88-94

Dempsey RC, McAlaney J, Helmer SM, Pischke CR, Akvardar Y, Bewick BM, Fawcner HJ, Guillen-Grima F, Stock C, Vriesacker B, Van Hal G, Salonna F, Kalina O, Orosova O, Mikolajczyk RT. Normative Perceptions of Cannabis Use Among European University Students: Associations of Perceived Peer Use and Peer Attitudes With Personal Use and Attitudes *J Stud Alcohol Drugs* 2016;77(5):740-748

GBD 2015 Child Mortality Collaborators. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1725-1774

GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1603-1658

GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1545-1602

GBD 2015 HIV Collaborators, Wang H, Wolock TM, Carter A, Nguyen G, Kyu HH, Gakidou E, Hay SI, Mills EJ, Trickey A, Msemburi W, Coates MM, Mooney MD, Fraser MS, Sligar A, Salomon J, Larson HJ, Friedman J, Abajobir AA, Abate KH, Abbas KM, Razek MM, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abera SF, Abubakar I, Abu-Raddad

- LJ, Abu-Rmeileh NM, Abyu GY, Adebiji AO, Adedeji IA, Adelekan AL, Adofo K, Adou AK, Ajala ON, Akinyemiju TF, Akseer N, Lami FH, Al-Aly Z, Alam K, Alam NK, Alasfoor D, Aldhahri SF, Aldridge RW, Alegretti MA, Aleman AV, Alemu ZA, Alfonso-Cristancho R, Ali R, Alkerwi A, Alla F, Mohammad R, Al-Raddadi S, Alsharif U, Alvarez E, Alvis-Guzman N, Amare AT, Amberbir A, Amegah AK, Ammar W, Amrock SM, Antonio CA, Anwari P, Arnlov J, Artaman A, Asayesh H, Asghar RJ, Assadi R, Atique S, Atkins LS, Avokpaho EF, Awasthi A, Quintanilla BP, Bacha U, Badawi A, Barac A, Barnighausen T, Basu A, Bayou TA, Bayou YT, Bazargan-Hejazi S, Beardesley J, Bedi N, Bennett DA, Bensenor IM, Betsu BD, Beyene AS, Bhatia E, Bhutta ZA, Biadgilign S, Bikbov B, Birlik SM, Bisanzio D, Brainin M, Brazinova A, Breitborde NJ, Brown A, Burch M, Butt ZA, Campuzano JC, Cardenas R, Carrero JJ, Castaneda-Orjuela CA, Rivas JC, Catala-Lopez F, Chang HY, Chang JC, Chavan L, Chen W, Chiang PP, Chibalabala M, Chisumpa VH, Choi JY, Christopher DJ, Ciobanu LG, Cooper C, Dahiru T, Damtew SA, Dandona L, Dandona R, das Neves J, de Jager P, De Leo D, Degenhardt L, Dellavalle RP, Deribe K, Deribew A, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Ding EL, Doshi PP, Driscoll TR, Dubey M, Elshrek YM, Elyazar I, Endries AY, Ermakov SP, Eshrati B, Esteghamati A, Faghmous ID, Farinha CS, Faro A, Farvid MS, Farzadfar F, Fereshtehnejad SM, Fernandes JC, Fischer F, Fitchett JR, Foigt N, Fullman R, Furst T, Gankpe FG, Gebre T, Gebremedhin AT, Gebru AA, Geleijnse JM, Gessner BD, Gething PW, Ghiwot TT, Giroud M, Gishu MD, Glaser E, Goenka S, Goodridge A, Gopalani SV, Goto A, Gugnani HC, Guimaraes MD, Gupta R, Gupta R, Gupta V, Haagsma J, Hafezi-Nejad N, Hagan H, Hailu GB, Hamadeh RR, Hamidi S, Hammami M, Hankey GJ, Hao Y, Harb HL, Harikrishnan S, Haro JM, Harun KM, Havmoeller R, Hedayati MT, Heredia-Pi IB, Hoek HW, Horino M, Horita N, Hossgood HD, Hoy DG, Hsairei M, Hu G, Huang H, Huang JJ, Iburg KM, Idrisov BT, Innos K, Iyer VJ, Jacobsen KH, Jahanmehr N, Jakovljevic MB, Javanbakht M, Jayatilke AU, Jeemon P, Jha V, Jiang G, Jiang Y, Jibat T, Jonas JB, Kabir Z, Kamal R, Kan H, Karch A, Karema CK, Karletsos D, Kasaeian A, Kaul A, Kawakami N, Kayibanda JF, Keiyoro PN, Kemp AH, Kengne AP, Kesavachandran CN, Khader YS, Khalil I, Khan AR, Khan EA, Khang YH, Khubchandani J, Kim YJ, Kinfu Y, Kivipelto M, Kokubo Y, Kosen S, Koul PA, Koyanagi A, Defo BK, Bicer BK, Kulkarni VS, Kumar GA, Lal DK, Lam H, Lam JO, Langan SM, Lansingh VC, Larsson A, Leigh J, Leung R, Li Y, Lim SS, Lipshultz SE, Liu S, Lloyd BK, Logroscino G, Lotufo PA, Lunevicius R, Razek HM, Mahdavi M, Majdan M, Majeed A, Makhlof C, Malekzadeh R, Mapoma CC, Marcesen W, Martinez-Raga J, Marzan MB, Masiye F, Mason-Jones AJ, Mayosi BM, McKee M, Meaney PA, Mehndiratta MM, Mekonnen AB, Melaku YA, Memiah P, Memish ZA, Mendoza W, Meretoja A, Meretoja TJ, Mhimbira FA, Miller TR, Mikesell J, Mirarefin M, Mohammad KA, Mohammed S, Mokdad AH, Monasta L, Moradi-Lakeh M, Mori R, Mueller UO, Murimira B, Murthy GV, Naheed A, Naldi L, Nangia V, Nash D, Nawaz H, Nejari C, Ngalesoni FN, de Dieu Ngirabega J, Nguyen QL, Nisar MI, Norheim OF, Norman RE, Nyakarahuka L, Ogbo FA, Oh IH, Ojelabi FA, Olusanya BO, Olusanya JO, Opio JN, Oren E, Ota E, Padukudru MA, Park HY, Park JH, Patil ST, Patten SB, Paul VK, Pearson K, Peralp EK, Pereira CC, Perico N, Pseudovs K, Petzold M, Phillips MR, Pillay JD, Plass D, Polinder S, Pourmalek F, Prokop DM, Qorbani M, Rafay A, Rahimi K, Rahimi-Movaghar V, Rahman M, Rahman MH, Rahman SU, Rai RK, Rajscic S, Ram U, Rana SM, Rao PV, Remuzzi G, Rojas-Rueda D, Ronfani L, Roshandel G, Roy A, Ruhago GM, Saeedi MY, Sagar R, Saleh MM, Sanabria JR, Santos IS, Sarmiento-Suarez R, Sartorius B, Sawhney M, Schutte AE, Schwebel DC, Seedat S, Sepanlou SG, Servan-Mori EE, Shaikh MA, Sharma R, She J, Sheikhbahaei S, Shen J, Shibuya K, Shin HH, Sigfusdottir ID, Silpakit N, Silva DA, Silveira DG, Simard EP, Sindi S, Singh JA, Singh OP, Singh PK, Skirbekk V, Sliwa K, Soneji S, Sorensen RJ, Soriano JB, Soti DO, Sreeramareddy CT, Stathopoulou V, Steel N, Sunguya BF, Swaminathan S, Sykes BL, Tabares-Seisdedos R, Talongwa RT, Tavakkoli M, Taye B, Tedla BA, Tekle T, Shifa GT, Tesmesgen AM, Terkawi AS, Tesfay FH, Tessema GA, Thapa K, Thomson AJ, Thorne-Lyman AL, Tobe-Gai R, Topor-Madry R, Towbin JA, Tran BX, Dimbuene ZT, Tsilimparis N, Tura AK, Ukwaja KN, Uneke CJ, Uthman OA, Venketasubramanian N, Vladimirov SK, Vlassov VV, Vollset SE, Wang L, Weiderpass E, Weintraub RG, Werdecker A, Westerman R, Wijeratne T, Wilkinson JD, Wiysonge CS, Wolfe CD, Won S, Wong JQ, Xu G, Yadav AK, Yakob B, Yalew AZ, Yano Y, Yaseri M, Yebyo HG, Yip P, Yonemoto N, Yoon SJ, Younis MZ, Yu C, Yu S, Zaidi Z, Zaki Mel S, Zeeb H, Zhang H, Zhao Y, Zodphey S, Zoeckler L, Zuhlke LJ, Lopez AD, Murray CJ. Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2015: the Global Burden of Disease Study 2015 *Lancet HIV* 2016;3(8):e361-87
- GBD 2015 Maternal Mortality Collaborators. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1775-1812
- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1459-1544
- GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1659-1724
- GBD 2015 SDG Collaborators. Measuring the health-related Sustainable Development Goals in 188 countries: a baseline analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1813-1850
- Global Burden of Disease Pediatrics Collaboration, Kyu HH, Pinho C, Wagner JA, Brown JC, Bertozzi-Villa A, Charlson FJ, Coffeng LE, Dandona L, Erskine HE, Ferrari AJ, Fitzmaurice C, Fleming TD, Forouzanfar MH, Graetz N, Guinovart C, Haagsma J, Higashi H, Kassebaum NJ, Larson HJ, Lim SS, Mokdad AH, Moradi-Lakeh M, Odell SV, Roth GA, Serina PT, Stanaway JD, Misganaw A, Whiteford HA, Wolock TM, Wulf Hanson S, Abd-Allah F, Abera SF, Abu-Raddad LJ, AlBuhairan FS, Amare AT, Antonio CA, Artaman A, Barker-Collo SL, Barrero LH, Benjet C, Bensenor IM, Bhutta ZA, Bikbov B, Brazinova A, Campos-Nonato I, Castañeda-Orjuela CA, Catalá-López F, Chowdhury R, Cooper C, Crump JA, Dandona R,

- Degenhardt L, Dellavalle RP, Dharmaratne SD, Faraon EJ, Feigin VL, Fürst T, Geleijnse JM, Gessner BD, Gibney KB, Goto A, Gunnell D, Hankey GJ, Hay RJ, Hornberger JC, Hosgood HD, Hu G, Jacobsen KH, Jayaraman SP, Jeemon P, Jonas JB, Karch A, Kim D, Kim S, Kokubo Y, Kuate Defo B, Kucuk Bicer B, Kumar GA, Larsson A, Leasher JL, Leung R, Li Y, Lipshultz SE, Lopez AD, Lotufo PA, Lunevicius R, Lyons RA, Majdan M, Malekzadeh R, Mashal T, Mason-Jones AJ, Melaku YA, Memish ZA, Mendoza W, Miller TR, Mock CN, Murray J, Nolte S, Oh IH, Olusanya BO, Ortblad KF, Park EK, Paternina Caicedo AJ, Patten SB, Patton GC, Pereira DM, Perico N, Piel FB, Polinder S, Popova S, Pourmalek F, Quistberg DA, Remuzzi G, Rodriguez A, Rojas-Rueda D, Rothenbacher D, Rothstein DH, Sanabria J, Santos IS, Schwebel DC, Sepanlou SG, Shaheen A, Shiri R, Shiuie I, Skirbekk V, Sliwa K, Sreeramareddy CT, Stein DJ, Steiner TJ, Stovner LJ, Sykes BL, Tabb KM, Terkawi AS, Thomson AJ, Thorne-Lyman AL, Towbin JA, Ukwajia KN, Vasankari T, Venketasubramanian N, Vlassov VV, Vollset SE, Weiderpass E, Weintraub RG, Werdecker A, Wilkinson JD, Woldeyohannes SM, Wolfe CD, Yano Y, Yip P, Yonemoto N, Yoon SJ, Younis MZ, Yu C, El Sayed Zaki M, Naghavi M, Murray CJ, Vos T. Global and National Burden of Diseases and Injuries Among Children and Adolescents Between 1990 and 2013: Findings From the Global Burden of Disease 2013 Study *JAMA Pediatr* 2016;170(3):267-287
- Grylka-Baeschlin S, Petersen A, Karch A, Gross MM. Labour duration and timing of interventions in women planning vaginal birth after caesarean section. *Midwifery* 2016;34:221-229
- Helmer SM, Seberna R, McAlaney J, Petkeviciene J, Salonna F, Lukács A, Mikolajczyk RT. Perception of High Alcohol Use of Peers Is Associated With High Personal Alcohol Use in First-Year University Students in Three Central and Eastern European Countries *Subst Use Misuse* 2016;51(9):1224-1231
- Horn J, Karch A, Damm O, Kretzschmar ME, Siedler A, Ultsch B, Weidemann F, Wichmann O, Hengel H, Greiner W, Mikolajczyk RT. Current and future effects of varicella and herpes zoster vaccination in Germany - Insights from a mathematical model in a country with universal varicella vaccination *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(7):1766-1776
- Karch A, Koch A, Zapf A, Zerr I, Karch A. Partial verification bias and incorporation bias affected accuracy estimates of diagnostic studies for biomarkers that were part of an existing composite gold standard *J Clin Epidemiol* 2016;78:73-82
- Karch A, Llorens F, Schmitz M, Arora AS, Zafar S, Lange P, Schmidt C, Zerr I. Stratification by Genetic and Demographic Characteristics Improves Diagnostic Accuracy of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Rapidly Progressive Dementia *J Alzheimers Dis* 2016;54(4):1385-1393
- Karo B, Krause G, Hollo V, van der Werf MJ, Castell S, Hamouda O, Haas W. Impact of HIV infection on treatment outcome of tuberculosis in Europe *AIDS* 2016;30(7):1089-1098
- Kersting C, Lindemann C, Jacobi C, Lo Baido A, Schneider A, Yurdakul M, Ziegler-Kirbach E, Mikolajczyk R, Garbe E. Therapieziele von Kindern und Jugendlichen mit ADHS und ihren Hauptbezugs-
personen. Eine inhaltsanalytische Auswertung und Prüfung der Übereinstimmung zwischen Betroffenen und Bezugspersonen *Gesundheitswesen* 2016;78(1):34-36
- Kersting C, Lindemann C, Mikolajczyk R, Garbe E, Riedel O. Auf dem Weg zu einer optimale(re)n Versorgung? Ergebnisse der Pilotierung eines ADHS-Selektivvertrages nach §+73c SGB V in Bremerhaven *Psychother Psychosom Med Psychol* 2016;66(5):187-194
- Klett-Tammen CJ, Krause G, Seefeld L, Ott JJ. Determinants of tetanus, pneumococcal and influenza vaccination in the elderly: a representative cross-sectional study on knowledge, attitude and practice (KAP) *BMC Public Health* 2016;16:121
- Klett-Tammen CJ, Krause G, von Lengerke T, Castell S. Advising vaccinations for the elderly: a cross-sectional survey on differences between general practitioners and physician assistants in Germany. *BMC Fam Pract* 2016;17:98
- Llorens F, Schmitz M, Karch A, Cramm M, Lange P, Gherib K, Varges D, Schmidt C, Zerr I, Stoek K. Comparative analysis of cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of neurodegenerative dementia *Alzheimers Dement* 2016;12(5):577-589
- Loddenkemper R, Brönnecke M, Castell S, Diel R. Tuberkulose und Rauchen *Pneumologie* 2016;70(1):17-22
- Maier IL, Karch A, Lipke C, Behme D, Mpotsaris A, Kabbasch C, Liebig T, Faymonville A, Reich A, Nikoubashman O, Buhk JH, von Schoenfeld P, Weber W, Mikolajczyk RT, Bähr M, Knauth M, Kallenberg K, Liman J. Transluminal angioplasty and stenting versus conservative treatment in patients with symptomatic basilar artery stenosis: Perspective for future clinical trials *Clin Neuroradiol* 2016:DOI: 10.1007/s00062-016-0528-x
- Mehraj J, Witte W, Akmatov MK, Layer F, Werner G, Krause G. Epidemiology of Staphylococcus aureus Nasal Carriage Patterns in the Community *Curr Top Microbiol Immunol* 2016;398:55-87
- Mikolajczyk RT, Seberna R, Warich J, Naydenova V, Dudziak U, Orosova O. Alcohol Drinking in University Students Matters for Their Self-Rated Health Status: A Cross-sectional Study in Three European Countries *Front Public Health* 2016;4:210
- Mikolajczyk RT, Zhang J, Grewal J, Chan LC, Petersen A, Gross MM. Early versus Late Admission to Labor Affects Labor Progression and Risk of Cesarean Section in Nulliparous Women. *Front Med (Lausanne)* 2016;3:26
- Ohlmeier C, Czwikla J, Enders D, Mikolajczyk R, Blindt R, Horenkamp-Sonntag D, Linder R, Garbe E. Perkutane koronare Interventionen: Einsatz zwischen 2004 und 2012 in Deutschland *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016;59(6):783-788
- Ott JJ, Horn J, Krause G, Mikolajczyk RT. Time trends of chronic HBV infection over prior decades - A global analysis. *J Hepatol* 2017;66(1):48-54
- Raupach-Rosin H, Rübsamen N, Szkopek S, Schmalz O, Karch A, Mikolajczyk R, Castell S. Care for MRSA carriers in the outpatient

sector: a survey among MRSA carriers and physicians in two regions in Germany *BMC Infect Dis* 2016;16:184

Schoenfeld N, Haas W, Richter E, Bauer T, Boes L, Castell S, Hauer B, Magdorf K, Matthiessen W, Mauch H, Reuss A, Schenkel K, Ruesch-Gerdes S, Zabel P, Dalhoff K, Schaberg T, Loddenkemper R. Recommendations of the German Central Committee against Tuberculosis (DZK) and the German Respiratory Society (DGP) for the Diagnosis and Treatment of Non-tuberculous Mycobacterioses *Pneumologie* 2016;70(4):250-276

Smieszek T, Castell S, Barrat A, Cattuto C, White PJ, Krause G. Contact diaries versus wearable proximity sensors in measuring contact patterns at a conference: method comparison and participants' attitudes *BMC Infect Dis* 2016;16:341

Zapf A, Castell S, Morawietz L, Karch A. Measuring inter-rater reliability for nominal data - which coefficients and confidence intervals are appropriate? *BMC Med Res Methodol* 2016;16:93

Buchbeitrag, Monografie

Castell S. *Helicobacter pylori* - enthalten in Kap. 5.2.6 Infektionen. In: Barnes B [Hrsg.]: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: Robert Koch-Institut, 2016. S. 199-200

Moyer D, Tom-Abu D, Sharma S, Krause G. Time trends of chronic HBV infection over prior decades - A global analysis. In: Oswald G, Kleinemeier M [Hrsg.]: Shaping the digital enterprise : trends and use cases in digital innovation and transformation. Cham: Springer, 2017. S. 219-236

Abstracts

2016 wurden keine Abstracts publiziert.

Dissertation

Schweitzer, Aparna (PhD): The global prevalence of hepatitis B virus (HBV) infections and hepatitis B vaccine coverage in low and middle-income countries.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Krause, Gérard (Univ.-Prof. Dr. med.): Mitglied in wissenschaftlichen Beiräten, 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 Lenkungsausschuss des Hannover Clinical Research Center (CRC), diversen Arbeitsgruppen der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina, 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. *IJPE-SE* stellvertr. Repräsentation *DGEpi*, Scientific reviewer für *PLoS One* u.a.

Karch, André (Dr. med.): Mitglied des Managements der Transplantationskohorte des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (seit 2013). Sprecher der Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie. Scientific reviewer für verschiedene Organisationen (z.B. (z.B. NIHR,, Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie) sowie internationale Fachzeitschriften (z.B. *BMJ*, *Journal of Clinical Epidemiology*). Mitglied des Editorial Boards des *Journals of Alzheimer's Disease*.

Ott, Jördis (Dr.): Mitglied im ECDC Hepatitis A Vaccination Expert Panel, European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm. Mitglied in WHO Viral hepatitis strategic information and modelling reference group, World Health Organization, Geneva. Reviewer für *Lancet*, *Clin Microbiol Infect*, *Int J Environ Res Public Health*, *Am J Trop Med Hyg*.

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 • www.helmholtz-hzi.de/exim/

■ Keywords: Regulatorische T-Zellen, T-Zell-Differenzierung, Epigenetik, Immunsuppression, Toleranz, Infektionen

Forschungsprofil

Das Immunsystem hat verschiedene Strategien entwickelt, um den Organismus vor Infektionen zu schützen und eindringende Pathogene effizient zu eliminieren. Neben dem schnell verfügbaren, aber unspezifischen Angeborenen Immunsystem gibt es das Adaptive Immunsystem, welches sich nicht nur durch eine sehr hohe Spezifität, sondern auch durch ein immunologisches Gedächtnis auszeichnet. Zentrale Akteure dieses Adaptiven Immunsystems sind die sogenannten CD4+ Helfer-T Zellen, welche im Fokus der Abteilung Experimentelle Immunologie stehen. Die CD4+ Helfer-T Zellen besitzen eine hohe Plastizität und können nach Antigenkontakt in verschiedene Effektor-T Zell-Subpopulationen differenzieren. Die Population an CD4+ Helfer-T Zellen besteht jedoch nicht nur aus inflammatorischen Effektor-T-Zellen. Vor einigen Jahren wurde eine CD4+ T Zell-Subpopulation beschrieben, die suppressorische Eigenschaften besitzt und Immunantworten effizient unterdrücken kann. Diese sogenannten regulatorischen T-Zellen, kurz Tregs genannt, spielen eine Schlüsselrolle für die Aufrechterhaltung immunologischer Toleranz. Aus diesem Grund nennen wir sie auch die Blauhelmsoldaten des Immunsystems. 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 und die Kontrolle ihrer funktionellen Eigenschaften ist daher ein wichtiger Bestandteil in der Balance des Immunsystems. Eine Modulation ihrer Zahl oder eine gezielte Beeinflussung ihrer Funktion birgt daher großes therapeutisches Potenzial, 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 Faktoren, die die Entstehung, Homöostase und Wirkmechanismen der Tregs beeinflussen.

Obwohl schon 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 Epigenome 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 weiterer zentraler Forschungsschwerpunkt der Abteilung Experimentelle Immunologie ist daher die Untersuchung des Einflusses von Infektionen und anderen Faktoren auf die Epigenome von Immunzellen. Darüber hinaus stehen insbesondere die epigenetischen Veränderungen im Fokus, die mit der Differenzierung der CD4+ 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 01.12.2016)

Titel: Generierung von stabilen, Alloantigen-spezifischen Foxp3+ regulatorischen T-Zellen

CD4+ regulatorische T Zellen (Tregs) spielen eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der immunologischen Selbst-Toleranz. Sie sind durch die Expression des Transkriptionsfaktors Foxp3 charakterisiert, der als Zellidentitäts-Faktor essentiell für die suppressiven Eigenschaften dieser immunregulatorischen Zellen ist. Ein großer Teil der Foxp3+ Tregs wird schon während der T Zell-Reifung im Thymus generiert, wobei die Entscheidung zwischen der Differenzierung in 'konventionelle' T Zellen und Foxp3+ Tregs jedoch erst zu einem sehr späten Zeitpunkt der T Zell-Entwicklung im Stadium der sogenannten CD4SP (single positive) Thymozyten stattfindet (Abbildung 1).

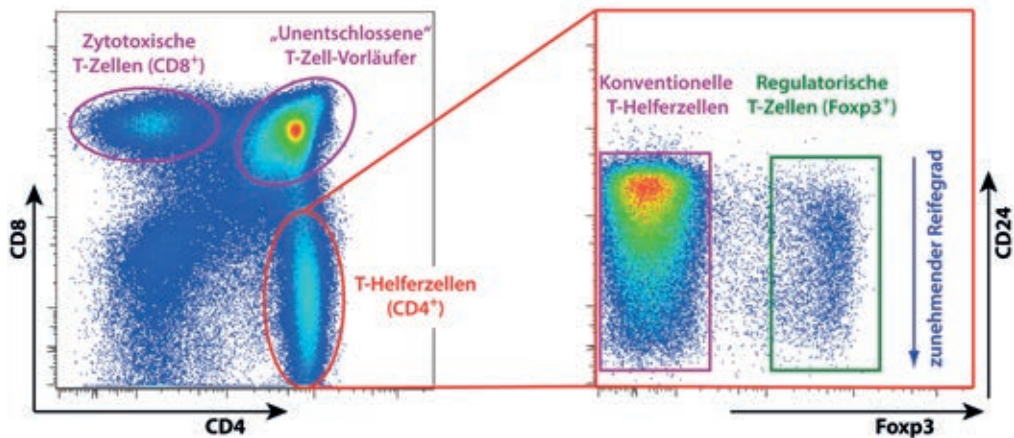
T-Zell-Entwicklung im Thymus

Abb. 1: Durchflusszytometrische Darstellung der T-Zell-Entwicklung im Thymus. Links: Darstellung der Entwicklungsstadien von CD4+CD8+ „unentschlossenen“ T Zell-Vorläufern zu CD8SP (single positive) zytotoxischen T-Zellen und CD4SP (single positive) T-Helferzellen. Rechts: Die CD4SP T-Helferzellen lassen sich in Foxp3- konventionelle und Foxp3+ regulatorische T-Zellen unterteilen, welche beide noch weitere Reifungsschritte durchlaufen, die durch eine Reduktion der CD24-Expression gekennzeichnet sind.

Seit einiger Zeit ist bekannt, dass Foxp3+ Tregs eine kontinuierliche und stabile Foxp3-Expression benötigen, um ihre suppressiven Eigenschaften aufrecht zu erhalten. T Zellen, die Foxp3 nur transient exprimieren, verfügen nur vorübergehend über suppressorische Eigenschaften und können nach dem Verlust der Foxp3-Expression sogar in inflammatorische Effektor-T Zellen differenzieren. Da derzeit der therapeutische Einsatz von Foxp3+ Tregs zur Unterdrückung unerwünschter Immunreaktionen (z. B. Autoimmunität, Graft-versus-Host-Disease oder Transplantatabstoßung) experimentell und klinisch getestet wird, ist es absolut notwendig, diejenigen zellulären und molekularen Mechanismen umfassend aufzuklären, die eine kontinuierliche und stabile Expression von Foxp3 ermöglichen.

Unsere Arbeitsgruppe hat in den vergangenen Jahren entdeckt, dass epigenetische Modifikationen im Foxp3 Genlokus ausschlaggebend für die Stabilität der Foxp3-Expression sind. DNA-Demethylierung einer evolutionär konservierten CpG-reichen Region findet selektiv nur in denjenigen Tregs statt, die Foxp3 stabil exprimieren und permanent als suppressorische T Zellen fungieren. Dieses von uns 'Treg-specific demethylated region' (TSDR) genannte genetische Element liegt dagegen in in vitro induzierten Tregs, welche Foxp3 nur vorübergehend exprimieren, vollständig methyliert vor. Der Methylierungsstatus der TSDR reguliert daher die Stabilität der Foxp3-Expression und dadurch die Kontinuität der suppressiven Eigenschaften. Wir konnten kürzlich zeigen, dass der Foxp3 Genlokus während der Treg-Reifung im Thymus über einen aktiven Mechanismus, der Enzyme der Tet- (ten-eleven translocation) Familie und die Hydroxylierung von methylierten Cytosinen involviert, schrittweise demethyliert wird (Abbildung 2). Unsere derzeitige

Forschung hat das Ziel, die zellulären und molekularen Mechanismen, die zur selektiven Demethylierung der TSDR in sich entwickelnden Foxp3⁺ Tregs im Thymus führen, bis ins molekulare Detail aufzuklären, um die daraus gewonnenen Erkenntnisse anschließend zu nutzen, Zellkultursysteme zu etablieren, mit deren Hilfe wir stabile Foxp3⁺ Tregs zur Unterdrückung unerwünschter Immunreaktionen herstellen können.

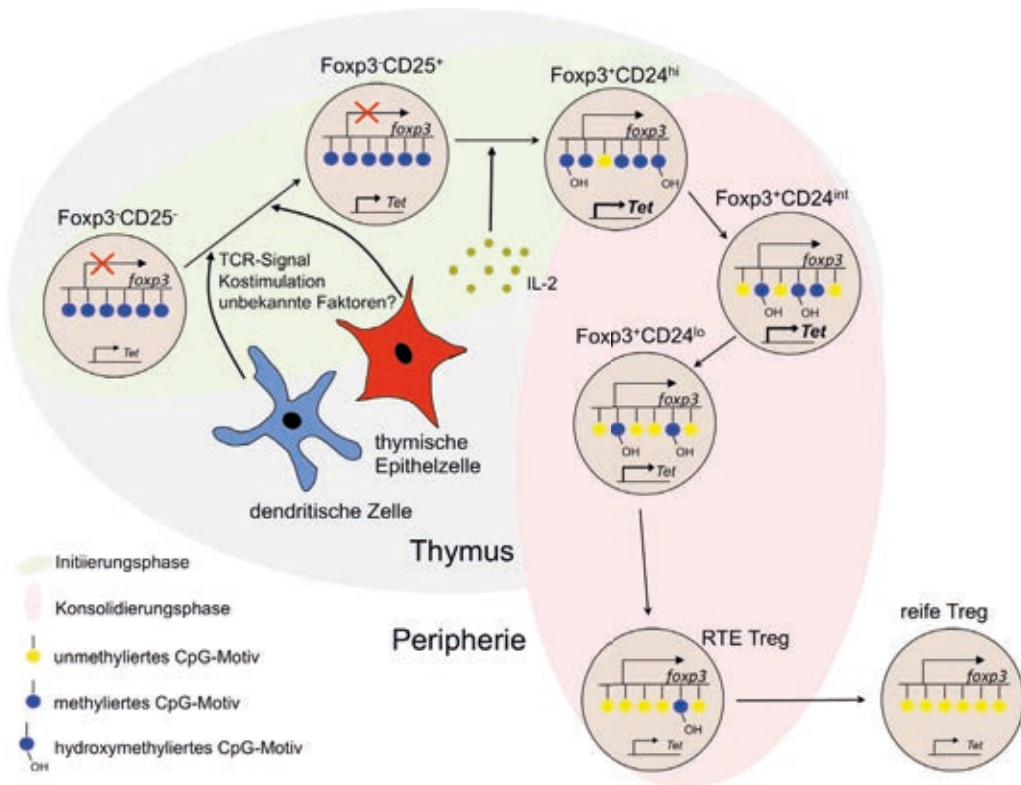


Abb. 2: Schrittweise Entwicklung regulatorischer T-Zellen im Thymus. Die thymische Treg-Entwicklung lässt sich in zwei Phasen unterteilen. In der Initiierungsphase erhalten die sich entwickelnden Tregs in zwei Schritten Signale zunächst über ihren T-Zell-Rezeptor (TCR, T cell receptor) gefolgt von Signalen durch das Zytokin Interleukin 2 (IL 2). In der anschließenden Konsolidierungsphase durchlaufen die Foxp3⁺ Tregs verschiedene Reifungsschritte, welche u. a. durch die Tet-abhängige Demethylierung des Foxp3 Genlocus gekennzeichnet ist. mTEC, medullary thymic epithelial cell; RTE, recent thymic emigrant, t DC, thymic dendritic cell; Tet, ten-eleven translocation.

Es wurde kürzlich beschrieben, dass zur Induktion der Foxp3-Expression in sich entwickelnden thymischen Tregs zwei Schritte benötigt werden. Im ersten Schritt erhalten Foxp3-CD25- CD4SP Thymozyten einen Stimulus über ihren T-Zell-Rezeptor (TCR, T cell receptor). Durch dieses Signal, welches von spezialisierten Antigen-präsentierenden Zellen des Thymus (thymische Epithelzellen oder thymische dendritische Zellen) geliefert wird, entwickeln sich die Thymozyten in sogenannte Treg-Vorläuferzellen, die nun in der Lage sind, in einem zweiten Schritt Signale durch das Zytokin Interleukin 2 zu empfangen (Abbildung 2). Durch dieses zweite Signal kommt es schlussendlich zur Induktion der Foxp3-Expression. Anschließend müssen die Foxp3⁺ Tregs in der sogenannten Konsolidierungsphase noch weitere Reifungsschritte durchlaufen, während derer u. a. die Demethylierung des Foxp3 Genlocus sowie anderer für die Funktion der Tregs essentieller Gene erfolgt (Abbildung 1 und 2). Um die molekularen Mechanismen zu identifizieren,

welche zur Demethylierung des Foxp3 Genlokus und damit zur Stabilisierung der Foxp3-Expression führen, haben wir Genexpressionsprofile von Treg-Vorläuferzellen sowie von Foxp3+ Treg-Subpopulationen unterschiedlichen Reifegrads erstellt. In funktionellen Studien analysieren wir derzeit die Bedeutung einzelner Kandidatengene für die epigenetische Fixierung des Treg-Phänotyps in thymischen Tregs. Darüber hinaus konnten wir durch Verwendung von thymischen Antigen-präsentierenden Zellen (thymische Epithelzellen oder thymische dendritische Zellen) bzw. durch Zugabe von Vitamin C, welches die enzymatische Aktivität der Tet-Proteine erhöht, in vitro Zellkultursysteme etablieren, mit deren Hilfe stabile Foxp3+ Tregs hergestellt werden können, die in präklinischen Transplantationsmodellen die Abstoßungsreaktion effizient unterdrücken.

■ Projektleiter: Hühn, Jochen (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Jaeckel, Elmar (Dr.), MHH; Hardtke-Wolenski, Matthias (PD Dr.), MHH; Förderung: DFG (SFB738); Laufzeit: 2008 - 2019

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Die immunologische Synapse von regulatorischen T-Zellen

■ Projektleiter: Hühn, Jochen (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Jänsch, Lothar (Prof. Dr.), HZI; Förderung: DFG (SFB854); Laufzeit: 2010 - 2017

Neonatales Imprinting tolerogener Eigenschaften in Stromazellen von Darm-drainierenden Lymphknoten durch kommensale Mikrobiota

■ Projektleiter: Hühn, Jochen (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bleich, André (Prof. Dr.), MHH; Strowig, Till, (Dr.), HZI; Förderung: DFG (SPP1656); Laufzeit: 2016 - 2019

Tolerogene Eigenschaften von Stromazellen Darm-drainierender Lymphknoten

■ Projektleiter: Hühn, Jochen (Prof. Dr.); Förderung: EU (Marie Skłodowska-Curie Individual Fellowship); Laufzeit: 2015 - 2017

Functional importance and molecular characterisation of differentially methylated regions in helper T cell subsets

■ Projektleiter: Hühn, Jochen (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Twincore; Förderung: EU (MARIE Skłodowska-CURIE ACTION Innovative Training Network); Laufzeit: 2015 - 2019

Entwicklung, Differenzierung und Homöostase von Foxp3+ regulatorischen T-Zellen

■ Projektleiter: Hühn, Jochen (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Meyer-Hermann, Michael (Prof. Dr.), HZI; Förderung: DAAD; Laufzeit: 2015 - 2019

Hemmung der suppressorischen Eigenschaften von Foxp3+ regulatorischen T-Zellen

■ Projektleiter: Hühn, Jochen (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Twincore; Förderung: Wilhelm-Sander Stiftung; Laufzeit: 2015 - 2017

Originalpublikationen 2016

Noyan, F., Zimmermann, K., Hardtke-Wolenski, M., Knoefl, A., Schulde, E., Geffers, R., Hust, M., Huehn, J., Galla, M., Jokuszies, A., Manns, M.P., Jaeckel, E. Prevention of allograft rejection by use of regulatory T cells with a MHC-specific chimeric antigen receptor American J Transpl doi: 10.1111/ajt.14175

Pezoldt, J., Huehn, J. Tissue-specific induction of CCR6 and Nrp1 during early CD4+ T cell differentiation. Eur J Microbiology and Immunology 6:219-226.

Goldstein, J.D., Burlion, A., Zaragoza, B., Sendeyo, K., Polansky, J.K., Huehn, J., Piaggio, E., Salomon, B.L., Marodon, G. Inhibition of the JAK/STAT signaling pathway in regulatory T cells reveals a very dynamic regulation of Foxp3 expression. PLoS ONE 11:e0153682

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+ T cells expressing ROR γ t represent a stable regulatory T cell effector lineage with enhanced suppressive capacity during

intestinal inflammation. *Mucosal Immunol* 9:444-457.

Uhde, A.-K., Herder, V., Khan M.A., Ciurkiewicz, M., Schaudien, D., Teich, R., Floess, S., Baumgärtner, W., Huehn, J., Beineke, A. Viral infection of the central nervous system exacerbates interleukin-10 receptor deficiency-mediated colitis in SJL mice. *PLoS ONE* 11:e0161883

Promotionen 2016

Pezoldt, Jörn (Dr.): Identification of microenvironmental factors and molecular signals modulating the tolerogenic properties of stromal cells in gut-draining lymph nodes (summa cum laude); ZIB Programm.

Stipendien

Szente-Pasztoi, Maria (Dr.): Marie Skłodowska-Curie Stipendium.

Elfaki, Yassin: DAAD Stipendium.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hühn, Jochen (Prof. Dr.): Vorstandsmitglied im SFB738 und SFB854, Beiratsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI), Initiator und Organisator des jährlichen European Mid-winter Workshops on Immunology, Initiator und Organisator des jährlichen German Meetings on Immune Regulation, Koordinator des EU-geförderten Innovative Training Networks ENLIGHT-TEN, Mitglied Editorial Board von *Immunity, Inflammation and Disease*, Gutachter für verschiedene Forschungsförderer, Ad hoc Reviewer.

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: Transplantation – Transplantationsforschung – Patientenversorgung – Karriereförderung in der klinischen Forschung (clinical scientists) – Qualitätsmanagement

Forschungsprofil

Das integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation (IFB-Tx) ist im Jahr 2008 eingerichtet worden und befindet sich in der zweiten Phase der Förderung durch das BMBF. Das Ziel des IFB-Tx ist die Etablierung eines Transplantationszentrums, um das Überleben von Organen und Patienten nach Transplantation signifikant zu verbessern. Die Schwerpunkte des IFB-Tx an der MHH sind in der zweiten Förderphase:

- Optimierung der patientenorientierten translationalen Forschung in der Transplantation.
- Aufbau und dauerhafte Etablierung von integrierten kooperativen Forschungsstrukturen auf dem Gebiet der Transplantation.
- Standardisierung von therapeutischen oder diagnostischen Verfahren.
- Aufbau und dauerhafte Etablierung von integrierter kooperativer Karriereentwicklung auf dem Gebiet der Transplantation (clinician-scientists).
- Etablierung eines Qualitätsmanagements in der Transplantationsmedizin mit nationalem und internationalem Vorbildcharakter.

In der ersten Förderphase wurden erfolgreich folgende neue Core Facilities (CF) etabliert: (1) CF-Immunmonitoring zur differenzierten Charakterisierung von transplantierten Patienten als Teil des Instituts für Transplantationsimmunologie, (2) CF-GMPDU, die GMP-Einheit zur Vorbereitung und Abwicklung humaner Zelltherapeutika für den Einsatz in der Transplantation im Institut für und (3) das auf RNA-Molekularbiologie basierende Labor für die Entwicklung neuer molekularer Strategien im Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien. Die Integration der drei Institute in die klinischen Bereiche und die Forschungslandschaft der MHH ist an den vielfältigen Kooperationen und Publikationen über das IFB-Tx hinaus deutlich ablesbar.

In der neu aufgebauten Core Facility Qualitätsmanagement des IFB-Tx zeigt sich beispielhaft die Verschränkung einer etablierten Struktur an der MHH mit dem neu etablierten Transplantationszentrum IFB-Tx. Diese Core Facility unterstützt in Zusammenarbeit mit den Stabsstellen „Qualitätsmanagement in der klinischen Forschung“ und „Betriebsorganisation, Innovations- und Qualitätsmanagement“ die Sicherung der Qualität der Abläufe in der Transplantation und entwickelt diese gleichzeitig auf internationalem Niveau weiter. Damit ist im Bereich QM, wie auch in der Transplantationsforschung und in der Karriereentwicklung, im IFB-Tx eine gelungene Kombination von interdisziplinären Strukturen und neuen Ansätzen erreicht worden.

Für die zweite Förderphase wurden die Forschungsprojekte in folgende Forschungsbereiche fokussiert:

OPEX – Organpräservtion und Ex-vivo Behandlung (Organ Preservation and EX-vivo treatment): Dieser Forschungsbereich befasst sich mit dem Problem der Erhaltung der Organqualität während und nach der Organentnahme

und der Frage, ob diese durch eine Behandlung außerhalb des Körpers verbessert werden kann.

CBT – Zelltherapie (Cell-Based Therapies): Ein wichtiges Ziel des IFB-Tx ist die Interaktion zwischen dem Bereich der Zelltherapie und der Transplantation solider Organe. In diesem Forschungsbereich sollen Strategien für Zell-basierte Therapien entwickelt werden und mittel- und langfristig zu klinischer Anwendung kommen. Die Core Facility GMPDU ist essentiell in diesem Bereich.

ISI – ImmunoSuppression und Immunmonitoring: In diesem Forschungsbereich werden neue Methoden für das Monitoring der Immunantwort in transplantierten Patienten entwickelt, untersucht und in klinischen Studien angewendet.

ECT – Endotheliale Zellen in der Transplantation (Endothelial Cells in Transplantation): Dieser Forschungsbereich befasst sich mit der chronischen humoralen Abstoßung bei Transplantation von soliden Organen.

FIB – Mechanismen und Prävention der Fibrose (Mechanisms and prevention of fibrosis): In diesem Forschungsbereich soll die Entstehung und Prävention der Fibrose in transplantierten Organen erforscht werden.

CORE – Komplikationen und Rehabilitation (COmplications and Rehabilitation): Dieser Forschungsbereich umfasst Projekte zu verschiedenen Komplikationen bei Organ- und Stammzelltransplantation und der Rehabilitation und Lebensqualität nach Transplantation.

Ein wichtiges Ziel des IFB-Tx ist die Karriereförderung in der klinischen Forschung. Im IFB-Tx wird eine strukturierte Fort- und Weiterbildung auf dem Gebiet der klinischen Forschung angeboten und neue Karrierewege für klinische Forscher in der Transplantationsmedizin eingerichtet. Die Unterstützung der klinischen Forscher erfolgt durch Mentoren und den Karrieremanager.

Die Basis für das IFB-Tx ist die interne Organisation und die erfolgreiche Verwaltung des Programms. Dieses wichtige Ziel wurde erreicht durch die Einrichtung einer neuen Organisationsstruktur, dem Scientific Advisory Board (SAB), dessen Mitglieder durch die IFB-Tx-Mitglieder gewählt werden und dem Management Board (MB), das aus Abteilungsleitern nach dem Rotationsprinzip besetzt ist. Damit wird der Besetzung der verschiedenen Gremien und Evaluationsmaßnahmen entsprechend der thematischen und klinischen Breite der Transplantationsmedizin auch organisatorisch Rechnung getragen. Diese neu etablierte Struktur hat sich in den letzten Jahren im Management eines akademischen Transplantationszentrums bewährt und ist kontinuierlich verbessert worden. Damit ist die Grundlage für ein zukünftiges Transplantationszentrum geschaffen worden, welches an der MHH auch nach dem Auslaufen der BMBF-Förderung weiter bestehen und kontinuierlich weiterentwickelt wird. Das IFB-Tx befindet sich damit auf dem Weg zu einem umfassenden (comprehensive) Transplantationszentrum (CTxC) der MHH, das ein Alleinstellungsmerkmal in der deutschen Transplantationslandschaft darstellt.

IFB-Tx - Molekulare und Translationale Therapiestrategien (IMTTS)

■ Leiter: Prof. Dr. Dr. Thomas Thum

Tel.: 0511/532-5272 • E-Mail: thum.thomas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/imtts.html

■ Keywords: Translationale Medizin, Nichtkodierende RNAs, RNA-Therapeutika, Myokardinfarkt, kardiales Remodeling, Herzinsuffizienz, microRNA, lncRNA, circRNA

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. 45 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 2014 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. Weitere EU-Projekte wurden genehmigt und starten 2017. 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) und zirkuläre RNAs (circRNAs), die durch die Regulation zahlreicher Zielgene komplexe Gen-Netzwerke modulieren und dadurch wichtige Auswirkungen auf der Entwicklung und Funktion verschiedenster Organe haben.

Bei unterschiedlichen kardiovaskulären Erkrankungen liegen MicroRNAs und andere RNA-Spezies, wie z.B. lncRNAs oder 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-basierten Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen führen. Ein besonderes Interesse liegt hierbei in der Entwicklung MikroRNA-basierter Therapiestrategien zur Verhinderung von Fibrose bei Herzerkrankungen, aber auch bei verschiedenen Pathologien der Lunge oder Niere, sowie nach Organtransplantation. Zusätzlich werden therapeutische Strategien zur Zell- und Oligonukleotid-basierten Stimulation von Angiogenese ischämischer Regionen (z.B. nach Myokardinfarkt und Ischämie-Reperfusionsschaden der Niere) entwickelt. In Kooperation mit verschiedenen klinischen und präklinischen Abteilungen der MHH, sowie der Industrie werden hier relevante molekulare Zielstrukturen identifiziert und in Zukunft im Rahmen des IFB-Tx klinische Studien zur Modulation von Fibrose und/oder Organ-Ischämie initiiert werden. Im Juni 2016 konnten erfolgreich aus unserem Institut heraus die Firma Cardior Pharmaceuticals GmbH gegründet werden, die sich mit der klinischen Umsetzung neuer RNA-Konzepte bei Patienten beschäftigt. 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.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Long Noncoding RNAs für die Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine finale Manifestation kardiovaskulärer Erkrankungen, die für den Patienten zu einer deutlichen Minderung der Lebensqualität bis hin zur Verkürzung der Lebenszeit führen kann. Für die Therapie dieser Erkrankung ist das Verständnis Pathophysiologie des Herzens einschließlich zellulärer und molekularer Mechanismen von großer Bedeutung. Die Entschlüsselung des Genoms hat gezeigt, dass die Mehrheit der unentdeckten genetischen Information für Transkripte kodiert, die der Proteinsynthese entgehen, ihre Funktion in ihrer einzigartigen Form als RNA ausüben und durch ihre Aktivität zelluläre Prozesse empfindlich stören können.

Daher war es das Ziel unserer Arbeit, eine solche lange nicht-kodierende RNA (lncRNAs) zu identifizieren, die an der Entstehung der Herzinsuffizienz beteiligt ist und basierend auf dieser Zielstruktur eine Therapie zu entwickeln. Mittels Transkriptom-Analysen haben wir unter tausenden von Kandidaten eine lncRNA identifiziert, die bei der Entwicklung der kardialen Hypertrophie eine zentrale Rolle spielt (Abb. 1). Dieses Transkript, Cardiac hypertrophy associated transcript (Chast) genannt, war in durch Drucküberlastung-induzierten hypertrophen murinen Herzen hochreguliert. Von dieser Induktion waren im speziellen die Kardiomyozyten betroffen. Wir konnten zeigen, dass Chast der Regulation durch den pro-hypertrophen Transkriptionsfaktor NFAT (nuclear factor of activated T cells) unterliegt. Mechanistisch verursacht die lncRNA pathologische Veränderungen des Herzens durch die Hemmung der Autophagie, ein elementarer zellulärer Prozess, der dem Recycling von Nährstoffen und molekularen Komponenten dient. Die Pharmakologische Inhibition von Chast mittels Antisense-Oligonukleotiden verhinderte im Mausmodell das pathologische Wachstum des Herzens als auch die Bildung von fibrotischem Gewebe und konnte im Vergleich zum Placebo die Leistung des Herzens deutlich

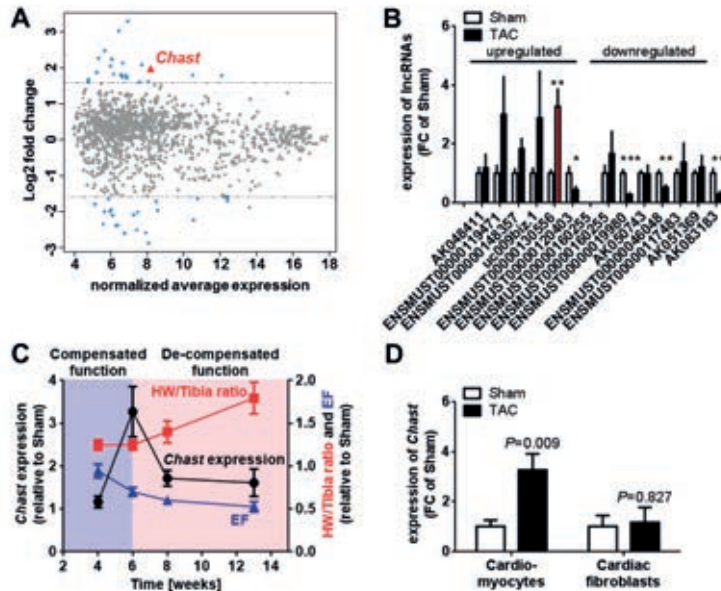


Abb. 1: Chast ist in Herzen drucküberlasteter Tiere induziert. (A) Microarray-basierte Transkriptionsanalysen führen zur Identifizierung von Chast (Cardiac hypertrophy associated transcript) als eine der deregulierten langen nicht-kodierenden RNAs (lncRNAs) in hypertrophen Herzen. (B) Validierung potentieller lncRNA Targets für die Therapie von hypertrophen Herzen. (C) Zeitverlauf der Expression von Chast im Vergleich zu funktionellen Parametern wie der Entwicklung des Herzgewichtes (HW/Tibia Verhältnis) oder der Kontraktilität des Herzens (ejection fraction, EF). (D) Expression von Chast nach transversaler Aortenkonstriktion (TAC) in Kardiomyozyten und Fibroblasten.

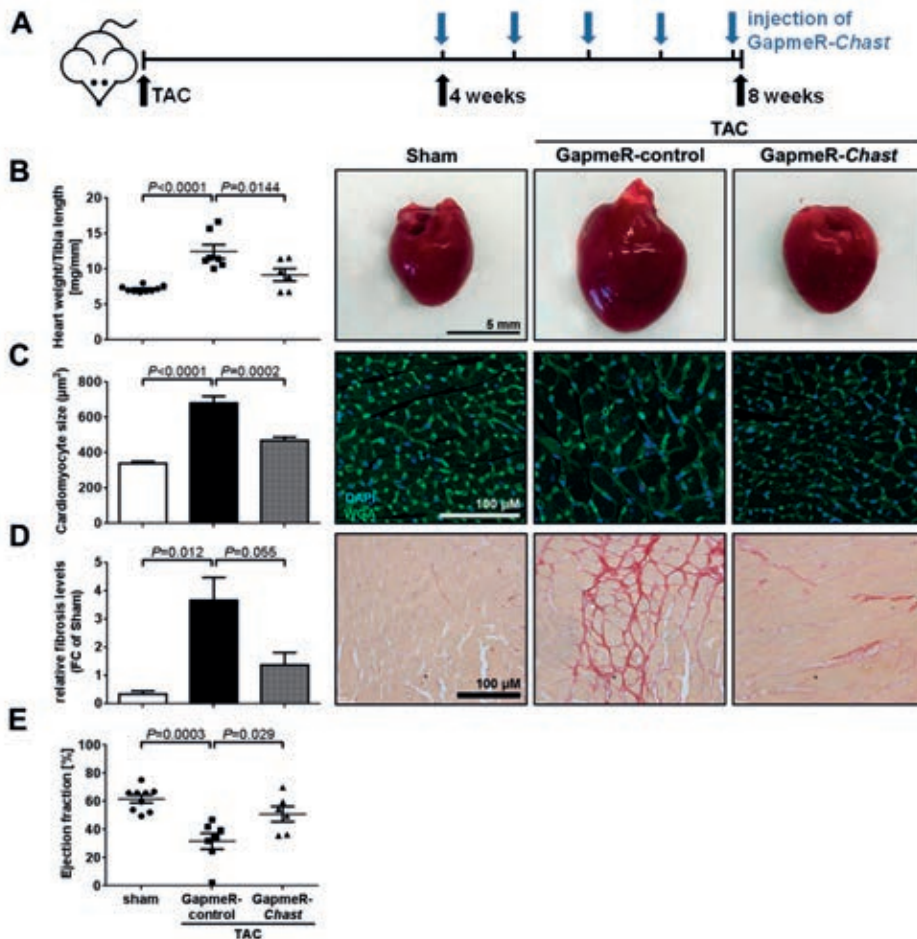


Abb. 2: Die Inhibition von Chast führt zu einer Umkehrung bereits etablierter Hypertrophie. (A) Behandlungsschema für die Therapie mit Chast-Inhibitoren (GapmeR Antisense-Oligonukleotide; 20 mg/kg). Auswirkung der Therapie mit Chast-Inhibitoren auf das Herzgewicht (B), das Kardiomyozytenwachstum (C), die Fibrosebildung (D) sowie die Kontraktilität (ejection fraction) des Herzens im Vergleich zu Placebo-behandelten und scheinoperierten Tieren.

verbessern (Abb. 2). Interessanterweise war es uns mit diesem Therapieansatz auch möglich, bei bereits etablierter Herzinsuffizienz die pathologischen Umbauprozesse im Myokard wieder umzukehren und ebenfalls die Herzfunktion zu verbessern. Zudem hatte die eingesetzte Chemie keine signifikante Auswirkung auf toxikologische Parameter. Mit Blick auf eine potentielle Weiterentwicklung dieser Strategie für die Herzinsuffizienz-Therapie beim Menschen konnten wir ein humanes CHAST Homolog identifizieren. Gleichsam wie im murinen Modell war das humane CHAST in hypertrophem Herzgewebe von Patienten mit Aortenstenose sowie in aus humanen Stammzellen differenzierten Kardiomyozyten nach hypertropher Stimulation induziert. Ferner führte auch die Expression des humanen Transkriptes in murinen Kardiomyozyten zum hypertrophen Zellwachstum, was auf eine funktionale Konservierung von Chast hindeutet.

Zusammenfassend stellt diese Studie den ersten therapeutischen Ansatz dar, der über die Hemmung einer langen nicht-kodierenden RNA zu einer Umkehrung des pathologischen Remodelings des Herzens führt (Abb. 3). Darüber hinaus bereitet unsere Arbeit den Weg für eine präklinische und klinische Weiterentwicklung von Chast Inhibitoren, welche künftig als Therapie der kardialen Hypertrophie oder der Herzinsuffizienz dienen könnten.

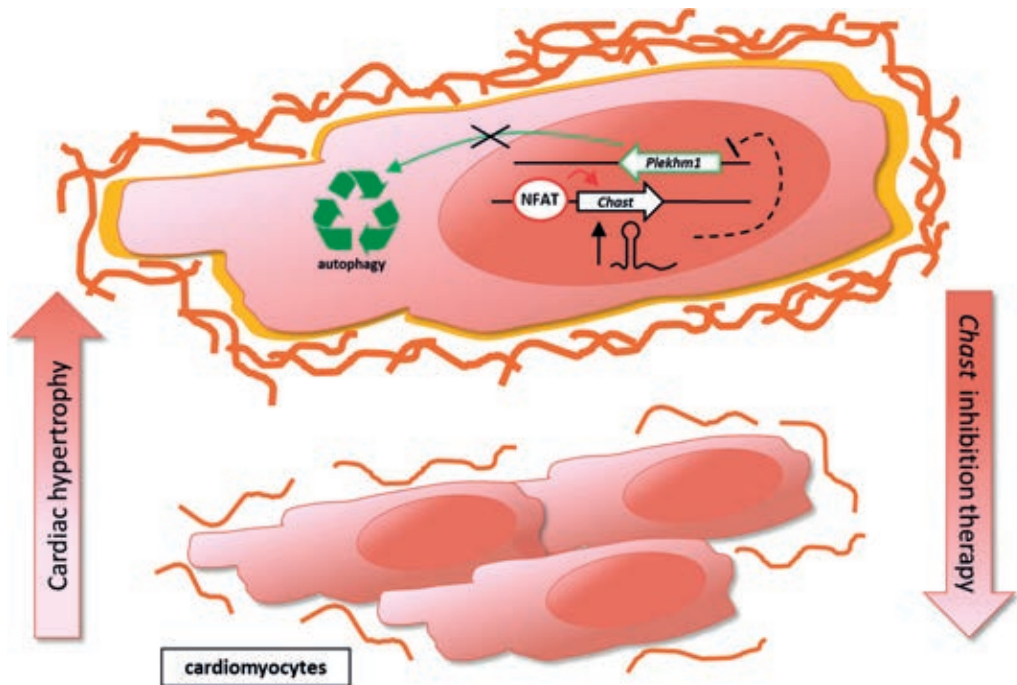


Abb. 3: Schematische Darstellung der Rolle von Chast in der kardialen Hypertrophie. Drucküberlastung des Herzens führt zur Aktivierung der Expression von Chast durch den pro-hypertrophen Transkriptionsfaktor NFAT (nuclear factor of activated T cells). Chast induziert das hypertrophe Kardiomyozytenwachstum und unterdrückt über einen noch unbekanntem Mechanismus die Expression des auf dem Gegenstrang kodierten Gens Plekhm1 (Pleckstrin homology domain containing, family M), was wiederum zu einer Blockierung der Autophagie, also des Recyclings von Nährstoffen und molekularen Komponente, führt. Die therapeutische Inhibition oder der Abbau von Chast mittels Antisense-Oligonukleotiden vermag sowohl das kardiale Remodeling verhindern als auch bei bereits etablierte Herzinsuffizienz die pathologischen Umbauprozesse im Myokard wieder umzukehren und darüber hinaus die Herzfunktion zu verbessern

Quelle:

Viereck J, Kumarswamy R, Foinquinos A, Xiao K, Avramopoulos P, Kunz M, Dittrich M, Maetzig T, Zimmer K, Remke J, Just A, Fendrich J, Scherf K, Bolesani E, Schambach A, Weidemann F, Zweigerdt R, de Windt LJ, Engelhardt S, Dandekar T, Batkai S, Thum T. Long noncoding RNA Chast promotes cardiac remodeling. *Sci Transl Med.* 2016;8(326):326ra22.

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.) Viereck, Janika (Dr.); Kooperationspartner: Dandekar, Thomas (Prof.), Bioinformatik, Universität Würzburg de Windt, Leon (Prof.), Molekulare Kardiologie, Universität Maastricht Engelhardt, Stefan (Prof.), Pharmakologie, München Schambach, Axel (Prof.), Exp. Hämatologie, MHH; Förderung: EU ERC Longheart; Leducq Fondation; DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

ERC Consolidator Grant Longheart

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: EU

MIRVAD-Leducq Projekt Grant zu angiogenen MicroRNAs

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Sessa, William (Prof.), Yale University; Förderung: Stiftung

EU-Fibrotarget: Mechanismen der Herzfibrose

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Zannad, Faiez (Prof.), University Lille, Frankreich; Förderung: EU

EU-HOMAGE: Biomarker bei älteren Herzinsuffizienzpatienten

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Zannad, Faiez (Prof.), University Lille, Frankreich; Förderung: EU

Evaluation of the "drugability of miRNAs": Sind (sekretorische) miRNAs durch Wirkstoffe regulierbar?

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Wirtschaft

Einfluss von Urämie-induzierten MicroRNAs auf die Funktion zirkulierender angiogener Zellen

■ Projektleitung: Lorenzen, Johann (Prof. Dr) Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Stiftung

Bedeutung der long intergenic non-coding (linc) RNA NRON bei Herzerkrankungen

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

Bedeutung der long intergenic non-coding (linc) RNA NRON bei Herzerkrankungen

■ Projektleitung: Regalla, Kumarswamy, PhD; Förderung: DFG

Rolle von microRNAs bei der diabetischen chronischen Wundheilung

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

Rolle von microRNAs bei der diabetischen chronischen Wundheilung

■ Projektleitung: Dangwal, Seema (PhD); Förderung: DFG

Albert Renold Travel Fellowship

■ Projektleitung: Dangwal, Seema (PhD); Förderung: Stiftung

Shared Expertise-Vorhaben 'Generation of viral vectors for the functional characterization of long non coding RNA vivo.

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Engelhardt, Stefan (Prof. Dr. Dr.); Förderung: BMBF, DZHK

Retrospektive Datenauswertung und Publikation of microRNAs in Fabry-disease

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Wirtschaft

Validierung von micro-RNA-Kandidaten zur Entwicklung eines prognostischen Modells

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: BMBF

Determination of miR-29 subtypes in myocardial cell types and their regulation

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Engelhardt, Stefan (Prof. Dr. Dr.); Förderung: BMBF, DZHK

Nichtkodierende RNA-abhängige Therapiestrategien für die Doxorubicin-induzierte Kardiotoxizität

■ Projektleitung: Gupta, Shashi (PhD); Förderung: DFG

Assessment of heart function and injury-induced hypertrophy in a guinea-pig model of tissue engineered cardiac repair

■ Projektleitung: Batkai, Sandor (Dr. Dr.) Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Eschenhagen, Thomas (Prof. Dr.), Pharmakologie, Hamburg; Förderung: BMBF, DZHK

Einfluss des Mineralkortikoidrezeptors auf die Regulierung, Diagnostik und Therapie des kardialen Remodelings

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Bauersachs, Johann (Prof. Dr.), Kardiologie, MHH; Förderung: DFG

Functional analysis of heart failure-regulated lncRNAs

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Dimmeler, Stefanie (Prof. Dr.), Universität Frankfurt; Förderung: BMBF, DZHK

(Prä-)terminales Herz- und Lungenversagen: Mechanische Entlastung und Reparatur, KFO311: Einzelantrag

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Bauersachs, Johann (Prof. Dr.), Kardiologie, MHH; Förderung: DFG

CARDINAL - Kardiomyozyten-stämmige vesikuläre nichtkodierende RNAs und post-ischämisches kardiales Remodelling

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Boulanger, Chantal (Prof.), INSERM Paris, Frankreich; Förderung: DFG

Originalpublikationen

Barallobre-Barreiro J, Gupta SK, Zoccarato A, Kitazume-Taneike R, Fava M, Yin X, Werner T, Hirt MN, Zampetaki A, Viviano A, Chong M, Bern M, Kourliouros A, Domenech N, Willeit P, Shah AM, Jahangiri M, Schaefer L, Fischer JW, Iozzo RV, Viner R, Thum T, Heineke J, Kichler A, Otsu K, Mayr M. Glycoproteomics Reveals Decorin Peptides With Anti-Myostatin Activity in Human Atrial Fibrillation. *Circulation* 2016;134(11):817-832

de Gonzalo-Calvo D, Kenneweg F, Bang C, Toro R, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Smit JW, Lamb HJ, Llorente-Cortes V, Thum T. Circulating long-non coding RNAs as biomarkers of left ventricular diastolic function and remodelling in patients with well-controlled type 2 diabetes. *Sci Rep* 2016;6:37354

Goldschmidt I, Thum T, Baumann U. Circulating miR-21 and miR-29a as Markers of Disease Severity and Etiology in Cholestatic Pediatric Liver Disease. *J Clin Med* 2016;5(3):DOI: 10.3390/jcm5030028

Gupta SK, Foinquinos A, Thum S, Remke J, Zimmer K, Bauters C, de Groote P, Boon RA, de Windt LJ, Preissl S, Hein L, Batkai S, Pinet F, Thum T. Preclinical Development of a MicroRNA-Based Therapy for Elderly Patients With Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(14):1557-1571

Gupta SK, Itagaki R, Zheng X, Batkai S, Thum S, Ahmad F, Van Aelst LN, Sharma A, Piccoli MT, Weinberger F, Fiedler J, Heuser M, Heymans S, Falk CS, Förster R, Schrepfer S, Thum T. miR-21 promotes fibrosis in an acute cardiac allograft transplantation model. *Cardiovasc Res* 2016;110(2):215-226

Hartmann D, Fiedler J, Sonnenschein K, Just A, Pfanne A, Zimmer K, Remke J, Foinquinos A, Butzlaff M, Schimmel K, Maegdefessel L, Hilfiker-Kleiner D, Lachmann N, Schober A, Froese N, Heineke J, Bauersachs J, Batkai S, Thum T. MicroRNA-based Therapy of Gata2-deficient Vascular Disease. *Circulation* 2016;134(24):1973-

1990

Kayacelebi AA, Schauerte C, Kling K, Herbers J, Beckmann B, Engeli S, Jordan J, Zoerner AA, Tsikas D. Cross-validated stable-isotope dilution GC-MS and LC-MS/MS assays for monoacylglycerol lipase (MAGL) activity by measuring arachidonic acid released from the endocannabinoid 2-arachidonoyl glycerol. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2016;DOI: 10.1016/j.jchromb.2016.08.004

Kitow J, Derda AA, Beermann J, Kumarswamy R, Pfanne A, Fendrich J, Lorenzen JM, Xiao K, Bavendiek U, Bauersachs J, Thum T. Mitochondrial long noncoding RNAs as blood based biomarkers for cardiac remodeling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;311(3):H707-12

Neumann A, Napp LC, Kleeberger JA, Benecke N, Pfanne A, Haverich A, Thum T, Bara C. MicroRNA 628-5p as a Novel Biomarker for Cardiac Allograft Vasculopathy. *Transplantation* 2017;101(1):e26-e33

Templin C, Volkmann J, Emmert MY, Mocharla P, Müller M, Kraenkel N, Ghadri JR, Meyer M, Styp-Rekowska B, Briand S, Klingenberg R, Jaguszewski M, Matter CM, Djonov V, Mach F, Windecker S, Hoerstrup SP, Thum T, Lüscher TF, Landmesser U. Increased Proangiogenic Activity of Mobilized CD34+ Progenitor Cells of Patients With Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Role of Differential Micro-RNA-378 Expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37(2):341-349

Ulrich V, Rotllan N, Araldi E, Luciano A, Skroblin P, Abonnenc M, Perrotta P, Yin X, Bauer A, Leslie KL, Zhang P, Aryal B, Montgomery RL, Thum T, Martin K, Suarez Y, Mayr M, Fernandez-Hernando C, Sessa WC. Chronic miR-29 antagonism promotes favorable plaque remodeling in atherosclerotic mice. *EMBO Mol Med* 2016;8(6):643-653

Viereck J, Kumarswamy R, Foinquinos A, Xiao K, Avramopoulos P, Kunz M, Dittrich M, Maetzig T, Zimmer K, Remke J, Just A, Fendrich J, Scherf K, Bolesani E, Schambach A, Weidemann F, Zweigerdt R, de Windt LJ, Engelhardt S, Dandekar T, Batkai S, Thum T. Long noncoding RNA Chast promotes cardiac remodeling. *Sci Transl Med* 2016;8(326):326ra22

Weber N, Schwanke K, Greten S, Wendland M, Iorga B, Fischer M, Geers-Knörr C, Hegermann J, Wrede C, Fiedler J, Kempf H, Franke A, Piep B, Pfanne A, Thum T, Martin U, Brenner B, Zweigerdt R, Kraft T. Stiff matrix induces switch to pure beta-cardiac myosin heavy chain expression in human ESC-derived cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol* 2016;111(6):68

Übersichtsarbeiten

Bär C, Chatterjee S, Thum T. Long Noncoding RNAs in Cardiovascular Pathology, Diagnosis, and Therapy. *Circulation* 2016;134(19):1484-1499

Beermann J, Piccoli MT, Viereck J, Thum T. Non-coding RNAs in Development and Disease: Background, Mechanisms, and Therapeutic Approaches. *Physiol Rev* 2016;96(4):1297-1325

Brunel P, Angelini A, Miller D, Potenza L, Loupy A, Zeevi A, Reed EF, Dragun D, Reinsmoen N, Smith RN, West L, Tebutt S, Thum T, Haas M, Mengel M, Revelo P, Fedrigo M, Duong Van Huyen JP, Berry GJ. The XIIIth Banff Conference on Allograft Pathology: The Banff 2015 Heart Meeting Report: Improving Antibody-Mediated Rejection Diagnostics: Strengths, Unmet Needs, and Future Directions. *Am J Transplant* 2017;17(1):42-53

Dangwal S, Schimmel K, Foinquinos A, Xiao K, Thum T. Non-coding RNAs in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol* 2016;DOI: 10.1007/164_2016_99

Lorenzen JM, Thum T. Long noncoding RNAs in kidney and cardiovascular diseases. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(6):360-373

Piccoli MT, Bär C, Thum T. Non-coding RNAs as modulators of the cardiac fibroblast phenotype. *J Mol Cell Cardiol* 2016;92:75-81

Abstracts

2016 wurden 41 Abstracts publiziert.

Promotionen

Martino, Filippo (Dr. med.): Circulating microRNAs are not eliminated by hemodialysis.

Viereck, Janika Margret Oda (Dr. rer. nat. M.Sc. Biotechnology): Non-coding RNAs as theranostics in heart, lung and circulation-Dissertation.

Stipendien

Gupta, Shashi Kumar (PhD): FCVB Travel Grant Award July 2016, from Frontiers in Cardiovascular Biology Congress, European Society of Cardiology, France; Reisekostenstipendium to attend DGK Herbsttagung 6th Oct 2016 from Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz-Und Kreislaufforschung e.V. German Cardiac Society.

Kenneweg, Franziska (PhD student): Reisekostenstipendium für

die DGK Jahrestagung.

Viereck, Janika (PhD): Young Investigator Poster Award der Heart Failure Association.

Chatterjee, Shambhabi (PhD student): DAAD PhD scholarship via RegScience HBRS.

Lorenzen, Johan(Prof. Dr. med.): Memorialstipendium Else Kröner-Fresenius Stiftung; Mentoring Programm der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie 2016.

Schauerte, Celina (PhD student): Reisesstipendium von der European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) für die Kongressteilnahme an "53th ERA-EDTA congress Vienna 2016" in Wien, Österreich.; Sep 2016 Stipendium von DFG, Exzellenzcluster REBIRTH Excellence Cluster zur Teilnahme an der zweijährigen Weiterbildung „TRAIN Academy“ in Hannover und Braunschweig, Deutschland; Reisesstipendium vom Deutschen Akademischen Austauschdienst (DAAD) für die Kongressteilnahme an „ASN Kidney Week 2016“ in Chicago, Illinois, USA.

Derda, Anselm (Med. Student): Deutsche Gesellschaft fuer Kard Otto-Hess Reisekostenstipendium. Anselm Derda, Med. Student: Kaltenbach-Doktorandenstipendium

Piccoli, Maria-Teresa (PhD student): Keystone Scholarship, Keystone Symposia Future of Science Fund.

Dangwal, Seema (PhD): Travel Grant to American Heart Association Meeting.

Wissenschaftspreise

Shashi Kumar Gupta, PhD: Abstractpreis der Segnitz-Ackermann-Stiftung, 6th Oct 2016 from Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz-Und Kreislaufforschung e.V. German Cardiac Society.

Foinquinos, Ariana (PhD): Abstract prize from Segnitz-Ackermann-Stiftung. German Cardiac Society (DGK); Young Investigator Award (2nd). 14th Dutch-German Joint Meeting-Molecular Cardiology Working Groups.

Janika Viereck, PhD: HBRS PhD Preis.

Fiedler, Jan (PhD): Publikationspreis der Arbeitsgruppe Chronische Herzinsuffizienz (DGK).

Lorenzen, Johan(Prof. Dr. med.): Dr. Werner Jackstädt Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie.

Schauerte, Celina (PhD student): Preis für den besten Abstract präsentiert von jungen Autoren bei "53th ERA-EDTA congress Vienna 2016" verliehen durch ERA-EDTA.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.): Editorial Boards: *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 and International Reviewer

activities: German Society of Cardiology (DGK),; German Society of Research (DFG); British Heart Foundation; Health Research Board Ireland,; Austrian Society for Promotion of Scientific Research (FWF); Netherlands Organization for Health Research and Development,; French Research Association (ANR); Dutch Organization for Scientific Research,; Professional Memberships: German Society of Cardiology (DGK),; German Society of Internal Medicine (DGIM); European Association Member for the Study of Diabetes (EASD); American Heart Association Professional Member (AHA); Working Group on Myocardial Function (WG 4), Vice Chair, European Society of Cardiology; Committee for Translational Cardiology, Nucleus Member, European Society of Cardiology; Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology; Fellow of the European

Society of Cardiology (FESC); Fellow of the American Society of Cardiology (FAHA); International Society for Heart Research (ISHR); Member "at large", World section of ISHR; Member of the German Society for Gender Medicine; Advisory Board Member: Aachen Interdisciplinary Center for Clinical Research (IZKF), University Aachen, Germany; Pasteur Institute, Lille, France; National Medical Research Council, Singapore.

Patente

Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.): >25 filed and partly granted patents; 2 licensed patents (anti-fibrotic molecule currently in clinical trials); in 2016: 2 patent filings.

IFB-Tx: Institut für Zelltherapeutika

■ Leiter: Prof. Dr. Ulrike Köhl

Tel.: 0511/532-5718 • E-Mail: koehl.ulrike@mh-hannover.de • 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 Gen- und somatische Zelltherapeutika bzw. biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (sog. Tissue Engineered Products, TEP), 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 konnten in den letzten 1 ½ Jahren in 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 Herstellungserlaubnisse für EBV-, ADV- und multi-virus-spezifische T-Zellen (CTLs) eingeholt werden. Im Lohnauftrag für das ITM wurden bisher erfolgreich 29 CTL-Produkte zur Behandlung von Patienten mit schweren Infektionen nach SZT oder zur Therapie der Post-Lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD) 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 Stromazellen, T-Zell-Rezeptor- $\alpha\beta$ -depletierter Transplantate sowie gen-manipulierter Stamm- und Effektorzellen. Für letztere starteten in 2016 zwei neue Projekte: (1) ein BMBF-gefördertes Projekt zur Herstellung von CAR (chimeric antigen receptor) exprimierenden T-Zellen zur Behandlung von Patienten mit rezidivierendem Melanom (genauere Beschreibung siehe unten) und (2) ein Krebshilfe-gefördertes Projekt zur Etablierung neuartiger CARs, die mit zusätzlichen Elementen ausgestattet werden, um hochmaligne Tumoren besser zu eliminieren.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Automatisierte Herstellung von CAR-T-Zellen zur Behandlung des rezidivierenden Melanoms

Derzeit werden CAR (Chimäre Antigen-Rezeptor)-T-Zell-Therapien entwickelt, die sich gegen Tumor-Stammzellen richten. Ein Beispiel ist unsere im Rahmen des BMBF-Projekts CD20 CAR-TIME (Förderkennzeichen 01EK1507A-C) in Zusammenarbeit mit der Universität zu Köln (Prof. Hinrich Abken) sowie der Miltenyi Biotec GmbH (Bergisch Gladbach)

geförderte CAR-T-Zelltherapie zur Behandlung des rezidivierenden Melanoms.

Im Mausmodell wurde nachgewiesen, dass eine Behandlung mit CD20-spezifischen CAR-T-Zellen das Tumorwachstum inhibierte, obwohl die CD20-positiven Zellen nur zwei Prozent der Tumormasse ausmachten. Diese Erkenntnis lieferte die Basis für die Herstellung der CAR-T-Zellen mit Spezifität gegen humanes CD20 für die Anwendung im Menschen (Schmidt et al., 2011, PNAS). In einer klinischen Phase I-Studie sollen später 15 Melanompatienten mit autologen CD20-spezifischen CAR-T-Zellen behandelt werden. Eingeschlossen werden Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf (Stadium III oder IV) nach Versagen der Standardtherapie. Insbesondere soll die Sicherheit der Therapie und des CAR-T-Zell-Produkts nach GMP-konformer Herstellung in einem automatischen, geschlossenen System, dem CliniMACS Prodigy (Miltenyi Biotec GmbH, Abbildung 4B), beim rezidivierenden Melanom geprüft werden.

In der EU werden CAR-T-Zellen als genmodifizierte Zelltherapeutika (gene therapy medicinal products, GTMPs) risikobasiert den Arzneimitteln für neuartige Therapien (advanced therapy medicinal products, ATMPs) zugeordnet und einem strengen zentralisierten Zulassungsprozess unterzogen (Richtlinie 2009/120/EG der Kommission, Verordnung (EG) 1394/2007). Die Genehmigung zur Durchführung klinischer Prüfungen mit CAR-T-Zellen am Menschen durch das deutsche Bundesinstitut für Impfstoffe und Biomedizinische Arzneimittel (Paul-Ehrlich-Institut, Langen) setzt die Einhaltung derartiger Richtlinien und die besondere Berücksichtigung des aktuellen Stands der biomedizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Technik voraus.

Um ausreichende Mengen CAR-exprimierender T-Zellen bereitstellen zu können, müssen diese in klinischem Maßstab ex vivo unter Einhaltung der Guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) nicht nur transduziert, sondern auch vermehrt werden. Produktionsumgebung, -ausrüstung und -prozesse müssen dabei neben der aseptischen Herstellung des sterilen Arzneimittels auch den Schutz des mit der Herstellung betrauten Personals vor einer Exposition mit dem Vektor sicherstellen. Im Rahmen des CD20 CAR-TIME-Projekts erfolgt der komplexe Herstellungsprozess wie oben erwähnt im geschlossenen System des Zellprozessors CliniMACS Prodigy. Durch In-Prozess- und Qualitätskontrollen wurden an Zwischenstufen und Endprodukten Reinheit, Gehalt, Identität und Aktivität der CAR-T-Zellen geprüft. Dies erfolgte unter anderem durch 1. die quantitative durchflusszytometrische Analyse der Zellarten (Abbildung 1), 2. die Bestimmung des Glukosegehalts (Abbildung 2), 3. der CD20 CAR-Expression und Vitalität (Abbildung 3), sowie 4. die Anzahl der Vektorkopien (vector copy number, VCN) im Genom der transduzierten Zellen mittels quantitativer Real-Time-PCR. Zur Dokumentation wurden die Kulturen überdies in verschiedenen Stadien des Herstellungsprozesses fotografiert (Beispiel in Abbildung 4).

Zur Gewinnung von T-Zellen wurden diese aus Leukapheresen immunmagnetisch mit Hilfe von CD62L bzw. CD4/CD8- Magnetbeads angereichert (Priesner et al., 2016, HGT) Diese wurden zum Teil unmittelbar ($n = 3$) oder nach Kryokonservierung weiterverarbeitet ($n = 1$). Die Vermehrung der Zellen verlief in allen „Clinical Scale“-Läufen sehr ähnlich. Dabei kehrte sich das Verhältnis der CD4- und CD8-positiven T-Zell-Subpopulationen über die Kultivierung in allen Läufen um. Im unteren Beispiel von ursprünglich 2,3:1 zu 1:1,3 (Abbildung 1).

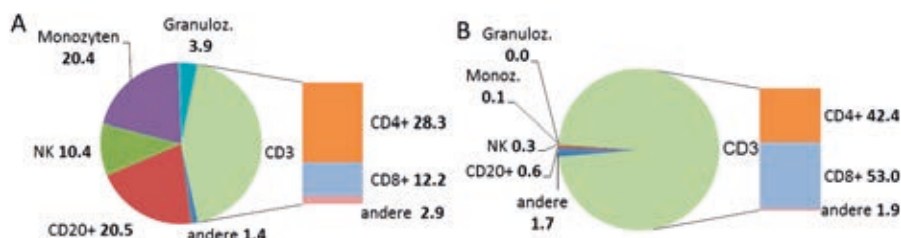


Abb. 1: Zellkompositionen von Apherese- und Endprodukt. A. Das Aphereseprodukt enthielt neben T-Zellen unter anderem Monozyten, NK-Zellen und Granulozyten. Die beiden Subtypen der CD3 positiven T-Zellen lagen im Verhältnis von 2,3:1 (CD4+/CD8+) vor. B: Zellkomposition des Endproduktes. Immunselektion und Kulturbedingungen führten zu einem T-Zellprodukt hoher Reinheit. Das Verhältnis von CD4+/CD8+ T-Zellen verschob sich zu Gunsten der CD8-positiven Zellen.

Als Surrogat für die Erschöpfung von Nährstoffen im Kulturmedium wurde die Glukosekonzentration mit dem Accu-Chek Aviva-Blutzucker-Messgerät (Roche, Mannheim) bestimmt. Deren zeitlicher Verlauf ist durch die Glukoseaufnahme der Zellen und die Zuführung frischen Mediums charakterisiert. Durch automatisierte Zugabe von oder teilweisen Austausch von Kulturüberstand mit frischem Medium konnte eine Nährstofflimitierung durch Unterschreiten eines kritischen Schwellenwerts von 100 mg/dL vermieden werden (Abbildung 2).

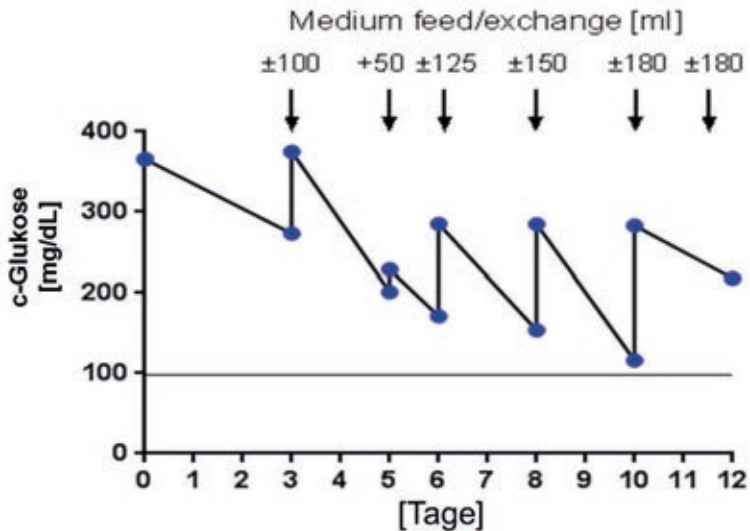


Abb. 2: Verlauf des Glukosegehalts während der T-Zellkultivierung im CliniMACS Prodigy.

Zur Bestimmung der Transduktionseffizienz wurden CAR-exprimierende Zellen mit einem PE-(Phycoerythrin)-markierten anti-Idiotyp-Antikörper markiert. Im ersten CD20 CAR-Lauf betrug die Transduktionseffizienz 10% (Abbildung 3A). Neben der Anzahl wurde auch die Vitalität der T-Zellen ebenfalls durchflusszytometrisch bestimmt. Bei durchgängig hohen Vitalitäten von über 90% konnten die Zellen über die 12tägige Kultivierung auf das 50fache des Ausgangswertes vermehrt werden (Abbildung 3B).

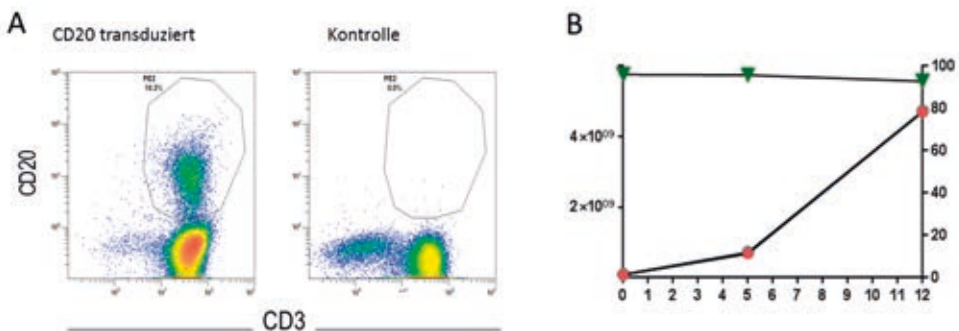


Abb. 3: A. Durchflusszytometrische Bestimmung der CAR-Expression. Am Ende der Kultivierung exprimieren rund 10% der T-Zellen den CD20 CAR-Rezeptor. B. Durchflusszytometrische Bestimmung der Zellexpansion und Vitalität. Die Zellzahl konnte über die Kulturdauer auf das 50fache des Ausgangswertes erhöht werden, der Anteil lebender, 7-AAD-negativer mononukleärer Zellen lag durchgängig über 90% (modifiziert nach Priesner et al., 2016, HGT).

Das in den Zellprozessor integrierte Lichtmikroskop erlaubt eine morphologische Kontrolle des Kulturverlaufs, z. B. die charakteristische Aggregation der T-Zellen nach Aktivierung mit MACS GMP TransAct CD3/CD28 kit, Miltenyi Biotec GmbH (Abbildung 4A).

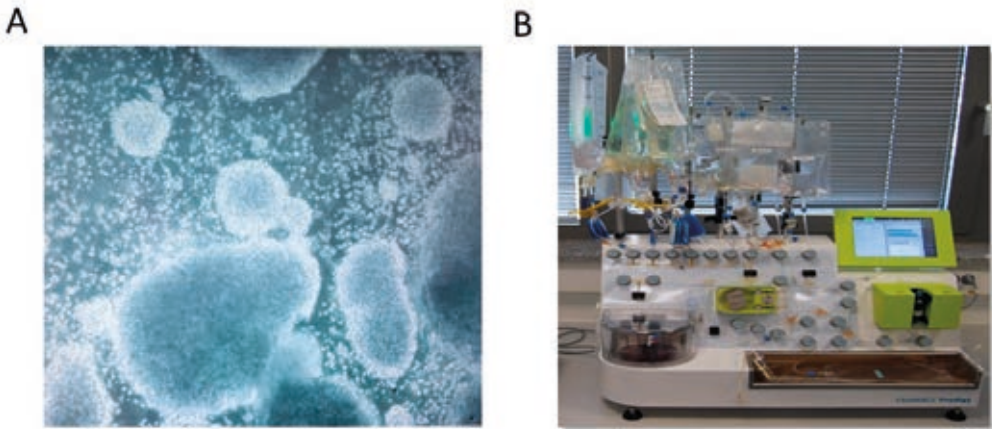


Abb. 4: A. Proliferierende CAR-T-Zellen im CliniMACS Prodigy (Vergrößerung 400fach) vier Tage nach Start der Kultivierung (Zuther et al., 2017, J Onkologie, im Druck). B. CliniMACS Prodigy System zur Herstellung GMP-konformer Zellprodukte.

Ausblick

CAR-T-Zellen sind vielversprechende Wirkstoffkandidaten für die Krebstherapie, deren Wirksamkeit vor allem bei Therapie-refraktären Leukämien und Lymphomen mit beeindruckenden Ergebnissen klinisch nachgewiesen wurde. Im Rahmen des Projekts CD20 CAR-TIME soll das Anwendungsspektrum der CAR-T-Zellen unter Einsatz des geschlossenen Systems CliniMACS Prodigy zur Behandlung des Melanoms ausgeweitet werden. Durch den Automatisierungsgrad dieser Plattform und der sich daraus ergebenden Standardisierung können die Produktvariabilität minimiert und langfristig möglicherweise Herstellungskosten gesenkt werden. Eine CAR-T-Zell-Therapie könnte somit vielen Patienten effektiv, sicher und kostengünstig zugänglich gemacht werden.

Danksagung

Wir danken dem Bundesministerium für Bildung und Forschung für die Förderung des Projekts CD20 CAR-TIME (Förderkennzeichen 01EK1507A-C).

■ Projektleitung: Glienke, Wolfgang (Dr.), Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Abken, Hinrich (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Köln; Rauser, Georg (Dr.), Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach; Förderung: BMBF

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

SFB 738, Projekt C10: Immuntherapie mit NK-Zellen mit bispezifischen Antigenrezeptoren zur Elimination von AML-Stammzellen

■ Projektleitung: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schambach, Axel (Prof. Dr.), MHH; Morgan, Michael (PD Dr.), MHH; Ganser, Arnold (Prof. Dr.), MHH; Heuser, Michael (Prof. Dr.), MHH; Förderung: DFG

CD20 CAR-TIME: CD20CAR transduzierte T-Zellen für die individualisierte Melanomtherapie - Teilprojekt Herstellung Zellprodukte (Fkz.: 01EK1507B)

■ Projektleitung: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.), Glienke, Wolfgang (Dr.); Kooperationspartner: Abken, Hinrich (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Köln; Rauser, Georg (Dr.), Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach; Förderung: BMBF

TRUCKS: From CARs to TRUCKs: Induction of a concerted antitumor immune Response by engineered T cells

■ Projektleitung: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.), Glienke, Wolfgang (Dr.); Kooperationspartner: Mackensen, Andreas (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Erlangen; Rössig, Claudia (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Münster; Wels, Winfried (Prof. Dr.), Georg-Speyer-Haus Frankfurt; Hudecek, Michael (Dr.), Universitätsklinikum Würzburg; Schambach, Axel (Prof. Dr.), MHH; Moritz, Thomas (Prof. Dr.), MHH; Abken, Hinrich (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Köln; Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr.), MHH; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Visualized fluorescence microscopy of NK-cell mediated Lysis of CD30+ target cells in presence and Absence of AFM13

■ Projektleitung: Klöss, Stephan (Dr.); Förderung: Wirtschaft

Originalpublikationen

Bogdanou D, Penna-Martinez M, Filmann N, Chung TL, Moran-Auth Y, Wehrle J, Cappel C, Huenecke S, Herrmann E, Koehl U, Badenhoop K. T-lymphocyte and glycemic status after vitamin D treatment in type 1 diabetes: A randomized controlled trial with sequential crossover. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33(3):e2865

Gerstner S, Köhler W, Heidkamp G, Purbojo A, Uchida S, Ekici AB, Heger L, Luetke-Eversloh M, Schubert R, Bader P, Klingebiel T, Koehl U, Mackensen A, Romagnani C, Cesnjevar R, Dudziak D, Ullrich E. Specific phenotype and function of CD56-expressing innate immune cell subsets in human thymus. *J Leukoc Biol* 2016;100(6):1297-1310

Huenecke S, Bremm M, Cappel C, Esser R, Quaiser A, Bonig H, Jarisch A, Soerensen J, Klingebiel T, Bader P, Koehl U. Optimization of individualized graft composition: CD3/CD19 depletion combined with CD34 selection for haploidentical transplantation. *Transfusion* 2016;56(9):2336-2345

Huenecke S, Fryns E, Wittekindt B, Buxmann H, Königs C, Quaiser A, Fischer D, Bremm M, Klingebiel T, Koehl U, Schloesser R, Bochennek K. Percentiles of Lymphocyte Subsets in Preterm Infants According to Gestational Age Compared to Children and Adolescents. *Scand J Immunol* 2016;84(5):291-298

Priesner C, Aleksandrova K, Esser R, Mockel-Tenbrinck N, Leise J, Drechsel K, Marburger M, Quaiser A, Goudeva L, Arseniev L, Kaiser A, Glienke W, Koehl U. Automated enrichment, transduction and expansion of clinical-scale CD62L+ T cells for manufacturing of GTMPs. *Hum Gene Ther* 2016;DOI: 10.1089/hum.2016.091

Priesner C, Esser R, Tischer S, Marburger M, Aleksandrova K, Maecker-Kolhoff B, Heuft HG, Goudeva L, Blaszyk R, Arseniev L, Köhl U, Eiz-Vesper B, Klöss S. Comparative Analysis of Clinical-Scale IFN-gamma-Positive T-Cell Enrichment Using Partially and Fully Integrated Platforms. *Front Immunol* 2016;7:393

Roemer A, Köhl U, Majdani O, Klöß S, Falk C, Haumann S, Lenarz T, Kral A, Warnecke A. Biohybrid cochlear implants in human neurosensory restoration. *Stem Cell Res Ther* 2016;7(1):148

Vyas M, Schneider AC, Shatnyeva O, Reiners KS, Tawadros S, Kloess S, Köhl U, Hallek M, Hansen HP, Pogge von Strandmann E. Mono- and dual-targeting triplebodies activate natural killer cells and have anti-tumor activity in vitro and in vivo against chronic lymphocytic leukemia. *Oncoimmunology* 2016;5(9):e1211220

Übersichtsarbeiten

Koehl U, Kalberer C, Spanholtz J, Lee DA, Miller JS, Cooley S, Lowdell M, Uharek L, Klingemann H, Curti A, Leung W, Alici E. Advances in clinical NK cell studies: Donor selection, manufacturing and quality control. *Oncoimmunology* 2015;5(4):e1115178

Herausgeberschaften

Sack U [Hrsg.]: *Zelluläre Diagnostik und Therapie*. Berlin Boston: De Gruyter, 2016. XV, 426 S.

Abstracts

2016 wurden 14 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Köhl, Ulrike (Prof. Dr.): Sprecher: EU-Konsortium NATURIMMUN; Handling Editor: *Frontiers Immunology*; 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 / Genterapie Frankfurt (KGF), European working group on clinical cell analysis (EWGCCA); Gutachtertätigkeiten: EMA (European Medicine Agency), Carreras-Stiftung, Deutsche Krebshilfe, Austrian Science Foundation, Foundation for Scientific Research Belgium, Nature Medicine, New England Journal of Medicine, 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, Mikroumfeld

Forschungsprofil

Das Institut für Transplantationsimmunologie, das in das BMBF-geförderte Integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation (IFB-Tx) eingebunden ist, widmet sich mit seiner Core Facility Immunmonitoring und der Forschungsgruppe Immunregulation vorwiegend der patienten-orientierten Untersuchung der angeborenen und adaptiven Immunantwort nach Transplantation von soliden Organen bzw. Stammzellen. Ein Fokus liegt dabei auf der Erforschung der Mechanismen, die während der ex-vivo-Phase des Organs den sog. Ischämie/Reperfusionsschaden (IRI) verursachen. Dabei spielt das angeborene Immunsystem eine wichtige Rolle, da zelleigene Sensoren diesen IRI-Stress wahrnehmen und ein Inflammationssignal auslösen, das wiederum in direktem Zusammenhang mit der Entzündungsreaktion des Empfängers steht und auch für spätere Komplikationen, inklusive Abstoßungsreaktionen, mitverantwortlich ist. Darüber hinaus gilt unser wissenschaftliches Interesse in Kooperation mit klinischen Partnern der MHH und anderen Unikliniken auch der Regulation von Immunreaktionen bei soliden Tumoren, Infektionen, bis hin zur Pathophysiologie von Entzündungen des kardiovaskulären Systems.

In diesem klinischen Umfeld erforschen wir grundlegende Mechanismen in dem komplizierten Zusammenspiel aus angeborener und erworbener Immunität. Ein wichtiges Ziel ist dabei, die gewonnenen Erkenntnisse auf die klinische Situation zu übertragen und damit eine Perspektive für die Therapieverbesserung durch gezieltes Ansetzen an diesen immunologischen Stellschrauben eröffnen zu können. Ein besonderes Augenmerk gilt der immunologischen Schnittstelle zwischen der Abstoßung von soliden Organen nach Transplantation und soliden Tumoren, die im Zuge ihrer Progression unterschiedliche Resistenzmechanismen entwickeln, um u.a. der immunologischen Kontrolle zu entgehen. Unser Ansatz ist dabei, von soliden Tumoren zu lernen, wie sich ein Gewebe im Sinne einer immunologischen Toleranz vor dem Angriff des Immunsystems schützen kann. Im Gegenzug können wir von einer Abstoßungsreaktion nach Organtransplantation vor allem Details über die Kinetik lernen, mit der zunächst das angeborene, gefolgt vom adaptiven Immunsystem auf das Transplantat reagiert. Diese Interdependenz zwischen angeborener und adaptiver Immunantwort im zeitlichen und funktionellen Ablauf nach einer Organtransplantation stellt das Herzstück unserer Transplantationsarbeiten dar. Um Aussagen über den Funktionszustand des Immunsystems treffen zu können, ist es erforderlich, über die 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 z. B. eine Optimierung der individuellen Einstellung der Immunsuppression erreicht werden kann. Ein weiteres Ziel unserer Arbeitsgruppe ist es dabei, die „gemeinsamen immunologischen Konstanten“ (Biomarker) zu identifizieren, die für die Transplantatabstoßung verantwortlich sind und daher gezielt inhibiert werden müssen, um das Transplantat zu schützen bzw. neue Zielstrukturen für eine maßgeschneiderte Immunsuppression darzustellen.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Angeborene und adaptive Immunität in der Tumor- und Transplantationsimmunologie

Chemokinrezeptoren als Ziele einer Immuntherapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom

Chemokine regulieren über die Bindung an ihre jeweiligen Chemokinrezeptoren die Migration von Leukozyten in lymphatisches Gewebe und Organe. Seit einiger Zeit ist bekannt, dass solide Tumore das Immunsystem auch auf dieser Ebene beeinflussen, indem sie einerseits die Infiltration von T- oder NK-Zellen in Tumorgewebe verhindern, andererseits dort deren Effektorfunktionen blockieren oder zugunsten des Tumorwachstums manipulieren. Bei Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms (CRC) konnten wir in Zusammenarbeit mit Klinikern des NCT in Heidelberg eine Tumorevasionsstrategie aufzeigen, wobei T-Zellen über das Chemokin RANTES (CCL5) an der Invasionsfront zwischen Tumor- und umgebendem Lebergewebe festgehalten und durch Interaktionen mit Monozyten über die PD-1/PD-L1 Achse funktionell inaktiviert wurden (Abb. 1). Zusätzlich exprimierten CRC-Tumorzellen den CCL5-Rezeptor CCR5 als zusätzlichen Wachstumsfaktor. Aufgrund dieser Befunde wurde der CCR5-Rezeptor als Zielstruktur für eine therapeutische Intervention ausgewählt und eine Phase I Studie mit dem CCR5-Inhibitor Maraviroc an 12 Patienten mit austherapiertem metastasiertem CRC durchgeführt. Durch das Monitoring des Tumorgewebes der Patienten konnten diese beiden Mechanismen durch die Interferenz mit Maraviroc bestätigt werden und in einigen Fällen ein partielles Ansprechen beobachtet werden (Halama et al. *Canc. Cell* 2016).

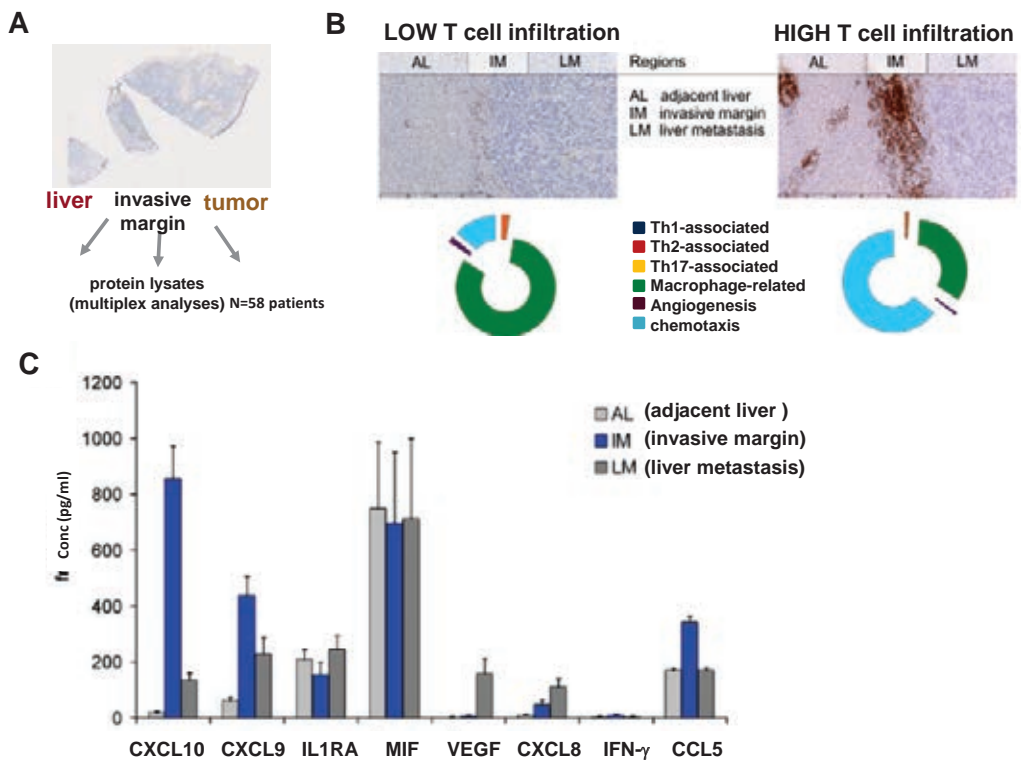


Abb. 1: Steuerung der T-Zell-Infiltration in CRC-Tumormetastasen: in der Invasionsfront zwischen der CRC-Tumormetastase und dem umgebenden Lebergewebe findet sich häufig eine Anreicherung von T-Zellen, die nicht in das Tumorgewebe vordringen können (A, B). Aus den Geweberegionen der Gefrierschnitte wurde das Microenvironment auf Proteinebene bestimmt. Dabei zeigte sich eine deutliche Anreicherung der Chemokine RANTES (CCL5), IP-10 (CXCL10) in der Invasionsfront, während Th1 Zytokine nur in sehr geringen Konzentrationen nachzuweisen waren.

Angeborene und adaptive Immunität in der Lungentransplantation

Im Bereich Lungen- bzw. Herztransplantation liegt ein Schwerpunkt auf der Erforschung des sog. Ischämie/Reperfusionsschadens (Kooperation mit PD Dr. G. Warnecke, Dr. B. Wiegmann, HTTG). Die kalte, ex vivo Konservierung des Organs vor Transplantation und seine warme Reperfusion nach Gefäßanschluss verursachen einen hauptsächlich durch das angeborene Immunsystem ausgelösten Organschaden, der in direktem Zusammenhang mit der Entzündungsreaktion des Empfängers steht und im Falle der Lungentransplantation am primären Transplantatversagen (primary graft dysfunction, PGD) beteiligt ist. Derzeit werden in der Literatur verschiedene molekulare Mechanismen diskutiert, aus denen sich einerseits Biomarkerkandidaten für den Grad der Organschädigung und andererseits Zielstrukturen für eine Verbesserung der Organkonservierung durch Blockade dieser Mechanismen identifizieren lassen könnten. Die schnelle Reaktionsfähigkeit des angeborenen Immunsystems prädestiniert es geradezu für eine Beteiligung am Ischämie/Reperfusionsschaden, ein Zusammenhang, den wir derzeit im Kontext der ex vivo-Perfusion der Lunge (INSPIRE Studie, G. Warnecke, B. Wiegmann, HTTG) untersuchen. Über ein enges Monitoring der Patienten vor und in den ersten 24 Stunden nach Lungentransplantation wollen wir zentrale Mechanismen der Aktivierung der angeborenen (innate) Stressantwort identifizieren und nachweisen, dass sie eine Steilvorlage für die kaskadenartige Entwicklung einer späteren allospezifischen T-zellvermittelten Immunantwort sowie von spenderspezifischen Antikörpern (donor-specific antibodies, DSA) darstellt. Die Aufklärung dieses Zusammenhangs könnte ein therapeutisches Fenster für eine gezielte Intervention während der Organkonservierung eröffnen, in dem der primäre Ischämie/ Reperfusionsschaden reduziert wird, womit eine Verbesserung des Langzeitüberlebens durch Reduktion der chronischen Rejektion und anderer Komplikationen erzielt werden könnte.

In enger Zusammenarbeit mit Frau Dr. Wiegmann, PD Dr. Warnecke und Dr. A. Knöfel (HTTG) wurde an mehr als 120 Patienten mit Lungen-, 20 Patienten mit Herz- und vier Patienten mit kombinierter Herz/ Lungentransplantation ein spezielles Immunmonitoring durchgeführt, wobei u.a. verschiedene T-, B-, NK- und Monozytenpopulationen mittels Durchflusszytometrie quantifiziert werden. Bei lungentransplantierten Patienten war zum Zeitpunkt T0, ca. 2-4 Stunden nach Transplantation, eine Verschiebung zugunsten der NK-Zellen im Blut nachweisbar, wohingegen vor allem bei CD4+ T-Zellen eine Abnahme zu verzeichnen war (Abb. 2A). Da die Lunge ein leukozytenreiches Organ repräsentiert, wollten wir die Hypothese überprüfen, ob dieser Anstieg der NK-Zellen möglicherweise auf das Auswandern von Spenderzellen aus der transplantierten Lunge in die Peripherie des Empfängers zurück zu führen sein könnte. Um dies nachzuweisen, haben wir auf der Basis der HLA-Unterschiede zwischen Spender und Empfänger eine FACS-basierte Nachweismethode für Spenderleukozyten etabliert. An einem Kollektiv von 13 Patienten konnten wir eindeutig zeigen, dass zum Zeitpunkt T0 tatsächlich Spender-Lymphozyten im Empfängerblut nachweisbar sind, wobei in diesem Fall HLA-A*01-positive Spender-NK-Zellen den überwiegenden Anteil gegenüber T-Zellen bildeten (Abb. 2). Zum Zeitpunkt T0 setzt sich bei diesem lungentransplantierten Patienten das NK-Zellrepertoire zu fast 50% aus Spender-NK-Zellen zusammen, die aus der transplantierten Lunge in die Peripherie ausgewandert sind. Dagegen stammen nur 16,5% der CD8+ T-Zellen und nur 1,2 % der CD4+ T-Zellen aus der Spenderlunge (Abb. 2B).

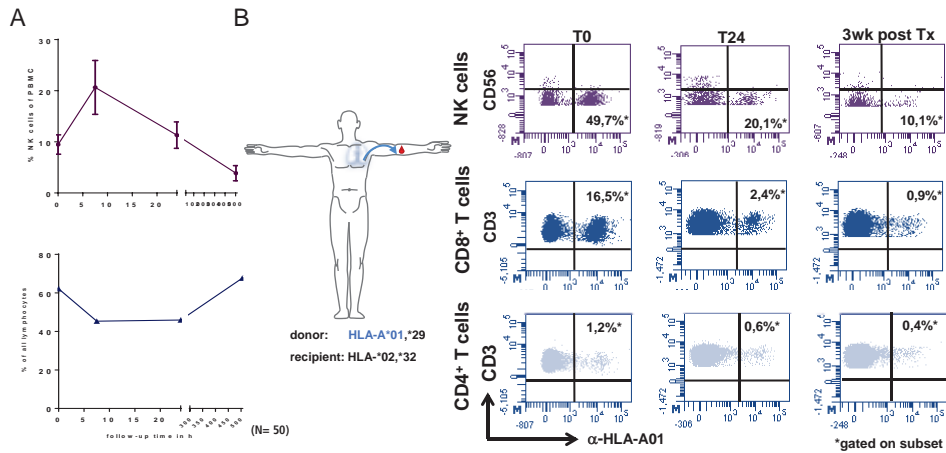


Abb. 2: Verschiebung der Lymphozytenpopulationen durch Spender-NK-Zellen in der Peripherie von Lungempfängern: Nach Lungentransplantation verschiebt sich die Lymphozytenverteilung zugunsten der NK-Zellen mit einer relativen Verminderung der T-Zellen (A). Über die spezifische Färbung von Spender-HLA-Klasse-I-Molekülen, an diesem Beispiel HLA-A*01, konnte nachgewiesen werden, dass direkt nach Transplantation vorwiegend NK-Zellen aus der Lunge in die Peripherie des Empfängers auswandern (B). Bereits 25 Stunden nach Transplantation verschwindet ein Großteil dieser Spenderzellen wieder aus dem Empfängerblut.

Humane NK-Zellen lassen sich anhand ihrer Oberflächenmarker in die sog. CD16+CD56dim und CD16-CD56bright NK-Zellen unterteilen, wobei die CD16+CD56dim NK-Zellen mit ca. 90% der NK-Zellen die Hauptpopulation im Blut darstellen. In Lymphknoten, Tonsille oder Leber findet man dagegen fast ausschließlich die CD16-CD56bright NK-Zell-Population. Umso überraschender war daher der Befund, dass diese Spender-NK-Zellen ebenfalls einen CD16+CD56dim NK-Zell-Phänotyp aufwiesen. Um nachzuweisen, ob dieser NK-Zell-Phänotyp ebenfalls in der Lunge dominant ist, haben wir eine nicht-invasive Methode für die Analyse lungenständiger Immunzellen entwickelt. Dabei werden direkt nach Transplantation die Zellen aus der Perfusionslösung untersucht, in der die Lunge ex vivo während der kalten Ischämiephase gelagert wird. Die FACS-Analyse dieser Zellen im Perfusat ergab, dass auch hier die CD16+CD56dim NK-Zellpopulation den Hauptanteil des NK-Zellrepertoires repräsentierte, während CD16-CD56bright NK-Zellen kaum nachweisbar waren (Abb. 3).

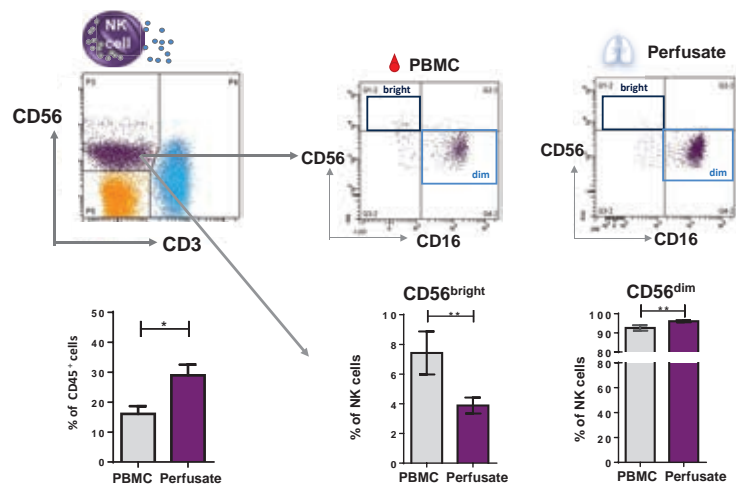


Abb. 3: Das NK-Zellrepertoire im Perfusat wird von der CD16+CD56dim NK-Zellpopulation dominiert: Im Vergleich zu peripherem Blut befindet sich im Perfusat ein höherer Prozentsatz an NK-Zellen. Außerdem ist die Frequenz der CD16+CD56dim NK-Zellen signifikant erhöht, wohingegen CD16-CD56bright NK-Zellen kaum nachweisbar sind.

Außerdem wiesen auch T-Zellen aus dem Perfusat einige phänotypische Besonderheiten auf, indem CD8+ zytotoxische statt CD4+ Helfer T-Zellen das Repertoire dominierten. Außerdem exprimierte ein signifikant höherer Prozentsatz der CD8+ T-Zellen im Perfusat den Geweberetentionsmarker CD69 (Abb. 4). Zu diesen phänotypischen Besonderheiten gehört auch die signifikant erhöhte Frequenz KIR-positiver (killer-immunoglobuline-like receptor) T- und NK-Zellen im Perfusat (Daten nicht gezeigt). Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass sich das lungenständige T- und NK-Zell-Repertoire phänotypisch deutlich vom peripheren Repertoire unterscheidet. Lungenständige NK-Zellen können direkt nach Transplantation aus der Spenderlunge in die Peripherie des Empfängers auswandern. Die klinische Relevanz dieses transienten Chimärismus nach Lungentransplantation ist Gegenstand unserer aktuellen Untersuchungen.

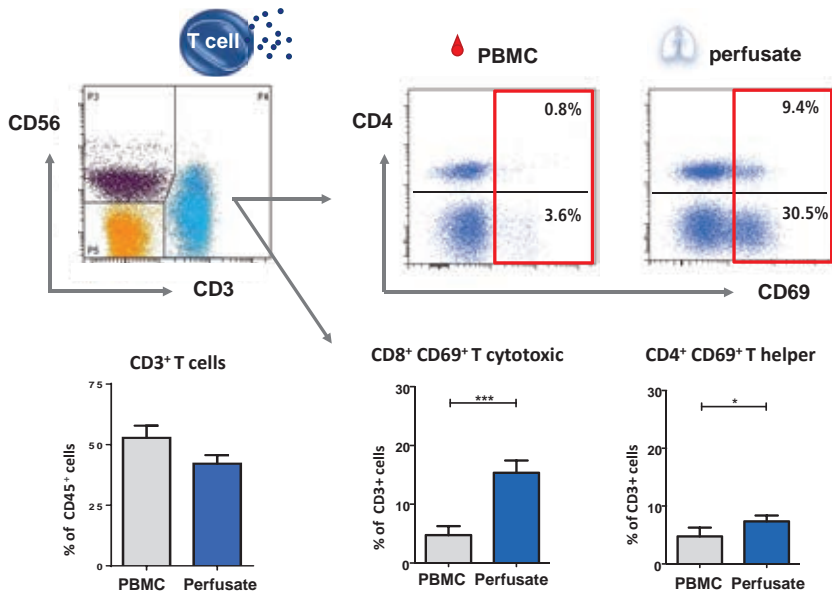


Abb. 4: CD69-exprimierende T-Zellen sind im Lungenperfusat signifikant angereichert: Das T-Zellrepertoire im Perfusat ist durch eine revertierte CD4/CD8 T-Zellratio mit einer hohen Frequenz CD8+ zytotoxischer T-Zellen gekennzeichnet. Außerdem exprimiert ein signifikant höherer Anteil den Geweberetentionsmarker CD69.

Parallel zu den Immunzellen studieren wir auch Zytokine und Chemokine, sowie endotheliale und epitheliale Wachstumsfaktoren, also das sog. Mikromilieu in Blut und Perfusat. Dabei konnten nicht nur Parameter wie das proinflammatorische Zytokin IL-6 als Marker für die systemische Inflammation nach Transplantation identifiziert werden, sondern auch positive 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 weiterer Biomarkerkandidaten, die in Zukunft eine präzisere Auskunft über den immunologischen Zustand eines Organs erlauben, die wiederum dazu dienen soll, die Immunreaktion des Empfängers besser quantifizieren und auf lange Sicht mittels Immunsuppression besser kontrollieren zu können.

In unserem SFB738 Projekt B3 bearbeiten wir gemeinsam das in der Arbeitsgruppe von PD Dr. G. Warnecke (HTTG) etablierte humanisierte Mausmodell zu Transplantarteriosklerose, indem überschüssige Aortengefäßstückchen von Spenderlungen in die Bauchorta von NRG (NOD/Rag-/-/cg-/-) Mäusen implantiert werden. Diese immundefizienten Mäuse werden anschließend mit PBMC des jeweiligen Empfängers rekonstituiert, um die Alloreaktivität anhand der Arteriosklerose, i.e. Okklusion des Spendergefäßes, quantifizieren zu können. Die Gruppe von G. Warnecke konnte

zeigen, dass tatsächlich die Anwesenheit von Empfänger-PBMC eine Gefäßokklusion induzieren und CD4+CD25high regulatorische T-Zellen (Treg) diese Alloreaktivität unterdrücken können (Siemieni et al. AJT, 2016). Im Serum der Mäuse korrelierte die Menge an systemischen humanen pro-inflammatorischen Zytokinen wie IFN-g und Chemokinen wie CXCL10 (IP-10) mit dieser lokalen Transplantarteriosklerose. Darüber hinaus ließ sich der Endothelschaden an signifikant erhöhten Spiegeln von ICAM-1 und VCAM in den Mäusen mit Okklusion nachweisen. Unsere aktuellen Analysen geben Hinweise darauf, dass sich in diesem Transplantarteriosklerosemodell nicht nur die immunologische Situation nachweisen lässt, sondern dies auch mit klinischen Parametern z. B. dem PGD-score korreliert werden kann.

Ausblick

Ein wichtiges langfristiges Ziel unserer Forschungsaktivitäten ist es, den individuellen Immunstatus von Patienten nach Organ- bzw. Stammzelltransplantation bzw. Tumorpatienten möglichst präzise bestimmen und eine therapeutische Intervention dadurch optimieren zu können - im Sinne einer „Präzisions-Medizin“, die die grundlegenden immunologischen Prinzipien für die Optimierung der Patientenbehandlung heranzieht. Die Entwicklung einer Tumorthherapie des CRC ist ein Beispiel für die Translation von Forschungsergebnissen in eine therapeutische Anwendung - wofür neben der engen Zusammenarbeit zwischen Klinikern und Forschern ein langer Atem notwendig ist. Diese Strategie werden wir im Sinne einer Immunologie für Intervention (I4I) auch für die solide Organtransplantation weiterentwickeln.

■ Projektleitung: Falk, Christine, Prof. Dr.; Kooperationspartner: Warnecke, Gregor, (PD. Dr.), Wiegmann, Bettina, Abteilung für Herz-, Thorax-, Transplantations-, und Gefäßchirurgie, Schwerk, Nicolaus (Dr.), Müller, Carsten (Dr.), Abteilung für pädiatrische Pneumologie, Haller, Hermann (Prof. Dr.), Schiffer, Mario (Prof. Dr.), Abteilung für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Baumann, Ulrich (Prof. Dr.), Goldschmidt, Imeke (Dr.), Abteilung für pädiatrische Nieren- und Stoffwechselerkrankungen, Pädiatrische Gastroenterologie, Lehner, Frank (PD Dr.), Vondran, Florian (Dr.), Abteilung für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Melk, Anette (Prof. Dr.), Abteilung für pädiatrische Nieren- und Stoffwechselerkrankungen, Pädiatrische Nephrologie; Förderung: DFG, SFB738 Projekt B3 (Koprojektleiter Warnecke, Gregor (PD Dr.)), IFB-Tx OPEX_2 (Projektleiter Wiegmann, B. (Dr.))

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

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), 07.801 "Part I: Genetic susceptibility and biomarkers of infection control (SP3)"

■ 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: Warnecke, Gregor (PD. Dr.), Wiegmann, Bettina (Dr.), Sarikouch, Samir (Dr.), Tudorache, Igor (Dr). Abteilung für Herz-, Thorax-, Transplantations-, und Gefäßchirurgie; Schwerk, Nicolaus (Dr.), Müller, Carsten (Dr.), Abteilung für pädiatrische Pneumologie; Haller, Hermann (Prof. Dr.), Schiffer, Mario (Prof. Dr.), Abteilung für Nieren- und Hochdruckerkrankungen; Baumann, Ulrich (Prof. Dr.), Goldschmidt, Imeke (Dr.), Abteilung für pädiatrische Nieren- und Stoffwechselerkrankungen, Pädiatrische Gastroenterologie; Lehner, Frank (PD Dr.), Vondran, Florian (Dr.), Abteilung für Viszeral- und Transplantationschirurgie; Bantel, Heike (Prof. Dr.), Wirth, Thomas (Prof. Dr.), Jäckel, Elmar (Dr.) Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Melk, Anette (Prof. Dr.), Abteilung für pädiatrische Nieren- und Stoffwechselerkrankungen, Pädiatrische Nephrologie, Dittrich-Breiholz, Oliver (Dr.), Förderung: BMBF

Originalpublikationen

Exterkate L, Slegtenhorst BR, Kelm M, Seyda M, Schuitenmaker JM, Quante M, Uehara H, El Khal A, Tullius SG. Frailty and Transplantation. *Transplantation* 2016;100(4):727-733

Gisa A, Suneetha PV, Behrendt P, Pischke S, Bremer B, Falk CS, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H, Kraft AR. Cross-genotype-specific T-cell responses in acute hepatitis E virus (HEV) infection. *J Viral Hepat* 2016;23(4):305-315

Gupta SK, Itagaki R, Zheng X, Batkai S, Thum S, Ahmad F, Van Aelst LN, Sharma A, Piccoli MT, Weinberger F, Fiedler J, Heuser M, Heymans S, Falk CS, Förster R, Schrepfer S, Thum T. miR-21 promotes fibrosis in an acute cardiac allograft transplantation model. *Cardiovasc Res* 2016;110(2):215-226

Halama N, Zoernig I, Berthel A, Kahlert C, Klupp F, Suarez-Carmona M, Suetterlin T, Brand K, Krauss J, Lasitschka F, Lerchl T, Luckner-Minden C, Ulrich A, Koch M, Weitj J, Schneider M, Buechler MW, Zitvogel L, Herrmann T, Benner A, Kunz C, Luecke S, Springfield C, Grabe N, Falk CS, Jaeger D. Tumoral Immune Cell Exploitation in Colorectal Cancer Metastases Can Be Targeted Effectively by Anti-CCR5 Therapy in Cancer Patients. *Cancer Cell* 2016;29(4):587-601

Hengst J, Falk CS, Schlaphoff V, Deterding K, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. Direct-Acting Antiviral-Induced Hepatitis C Virus Clearance Does Not Completely Restore the Altered Cytokine and Chemokine Milieu in Patients With Chronic Hepatitis C. *J Infect Dis* 2016;214(12):1965-1974

Höner Zu Siederdisen C, Rinker F, Maasoumy B, Wiegand SB, Filmann N, Falk CS, Deterding K, Port K, Mix C, Manns MP, Herrmann E, Wedemeyer H, Kraft AR, Cornberg M. Viral and Host Responses After Stopping Long-term Nucleos(t)ide Analogue Therapy in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *J Infect Dis* 2016;214(10):1492-1497

Krenzien F, Quante M, Heinbokel T, Seyda M, Minami K, Uehara H, Biefer HR, Schuitenmaker JM, Gabardi S, Splith K, Schmelzle M, Petrides AK, Azuma H, Pratschke J, Li XC, ElKhal A, Tullius SG. Age-Dependent Metabolic and Immunosuppressive Effects of Tacrolimus. *Am J Transplant* 2016;DOI: 10.1111/ajt.14087

Roemer A, Köhl U, Majdani O, Klöß S, Falk C, Haumann S, Lenarz T, Kral A, Warnecke A. Biohybrid cochlear implants in human neurosensory restoration. *Stem Cell Res Ther* 2016;7(1):148

Roesner LM, Heratizadeh A, Wieschowski S, Mittermann I, Valenta R, Eiz-Vesper B, Hennig C, Hansen G, Falk CS, Werfel T. alpha-NAC-Specific Autoreactive CD8+ T Cells in Atopic Dermatitis Are of an Effector Memory Type and Secrete IL-4 and IFN-gamma. *J Immunol* 2016;196(8):3245-3252

Samarin J, Laketa V, Malz M, Roessler S, Stein I, Horwitz E, Singer S, Dimou E, Cigliano A, Bissinger M, Falk CS, Chen X, Dooley S, Pikarsky E, Calvisi DF, Schultz C, Schirmacher P, Breuhahn K. PI3K/AKT/mTOR-dependent stabilization of oncogenic far-upstream element binding proteins in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2016;63(3):813-826

Siemeni T, Knöfel AK, Madrahimov N, Sommer W, Avsar M, Salman J, Ius F, Frank N, Büchler G, Jonigk D, Jansson K, Maus U, Tudorache I, Falk CS, Haverich A, Warnecke G. In Vivo Development of Transplant Arteriosclerosis in Humanized Mice Reflects Alloantigen Recognition and Peripheral Treg Phenotype of Lung Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2016;16(11):3150-3162

Wolf B, Krieg K, Falk C, Breuhahn K, Keppeler H, Biedermann T, Schmid E, Warmann S, Fuchs J, Vetter S, Thiele D, Nieser M, Avci-Adali M, Skokowa Y, Schöls L, Hauser S, Ringelhan M, Yevsa T, Heikenwalder M, Kossatz-Boehlert U. Inducing Differentiation of Premalignant Hepatic Cells as a Novel Therapeutic Strategy in Hepatocarcinoma. *Cancer Res* 2016;76(18):5550-5561

Übersichtsarbeiten

Oldhafer F, Bock M, Falk CS, Vondran FW. Immunological aspects of liver cell transplantation. *World J Transplant* 2016;6(1):42-53

Seyda M, Elkhail A, Quante M, Falk CS, Tullius SG. T Cells Going Innate. *Trends Immunol* 2016;37(8):546-556

Abstracts

2016 wurden 15 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Falk, Christine S. (Prof. Dr.): Mitglied im Fachausschuss für klinische und kliniknahe Forschung der Deutschen Krebshilfe DKH, Beiratsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Immunologie

(DGfI); Organisationskomitee der Spring School for Immunology der DGfI; Organisationskomitee des Walter-Brendel-Kollegs der Deutschen Gesellschaft für Transplantation (DTG); Jurymitglied des Erwin-Schrödinger-Preises des Stifterverbandes der Deutschen Wissenschaft; Gutachter für DFG, HGF, Boehringer Ingelheim Stiftung, Mitglied im Editorial Board American Journals of Transplantation, *European Journal of Immunology*, Gutachter für verschiedene immunologische Journale, Mitglied der MHH Promotionskommission für den Dr. rer. nat., Stellvertretendes Mitglied der MHH Forschungskommission, Mitglied der MHH Kommission für Gleichstellung, Mitglied im Scientific Steering Komitee DZIF Transplantkohorte, stellv. Mitglied im Lenkungsausschuss der Hannover Unified BioBank (HUB).



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 • www.rebirth-hannover.de;

www.mh-hannover.de/rebirth.html

■ Keywords: Regenerative Medizin

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

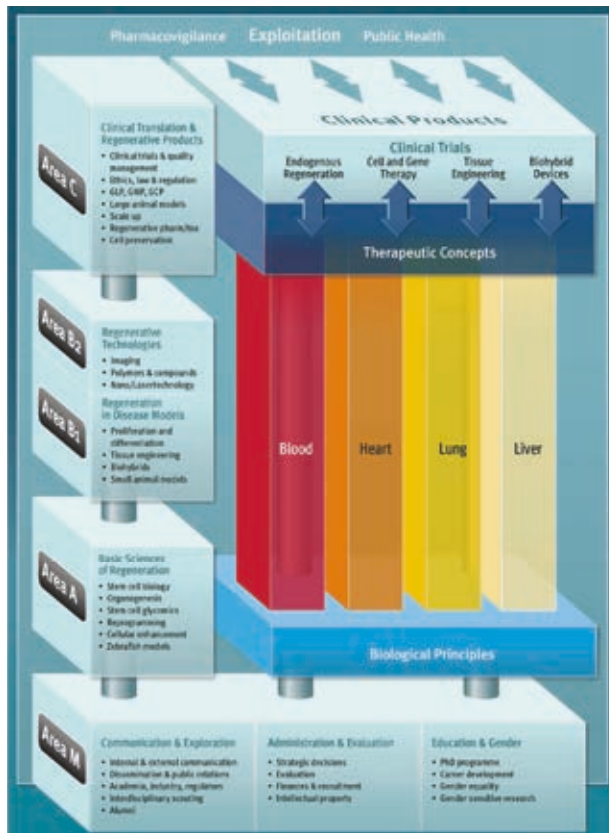


Abb. 1: Strukturdiagramm REBIRTH

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.), 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 Transplantation and Genetic Manipulation“

- Manns, M. P. (Prof. Dr. med.), Ott, M. (Prof. Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

Research Group „Biohybrid Lung“

- Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Korrossis, S. (PhD), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery

Research Group „Lung Regeneration and Repair“

- Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery; Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO

Research Group „Senescence in Vascular Regeneration“

- Melk, A. (Prof. Dr. med.), Clinic for Paediatric Nephrology, Hepatology and Metabolic Disorders

Research Group „Rational Cell Engineering“

- Hauser, H. (Dr. rer. nat.), Wirth, D. (Prof. Dr. rer. nat.) Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig

Research Group „Secreted Factors and Non-Cell-Based Strategies for Cardiac Regeneration“

- Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.), Wollert, K. C. (Prof. Dr. med.), Department of Cardiology and Angiology

Research Group „Endogenous Regeneration Mechanisms of the Heart“

- Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.), Hilfiker-Kleiner, D. (Prof. Dr. rer. nat.), Department of Cardiology and Angiology

Research Group „Myocardial Cellular Crosstalk and Gene Therapy“

- Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.), Heineke, J. (Prof. Dr. med.), Department of Cardiology and Angiology

Research Group „Vascular Remodelling and Regeneration“

- Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.), Sedding, D. (Prof. Dr. med.), Department of Cardiology and Angiology

Research Group „miRNA in Myocardial Regeneration“

- Thum, T. (Prof. Dr. Dr. med.), Institute of Molecular and Translational Therapeutic Strategies

Research Group „Tissue Engineered Valves“

- Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Hilfiker, A. (Dr. phil.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery

Research Group „Myocardial Tissue Engineering“

- Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Gruh, I. (PD Dr. rer. nat.), Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO

Research Group „Large Animal Models for Myocardial Repair“

- Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Cebotari, S. (PD Dr. med.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery

Research Group „Enhanced and Synthetic Cells for Regeneration“

- Schambach, A. (Prof. Dr. med., PhD), Moritz, T. (Prof. Dr. med.), Department of Experimental Hematology

Research Group „Regenerative Gene Therapy“

- Schambach, A. (Prof. Dr. med., PhD), Department of Experimental Hematology

Research Group „Tolerogenic Cell Therapy“

- Blasczyk, R. (Prof. Dr. med.), Figueiredo, C. (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 „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“

- 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 „Biomedical Photonics for Regeneration Studies“

- Ertmer, W. (Prof. Dr. rer. nat.), Heisterkamp, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Kalies, S. (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; Welte, T. (Prof. Dr. med.), Department of Pneumology; Köhl, U. (Prof. Dr. phil. nat. Dr. med. habil), Institute of Cellular Therapeutics

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.), 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.

Die Entwicklung nachhaltiger Ausbildungsprogramme ist ein wichtiger Bestandteil des REBIRTH-Konzepts. Im Dezember 2016 waren im Rahmen des PhD Programms Regenerative Sciences insgesamt 68 Studenten eingeschrieben. Davon erhalten neun Studenten ein REBIRTH-Stipendium, die übrigen 59 werden über die betreuende AG finanziert. Es sind 31 internationale Studenten aus 19 Nationen (Belgien, China, Frankreich, Ghana, Indien, Iran, Italien, Kolumbien, Kroatien, Marokko, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Südafrika, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA) in das PhD-Programm integriert. Der 10. Jahrgang des PhD-Programms startete am 1. Oktober 2016 mit 20 neuen Studenten. Zudem haben in diesem Jahr 20 Doktoranden erfolgreich das Programm abgeschlossen, davon neun im Januar und elf im Juni. Damit stieg die Zahl der Absolventen auf 87.

Weitere Informationen zum PhD-Programm sind im Kapitel „HBRS, Hannover Biomedical Research School“ (Internationales PhD Programm Regenerative Sciences) sowie auf der Internetseite www.rebirth-hannover.de (PhD-Programm) zu finden.

Als Pilot-Projekte in Area M wurden zudem „REBIRTH active men“ (2011) und „REBIRTH active women“ (2013) aufgelegt, bei denen bisher sportlich weniger aktive MitarbeiterInnen der MHH über mehrere Monate freiwillig ein Trainingsprogramm durchlaufen und die Folgewirkungen auf (zell-)biologische und Vital-Parameter sowie Arbeitsfähigkeitsindex und Wohlbefinden gemessen wurden/werden.

Projektdurchführende Partner: 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.), 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, 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; Hauser, H. (Dr. rer. nat.), Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig; Fabian, T. (Dr.-Ing.), REBIRTH-Management

Weitere Informationen zum Exzellenzcluster REBIRTH finden Sie auf unserer Internetseite www.rebirth-hannover.de. Hier finden Sie detaillierte Informationen zu den Forschungsbereichen und den Arbeitsgruppen.

Publikationen

Informationen finden Sie in den Berichten der jeweiligen Institute/Kliniken/Abteilungen oder auf unserer Internetseite www.rebirth-hannover.de.

Exzellenzcluster „Hearing4all“ Der Exzellenzcluster im Auditory Valley

- **Sprecher:** Prof. Dr. Dr. Birger Kollmeier
- **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Prof. h.c. Dr. Thomas Lenarz
- **Kontakt:** Dr. Katherina Goris

Tel.: 0511/532-3809 • E-Mail: gst@hearing4all.de • www.hearing4all.eu/DE/

- 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, 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 theranostische 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
- Projekt A1.12 “Epigenetic factors influencing GJB2-induced hearing loss” Lenarz, Thomas (Prof. Prof. h.c. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik

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 umso 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

■ Projekt 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

- Projekt B4.16 "Algorithm and fitting procedure of loudness compensation for clinical applications" Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B4.17 "Extension of the Master Hearing Aid (MHA) and Versatile Audio Signal Processing Platform (VASPP)" 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)
- Projekt B5.11 "Electrophysiological correlates of speech perception in noise in cochlear-implant users" Büchner, Andreas (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Deutsches Hörzentrum Hannover (DHZ)
- Projekt B5.12 "Binaural fitting methods for CIs" Dietz, Mathias (Dr.), Hohmann, Volker (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B5.13 "CI evaluation goes objective: Tone discrimination in CI users measured by psychophysics and EEG" Büchner, Andreas (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Deutsches Hörzentrum Hannover (DHZ)
- Projekt B5.14 "EAS Masking" Nogueira, Waldo (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Deutsches Hörzentrum Hannover (DHZ)

- Projekt B5.15 "Moving from the field to the lab: Towards the ecological validity of TASCAR/Gesture lab to meet individual behavior patterns and preferences" 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 "Mobile EEG, auditory attention and eye tracking" Debener, Stefan (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Abteilung Neuropsychologie
- Projekt C7.1-b "EEG to go: Demonstration of real-time and EEG Analysis for ambulatory assessments in acoustic environments" Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik;
- Projekt C7.2 "Neuromodulation of speech intelligibility" Herrmann, Christoph (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Allgemeine Psychologie
- Projekt C7.2-b "Validation of TES hearing support for normal hearing and hearing impaired test subjects using speech audiometry and listening effort measurements" Herrmann, Christoph (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Allgemeine Psychologie
- Projekt C7.3 "Invasive recordings in cochlear implant users" Debener, Stefan (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Abteilung Neuropsychologie; Lenarz, Thomas (Prof. Prof. h.c. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik

Joint Research Academy

Die "Joint Research Academy in Biomedical Engineering and Science of Hearing and Sensory Systems" (JRA) begleitet Nachwuchswissenschaftler auf ihrem gesamten Karriereweg vom ersten akademischen Abschluss bis hin zur Professur oder Industrieanstellung. Sie vereinigt die an den beteiligten Universitäten angebotenen Graduiertenprogramme und bietet den Studenten die Möglichkeit, einen Dokortitel in den Naturwissenschaften, den Ingenieurwissenschaften

oder einen kombinierten medizinisch-naturwissenschaftlichen Dokortitel anzustreben. Darüber hinaus werden neue PhD- und Postdoc-Programme entwickelt, die den Anforderungen dieses vielschichtigen, interdisziplinären Forschungsfeldes gerecht werden.

Translational Research Centre

An beiden Standorten leitet das Translational Research Centre (TRC) die Aktivitäten des Clusters im Bereich Translationsforschung und Erkenntnistransfer sowie die Zusammenarbeit mit der Industrie. Dies beinhaltet Verhandlungen über Nutzungsrechte, Initiierungen von Projekten in der Auftragsforschung sowie Repräsentationen auf Messen und Kongressen.

Das TRC organisiert auch die Teilnahme des Clusters an nationalen und internationalen Kongressen.

Zahlen und Fakten

Der Exzellenzcluster Hearing4all wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft mit insgesamt 28 Mio. Euro über fünf Jahre gefördert. Dabei wurden u.a. vier Professuren neu eingerichtet, deren Ausrichtung gezielt auf die Belange des Clusters zugeschnitten ist. In Hannover sind dies je eine Professur zum Thema Biomaterial Engineering und Experimentelle Audiologische Diagnostik (beide im Themenfeld Diagnostik), in Oldenburg je eine Professur zum Thema Kommunikationsakustik (Themenfeld Assistive Systeme) und Machine Learning (Themenfeld Algorithmen für Hörhilfen). Zusätzlich wurden zehn Nachwuchsgruppen (Juniorprofessuren) eingerichtet, deren thematische Bandbreite den gesamten Exzellenzcluster abdeckt. Darüber hinaus sind an beiden Standorten bereits im Vorfeld weitere Professuren berufen worden, die audiologische und auditorische Forschung von den Grundlagen bis zur Anwendung betreiben und wesentlich zur Gestaltung des Clusters beitragen.

Weiterhin wurden an beiden Standorten mehrere technische Großgeräte im Rahmen des Exzellenzclusters neu eingerichtet, u.a. ein NIRS, ein StED-Mikroskop und ein Mikro-CT-Gerät am Standort Hannover sowie mehrere EEG-Labore an beiden Standorten.

Der Cluster ist seit seiner Eröffnung am 1.11.2012 stetig gewachsen. Die Anzahl der direkt geförderten Mitglieder ist seitdem von 11 auf über 80 gestiegen, aber auch die Anzahl der assoziierten und weiteren beteiligten Wissenschaftler ist von 70 auf über 160 angestiegen.

Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB

- **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Sebastian Suerbaum
- **Administration Office:** Dr. Sabine Johann und Simone Zimmer

Tel.: 0511/532-9749 • E-Mail: zib@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zib.html

■ Keywords: Infektionsbiologie, Immunologie, Mikrobiologie, Tiermodelle, Virologie, 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 Sonderforschungsbereich (SFB 900: "Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle") seitens der DFG gefördert, dessen Doktoranden vornehmlich im PhD-Programm „Infektionsbiologie“ promovieren.

Neben den Promovenden des SFB 900 wurden in 2016 auch Doktoranden des seit 2016 durch das NMWK geförderten Verbundprojektes „COALITION – Communities allied in Infection“ sowie des EU-Projektes „EDGE - Training network providing cutting-EDGE knowLEDGE on Herpes Virology and Immunology“ in den PhD-Programmen Infektionsbiologie und DEWIN gefördert.

Hannover Biomedical Research School (HBRS)

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Ernst Schmidt

■ **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster

Tel.: 0511 / 532-9844 • E-Mail: kruse.susanne@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/hbrs.html

■ 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"/"DEWIN" und "Regenerative Wissenschaften", sowie seit Oktober 2013 die zwei PhD Programme "Hörforschung" und "Epidemiologie". Zusätzlich bestehen bis Ende 2016 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".

Seit 2015 ist die "Junge Akademie" unter dem Dach der HBRS zu finden. Mitglieder der Jungen Akademie sind Ärzte oder Naturwissenschaftler. Mitglieder haben die Möglichkeit über eine Dauer von drei Jahren, jeweils 6 Monate pro Jahr komplett aus der Klinik in die Forschung zu rotieren. Die Junge Akademie wird finanziell vom Niedersächsischen Ministerium für Wissenschaft und Kultur unterstützt.

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 2016 hat die HBRS zum sechsten 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 2016 startete der sechste 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).

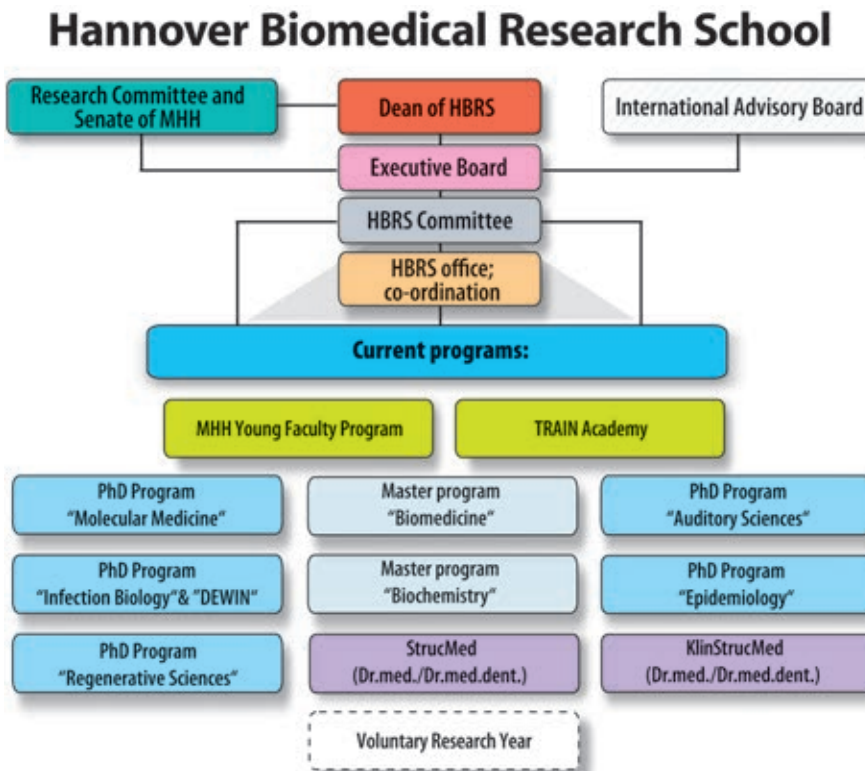


Abb. 1:

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; 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", "Karrierespektiven" 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

Struktur des Promotionsstudienganges

Lehrangebot

Das dreijährige Studienprogramm ist in 6 Halbjahre eingeteilt. Die zentralen Lehrveranstaltungen werden in Form von Pflichtseminaren (3 Stunden pro Woche in insgesamt 15 von 24 Wochen) und weiteren projektbezogenen Kursen (z.B. Methodenpraktika) sowie interdisziplinären Veranstaltungen (z.B. Soft Skills, Summer Schools, Master Classes) angeboten.

Betreuergruppen

Jeder Doktorand wird von einer Betreuergruppe geleitet, die aus dem eigentlichen Betreuer der Arbeit sowie zwei Kobetreuern besteht. Die Kobetreuer sind thematisch weit genug vom jeweiligen Fach entfernt, um zusätzliche Anregungen zu liefern, aber dennoch nah genug, um fachliche Unterstützung zu geben.

Kongresse

Während der Dauer des Programms nehmen die Studenten an 1 - 2 Kongressen (nationale oder internationale) mit Themen zu ihrem Arbeitsgebiet teil.

Zwischenprüfung

Eine Zwischenprüfung erfolgt nach dem 3. Semester. Diese Prüfung ist projektbezogen (Einordnung eines State-of-the-art Papers zur eigenen Arbeit).

Aktueller Stand 2016

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 (Gudrun Dettmar, Lydia Lange), die Beschäftigung von wissenschaftlichen Hilfskräften, sowie die finanziellen Mittel für Marketing, Reisen, Einladung von Gastwissenschaftlern etc.

Derzeit befinden sich 66 Studierende im Programm [42 Frauen und 24 Männer; 42 Studierende aus dem Ausland und 24 Deutsche; 7 Mediziner (inklusive Veterinäre) und 59 Studierende der Naturwissenschaften]. Die Studierenden werden von den jeweiligen Abteilungen finanziert (siehe dort) oder durch Stipendien (HBRS, DAAD, Industrie etc.).

Im Oktober 2016 wurden die Einführungswochen zum 14. Mal für alle neuen Studierenden der HBRS organisiert (MD/PhD Programm "Molekulare Medizin", PhD Programm "Infektionsbiologie"/"DEWIN" und das PhD Programm "Regenerative Wissenschaften"), unterstützt durch den DAAD (STIBET, 1550,- Euro).

In Jahr 2016 erhielt das MD/PhD Programm "Molekulare Medizin" 314 Bewerbungen von Studierenden aus aller Welt (Erstpräferenz, 53 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.

Am 03. Juni 2016 und 04. November 2016 schlossen insgesamt 16 Studierende erfolgreich ihr Studium ab (öffentliche Verteidigung, international besetzte Gutachtergremien).

Abschlüsse (PhD Arbeiten)

Abschlussprüfung (PhD), 03. Juni 2016, 10 Studenten*:

Nupur Aggarwal (m, L, Indien), Studies on the relations between molecular forms and function of alpha1-antitrypsin (Klinik für Pneumologie, Prof. Dr. Sabina Janciauskiene)

Beleyur Narayanaswamy, Pavan (m, L, Indien), Urokinase receptor in cancer and vascular aging: Role in intracellular proteolysis and DNA repair (Klinik für Nephrologie, Prof. Dr. Inna Dummler/ Dr. Yulia Kiyan)

Anna Buermann (w, L, Deutschland), Immunomodulation by targeting inhibitory receptor/ligand interactions: in vitro studies and characterization of PD-L1 transgenic pigs (Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Prof. Dr. rer. nat. Reinhard Schwinger)

Michelle Maria Araujo (w, L, Indien), Functional Characterization Of Mutant Isocitrate Dehydrogenase In Acute Myeloid Leukemia (Klinik für Hämatologie / Onkologie, Prof. Dr. Michael Heuser)

Christina Galonska (w, L, Deutschland), Molecular characterization of pluripotent states in mouse embryonic stem cells (Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Prof. Dr. med. Tobias Cantz)

Razan Jammal (w, L, Libanon), The miR-193 Family reduces leukemic proliferation through interference with the Raf-MEK-ERK pathway (Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, PD Dr. med. Jan-Henning Klusmann)

Raghav Oberoi (m, L, Indien), Role of tumour necrosis factor alpha and monocyte subsets in vascular inflammation (Kardiologie MHH und Biomedizinisches Forschungszentrum Experiment. Kardiologie, Philipps Universität Marburg, PD Dr. rer. nat. Karsten Grote)

Dennis Rataj (m, L, Deutschland), Coagulation Disorders in Xenotransplantation (Klinik für Hämatologie / Onkologie, Prof. Dr. AndreasTiede)

Kristina Thamm (w, L, Deutschland), Role of the Angiopoietin / Tie2 system in endothelial dysfunction in sepsis (Klinik für Nephrologie, PD Dr. med. Sascha David)

Dakai Yang (w, L, China), Identification of microRNA-125-5p as a key regulator of liver regeneration and acute liver failure (Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Prof. Dr. Michael Ott/ Dr. Amar Deep Sharma)

Abschlussprüfung (PhD), 04. November 2016, 6 Studenten*:

Chidiebere Uzodinma Awah (m, L, Nigeria), Mechanism of allele specific assembly and disruption of master regulator transcription factors Nf-kBp50, p65 and HIFa on a non-coding FAS SNP (Klinik für Pädiatrische Pneumologie, PD Dr. rer. nat. Frauke Stanke)

Ariana Foinquinos Marin (w, L, Venezuela), Pharmacological microRNA modulation for the treatment of heart failure (IMTTS, Prof. Dr. Dr. med. Thomas Thum)

Hansi Pathak (w, L, Indien), SNP rs886205 mediated regulation of ALDH2: Genetic - epigenetic interplay (Klinik für Psychiatrie, Prof. Dr. Helge Frieling)

Celina Schauerte (w, L, Deutschland), Non-coding RNAs as novel diagnostic and therapeutic tools in murine and human kidney Transplantation (IMTTS, Prof. Dr. Dr. med. Thomas Thum)

Kriti Verma (w, L, Indien), Identification and characterization of biomarkers for T cell expansion and differentiation after allogeneic stem cell transplantation (Klinik für Hämatologie und Onkologie, PD Dr. Lothar Hambach)

Franziska Zumbärgel (w, L, Deutschland), Untersuchungen zur Funktion von Survivin im mitochondrialen Weg der Apoptose (Institut für Biphysikalische Chemie, Prof. Dr. Dietmar Manstein)

* w=weiblich, m=männlich, M=Mediziner oder Dr. med. für deutsche Studenten, Vet= Tiermediziner, L=Lebenswissenschaften

Forschungsprojekte Jahrgang 2012

Post-transcriptional regulation of Trim5alpha expression and usage of Trim proteins to prevent HIV infection

■ Doktorand: Elsner, Carina (w, L, Deutschland); Betreuer: Bohne, Jens (Dr. rer. nat)/Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie

Modulation of the myeloid differentiation block in AML

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Ingendoh-Tsakmakidis, Alexandra (w, L, Griechenland); Betreuer: Stiesch, Meike (Prof. Dr.), Zahnärztliche Prothetik

Modulating mucosal cellular immunity for protection against infectious agents

■ Doktorand: Shah, Harshit (m, L, Indien); Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie u. Rheumatologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2013

Using inducible gene expression and RNAi to investigate murine models of acute T-cell leukemia in vivo

■ Doktorand: Adams, Felix (m, L, Deutschland); Betreuer: Schambach, Axel (Prof. Dr. Dr. med.)/Schwarzer, Adrian (Dr. med., PhD), Experimentelle Hämatologie

Wnt signaling in ureter development

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Lahrborg, Julia (w, L, Deutschland); Betreuer: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr.), Institut für Transfusionsmedizin

MicroRNAs in hepatocellular carcinoma

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Legchenko, Ekaterina (w, L, Russland); Betreuer: Hansmann, Georg (Prof. Dr.), Pädiatrische Kardiologie

Autophagy as culprit and target in HIV therapy

■ Doktorand: 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?

■ Doktorand: Lotke, Rishikesh (m, L, Indien); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie

Bmp signaling in ureter development

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Mishra, Neha (w, L, Indien); Betreuer: Bossaller, Lukas (Dr.)/ Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Miro-RNA-mediated regulation of fibroblast migration after cardiac injury

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: 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?

■ Doktorand: Bolanos-Palmieri, Patricia (w, L, Costa Rica); Betreuer: Schiffer, Mario (Prof. Dr.), Nephrologie

Influence of oncogene expression level on cell fate decisions

■ Doktorand: Brand, Daniel (m, L, Deutschland); Betreuer: Morgan, Michael (PD Dr.), Experimentelle Hämatologie

Understanding post-transcriptional regulation in liver cells

■ Doktorand: 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
Doktorand: Dawodu, Damilola (w, L, Nigeria); Betreuer: Kiyani, Yulia (Dr.)/Haller, Hermann (Prof. Dr. med.), Nephrologie

TCRB sequencing in inflammatory skin disease

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Labuhn, Maurice (m, L, Deutschland); Betreuer: Heckl, Dirk (Dr.), Pädiatrische Hämatologie

Comparative analysis of T cell receptor (TCR) and chimeric antigen receptor (CAR) engineering on T cell exhaustion after adoptive immunotherapy

■ Doktorand: Maluski, Marcel (m, L, Deutschland); Betreuer: Sauer, Martin (Prof. Dr.), Pädiatrische Hämatologie

Analysis of Tbx18 protein interaction

■ Doktorand: Rivera Reyes, Reginaldo (m, L, Mexiko); Betreuer: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Molekularbiologie

Impact of cellular senescence associated SASP on regeneration in acute and chronic kidney disease

■ Doktorand: Sen, Payal (w, M, Indien); Betreuer: Schmitt, Roland (Prof. Dr.), Nephrologie

Elucidating the Impact of chronic pulmonary disease on monocyte programming in the bone marrow

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Bak, Szilvia (w, L, Ungarn); Betreuer: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr.), Transfusionsmedizin

Identification and Functional Characterization of Cancer Genes in Pancreatic Cancer

■ Doktorand: Erlangga, Zulrahman (m, M, Indonesien); Betreuer: Saborowski, Michael (Dr.med.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Deciphering the deregulated, complex transcription network in Down Syndrome myeloid leukemia

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Giese, Sven (m, L, Deutschland); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.), Biophysikalische Chemie

Interaction of macrophages and endothelial cells during atherosclerosis

■ Doktorand: 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 Bowl Diseases (IBD)

■ Doktorand: Kini, Achana (w, L, Indien); Betreuer: Seidler, Ursula (Prof. Dr.), Gastroenterologie, Hämatologie und Endokrinologie

Natural immune regulation in transplantation

■ Doktorand: Langer Jacobus, Thais (w, L, Brasilien); Betreuer: Jacobs, Roland (Prof. Dr.), Immunologie/Rheumatologie

Functional hierarchy of genetic aberrations in Acute Myeloid Leukemia

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Mishra, Amrendra (m, L, Indien); Betreuer: Kühnel, Florian (PD Dr.), Saborowski, Michael (Dr.), Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie

CRISPRi/a-Screening to identify functional lncRNAs in acute myeloid leukemia

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Prakash, Ohm (m, L, Indien); Betreuer: Routier, Françoise/Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.), Zelluläre Chemie

Identification and functional characterization of novel cervical cancer susceptibility genes

■ Doktorand: Ramachandran, Dhanya (w, L, Indien); Betreuer: Dörk-Bousset, Thilo (Dr.), Gynäkologie

Tropomyosin-reglated actomyosin-based contractility in nonmuscle cells

■ Doktorand: Reindl, Theresia (w, L, Deutschland); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.), Biophysikalische Therapie

■ Long noncoding RNAs in cardiovascular diseaseDoktorand: Santer, Laura (w, L, Deutschland); Betreuer: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.), Molekulare und Translationale Therapiestrategien

Deciphering the oncogenic network of PRC2-loss guided leukemogenesis utilizing CRISPR-Cas genome editing

■ Doktorand: 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)

■ Doktorand: Schröder, Claudia (w, L, Deutschland); Betreuer: Schmidt, Reinhold (Prof. Dr. med.), Immunologie/Rheumatologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2016

T and NK cell-mediated immune responses of human lung transplant recipients in vivo - impact on the development of transplant arteriosclerosis

■ Doktorand: Bellmas Sanz, Ramon (m, L, Spanien); Betreuer: Falk, Christine (Prof. Dr. med.), IFB-Tx

Targeting HIV integration sites for long term remission and cure

■ Doktorand: Breuer, Jacqueline (w, L, Deutschland); Betreuer: Büning, Hildegard (Prof. Dr.), Experimentelle Hämatologie

Splice factor mutations in myeloid neoplasia: functional and clinical relevance

■ Doktorand: Faisal, Muhammad (m, Vet, Pakistan); Betreuer: Lehmann-Mühlenhoff, Ulrich (Prof. Dr.), Pathologie

Regulation, diagnostics and therapy focusing on the mineralocorticoid receptor involved in cardiac remodelling

■ Doktorand: Garg, Ankita (w, L, Indien); Betreuer: Thum, Thomas (Prof. Dr.), IFB-Tx

Functional characterization of mutant IDH1

■ Doktorand: Gupta, Charu (w, L, Indien); Betreuer: Heuser, Michael (Prof. Dr.), Hämatologie / Onkologie, Chaturvedi, Anuhar, Molekulare Therapie

Role of the sodium / hydrogen exchanger NHE2 in intestinal differentiation

■ Doktorand: Hensel, Inga (w, L, Deutschland); Betreuer: Seidler, Ursula (Prof. Dr.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

T cell - epithelial cell crosstalk via IL-17 and IL-22 in CF lung disease

■ Doktorand: Ishola, Oluwaseun Ayodeji (w, L, Nigeria); Betreuer: Dittrich, Anna-Maria (PD Dr.), Päd. Pneumologie

Role of Protein Miro in vascular pathophysiology

■ Doktorand: Khan, Adnan (m, M, Pakistan); Betreuer: Tongers, Jörn (Dr.), Kardiologie / Angiologie

Contribution of PPAR-gamma deletion in hepatic stellate cells to liver fibrosis and cancer

■ Doktorand: Kheiroddin, Parastoo (w, L, Iran); Betreuer: Mederacke, Ingmar (PD Dr.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Genomic copy number variations associated with response and resistance to endocrine therapy

■ Doktorand: van Luttkhuizen, Jana (w, L, Niederlande); Betreuer: Steinemann, Doris (Prof. Dr.), Humangenetik

Design of allosteric SHP-2 inhibitors

■ Doktorand: Marasco, Michelangelo (m, M, Italien); Betreuer: Carlomagno Teresa (Prof. Dr.), Leibniz-Universität Hannover

Delivery of RNA therapeutics to hematopoietic cells

■ Doktorand: Mohanty, Sagarajit (m, L, Indien); Betreuer: Heuser, Michael (Prof. Dr.), Hämatologie / Onkologie, Chaturverdi, Anuhar (Dr.), Molekulare Therapie

Identification of novel target genes involved in hepatocellular carcinoma (HCC) formation and development of chemical compounds for HCC therapy

■ Doktorand: Niehus, Svenja Ellen Brigitte (w, L, Deutschland); Betreuer: Tamura-Neumann, Teruko (Prof. Dr.), Physiologische Chemie

Molecular subtyping of macrophage polarization in the spatial context of immune cell infiltrates in human renal allograft biopsies

■ Doktorand: Paasch, Daniela (w, L, Deutschland); Betreuer: Feuerhake, Friedrich (Prof. Dr.), Pathologie

Molecular targeting of carbamazepine-specific T cells to prevent HLA-mediated drug hypersensitivity

■ Doktorand: Simper, Gwendolin Sabrina (w, L, Deutschland); Betreuer: Bade-Döring, Christina (Prof. Dr.), Transfusionsmedizin

Therapy-induced senescence and concomitant immune response in metastatic liver cancer

■ Doktorand: Seyfizadeh, Narges (w, L, Iran); Betreuer: Yevsa, Tetyana (Dr.), Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie

Internationales PhD-Programm „Infektionsbiologie - Infection Biology und Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktionen - DEWIN“

- **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Sebastian Suerbaum
- **Koordination:** Dr. Sabine Johann und Simone Zimmer

Tel.: 0511/532-9749 • E-Mail: zib@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zib.html

- Keywords: Infektionsbiologie, Immunologie, Mikrobiologie, Tiermodelle, Virologie, Zellbiologie

Forschungsprofil

Mit Beginn des Wintersemesters 2003 wurde am Zentrum für Infektionsbiologie (ZIB) der internationale Promotionsstudiengang Infektionsbiologie eingerichtet. Dieser wurde durch die Bereitstellung von 15 Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendien und der Finanzierung von Koordinationsstellen durch das Niedersächsische Ministerium für Wissenschaft und Kultur maßgeblich gefördert. Das dreijährige Promotionsprogramm leistet einen wesentlichen Beitrag zur Ausbildung von Studierenden und wissenschaftlichem Nachwuchs auf dem Gebiet der Infektionsbiologie und trägt somit zur weiteren Stärkung der Region Hannover-Braunschweig im Bereich der Infektionsforschung bei. Aufgrund seines strukturierten Charakters wird es zudem die Qualifikationsphase des wissenschaftlichen Nachwuchses deutlich verkürzen. Der Studiengang zielt darauf ab, die vielschichtigen Interaktionen von Wirt und Erreger im Wesentlichen mit Hilfe immunologischer, zellbiologischer und molekularbiologischer Methoden zu untersuchen. Die Breite der methodischen und inhaltlichen Aspekte spiegelt sich auch an den beteiligten Institutionen wieder, die an den universitären Einrichtungen Hannovers, am Zentrum für experimentelle und klinische Infektionsforschung (Twincore) und am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig angesiedelt sind.

Zum Wintersemester 2004 wurde der Studiengang Infektionsbiologie in Kooperation mit dem HZI weiter ausgebaut. Die EU unterstützte zwölf Doktoranden am HZI durch das EU-Eliteförderungsprogramm „Miditrain“ aus den Mitteln des wissenschaftlichen Ausbildungsprogramms „Marie Curie Actions“. Ab dem Wintersemester 2005 wurde der Studiengang durch Stipendien der Wilhelm-Hirte Stiftung, Hannover, der MHH und des HZI finanziert. Im Oktober 2006 wurde der 4. Jahrgang „Infection Biology“ gestartet, der nach einer positiven Zwischenbegutachtung erneut mit 15 Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendien des Niedersächsischen MWK gefördert wurde. Der 5. Jahrgang begann im Oktober 2007 und wurde durch Stipendien der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder gefördert. Seit Beginn des Jahres 2007 wurden durch die Helmholtz International Research School for Infection Biology (HIRSIB) weitere strukturelle Unterstützungen des Programms wie Verwaltung, Management sowie Bewerbung und Auswahl von Kandidaten zur Durchführung des PhD-Programms für sechs Jahre bereitgestellt. Der 6. und 7. Jahrgang wurden ebenfalls durch Stipendien der Exzellenzinitiative sowie den Impuls- und Vernetzungsfonds der HGF gefördert. Im Oktober 2010 wurde der Studiengang „DEWIN - Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktionen“ neu gegründet und mittels 15 Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendien des Niedersächsischen MWK unterstützt. Die Jahrgänge 2011 und 2012 wurden 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, die Jahrgänge 2015 und 2016 zusätzlich durch Stipendien der EU (EDGE) und des Verbundprojektes COALITION unterstützt.

Struktur des Promotionsstudienganges

Lehrangebot

Das dreijährige Studienprogramm ist in 6 Halbjahre eingeteilt. Die zentralen Lehrveranstaltungen werden in Form von Pflichtseminaren (2 Stunden pro Woche) und frei von den Studierenden zu wählenden wissenschaftlichen Vorträgen der beteiligten Forschungseinrichtungen (im Rahmen der SFBs, Immunologischen Kolloquien etc., 1 Stunde pro Woche) angeboten.

Betreuergruppen

Jeder Doktorand wird von einer Betreuergruppe geleitet, die aus dem eigentlichen Betreuer der Arbeit sowie zwei Kobetreuern besteht. Die Kobetreuer sind thematisch weit genug vom jeweiligen Fach entfernt, um zusätzliche Anregungen zu liefern, aber dennoch nah genug, um fachliche Unterstützung zu geben.

Kongresse

Während der Dauer des Programms nehmen die Studenten an 1 - 2 nationalen oder internationalen Kongressen mit Themen zu ihrem Arbeitsgebiet teil.

Praktika

Jeder Student wird im Laufe der drei Studienjahre 2 - 3 Praktika absolvieren. Die Praktika dauern ca. 3 - 5 Tage und werden bis inklusive 6. Semester durchgeführt.

Zwischenprüfung

Eine Zwischenprüfung erfolgt nach dem 3. Semester.

Für den Jahrgang 2016 hatten sich 209 Kandidaten aus 26 Ländern beworben. Nach dem dreistufigen Auswahlprozess nahmen im Oktober 2016 20 Doktoranden aus 11 Ländern ihr Studium auf.

Die Orientierungswoche wurden in Zusammenarbeit mit den anderen PhD-Programmen der HBRS durchgeführt. Zur Aus- und Weiterbildung technischer Fähigkeiten wurden 24 Laborkurse von Mitgliedern des Zentrums für Infektionsbiologie für die Doktoranden angeboten. Zurzeit sind 66 Studierende im Promotionsprogramm eingeschrieben, von denen 58 % Frauen sind. 35 % der Promovenden stammen aus Deutschland und 65 % aus dem Ausland. Die Studierenden sind neben der MHH in Arbeitsgruppen des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung in Braunschweig und am Zentrum für experimentelle und klinische Infektionsforschung, Twincore, tätig. Die Zwischenprüfung des Jahrganges 2014 fand am 16. März 2016 mit einer Durchschnittsnote von 1,04 statt. Am 22. Januar 2016 verteidigten zehn Doktoranden, am 17. Juni 2016 acht Doktoranden erfolgreich ihre Dissertation. Der mit 1.000 € dotierte PhD Preis, unterstützt durch die Firma BioLegend, wurde an Guigen Zhang, PhD und Dr. Annika Reinhardt, ein weiterer PhD-Preis, unterstützt durch COALITION, wurde an Dr. Jörn Petzoldt verliehen. Der ZIB-Vorstand ehrte Dr. Hristo Georgiev mit dem vom SFB 900- sowie Kathrin Werth, PhD mit dem vom ZIB gestifteten PhD-Preis.

Promotionen, 22. Januar 2016

Atenchong, Nkacheh (m, L, Deutschland); Defining a minimal set of filovirus cell entry factors; Von Hahn, Thomas (PD Dr.) Molekulare Biologie, MHH

Hirche, Christoph (m, Vet, Deutschland); Impact of virus infections on long-term hematopoietic stem cells; Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, Twincore, Hannover

Kohli, Karan (m, L, Indien); Plasmacytoid cells: Homing and positioning in lymph nodes and their T cell priming properties; Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Morán Losada, Patricia (w, L, Spanien); Bioinformatic analysis of the microbial metagenome in cystic fibrosis airways; Tümmler, Burkhard

(Prof. Dr.), Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie, MHH

Solmaz, Gülhas (w, L, Türkei); Importance of TLR7 signalling in lymph-borne VSV replication and onset of CNS invasion. Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Infektionsimmunologie, Twincore, Hannover

Tappe, Kim Annchen (w, L, Deutschland); Cell death and autophagy induction following modified vaccinia virus Ankara (MVA) infection gives rise to efficient CTL priming; Behrens, Georg (Prof. Dr.), Immunologie und Rheumatologie, MHH

Yu, Kai (w, L, China); Generation and function of CCR7-expressing regulatory macrophages; Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Zhang, Guigen (m, L, China); Cytoplasmic Isoforms of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Latency-Associated Nuclear Antigen Recruit and Antagonize the Innate Immune DNA Sensor cGAS; Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Zhang, Kaiyi (w, L, China); In vivo interaction of Salmonella with intestinal epithelium using a novel neonatal mice model; Hornef,

Mathias (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaus-hygiene, MHH und Medizinische Mikrobiologie, RWTH Aachen

Zischke, Jasmin (w, L, Deutschland); Human Cytomegalovirus-mediated immunoregulation: the viral protein UL11 modulates T cell functions; Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Promotionen, 17. Juni 2016

Georgiev, Hristo (m, L, Bulgarien); The CD155/ligand-system impacts on function/differentiation of NK, T and NKT cells. Bernhardt, Günter (Dr. rer. nat.), Immunologie, MHH

Ghorbani, Peyman (m, L, Kanada), The role of CD103+ dendritic cells in the control of Listeria monocytogenes infection. Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Infektionsimmunologie, MHH

Hinz, Angelika (w, L, Deutschland), Cytosolic Restriction Factors of incoming HSV1, Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Hoppe, Carolin (w, L, Deutschland), Glycosylation pathways in protozoan parasites. Routier, Françoise (Prof. Dr.), Zelluläre Chemie, MHH

Nooruzzaman, Mohammed (Dr., m, Vet, Bangladesch), Genetic variations in the interferon lambda locus alter the functionality of

primary human plasmacytoid dendritic cells, Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, Twincore, Hannover

Pezoldt, Jörn (m, L, Deutschland), Identification of micro-environmental factors and molecular signals modulating the tolerogenic properties of stromal cells in gut-draining lymph nodes, Hühn, Jochen (Prof. Dr.), Experimentelle Immunologie, HZI, Braunschweig

Werth, Kathrin (w, Vet, Deutschland), The role of ACKR4 and CCR7 in dendritic cell migration and function, Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

* m: Männlich, w: Weiblich, L: Lebenswissenschaftlicher Abschluss; M: Humanmedizin, Vet: Tiermedizin

Forschungsprojekte Jahrgang 2012

Immune mechanisms controlling latent MCMV infections in mice

■ Doktorand: Bischoff, Yvonne (w, L, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Diversity of adeno- and cytomegalovirus genomes by next generation sequencing of clinical specimens

■ Doktorand: Hage, Elias (m, L, Libanon); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Tubulin modifications and their cellular functions during infections

■ Doktorand: Schmidt, Mario (m, L, Deutschland); Betreuer: Jänsch, Lothar (Prof. Dr.), Zelluläre Proteomforschung, HZI, Braunschweig

Functional plasticity of intestinal macrophages in steady state and infection

■ Doktorand: Schridde, Anika (w, L, Deutschland); Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Immunologie, MHH und Klinische Immunologie, RWTH Aachen

Immunological effects of the antimicrobial peptide RNase7

■ Doktorand: Wagenknecht, Sylvia (w, L, Deutschland); Betreuer: Werfel, Thomas (Prof. Dr.), Dermatologie, MHH

Forschungsprojekte Jahrgang 2013

Cellular regulators of Kaposi sarcoma herpesvirus (KSHV)-K15 induced angiogenesis

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Brüning, Janina (w, L, Deutschland); Betreuer: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Experimentelle Virologie, Twincore, Hannover

Cdcs1-determined colitis susceptibility: immunological and microbial factors

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Françoço, Marcela (w, L, Brasilien); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Infektionsimmunologie, Twincore, Hannover

A novel role for a viral interferon regulatory factor during the establishment of latency

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Lino, Ciro (m, L, Brasilien); Betreuer: Prinz, Immo (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Homing via afferent lymphatics

■ Doktorand: Nogueira, Sara (w, Vet, Portugal); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Homing of immune cells via afferent lymphatics

■ Doktorand: Poetzsch, Jenny (w, L, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

T cell response and inflammation upon controlled antigen presentation in lung

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Tarekegn, Girmay Desalegn (m, L, Äthiopien); Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Immunologie, MHH und Klinische Immunologie, RWTH Aachen

A humanized mouse model of stem cell transplantation to evaluate B cell development and humoral responses against cytomegalovirus

■ Doktorand: Volk, Valerie (m, L, Weißrussland); Betreuer: Stripecke, Renata (Prof. Dr.), Hämatologie, Hämostasis, Onkologie und Stammzelltransplantation, MHH

Characterization of viral and host factors controlling trans-species transmission of hepaciviruses

■ Doktorand: Walter, Stephanie (w, L, Deutschland); Betreuer: von Hahn, Thomas (PD Dr.), Molekularbiologie, MHH

Forschungsprojekte Jahrgang 2014

Dynamics of IFN-virus interplay

■ Doktorand: Bhushal, Sudeep (m, L, Nepal); Betreuer: Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), Modellsysteme für Infektion und Immunität, HZI, Braunschweig

Impact of host variation in the SCARB1 gene on the development and maintenance of chronic hepatitis C

■ Doktorand: Costa, Rui (m, L, Portugal); Betreuer: Ciesek, Sandra (Prof. Dr.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH und Virologie, Universitätsklinikum Essen

The dynamics of the methylome of *Helicobacter pylori* during human infection

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Joecks, Sebastian (m, L, Deutschland); Betreuer: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Experimentelle Virologie, Twincore, Hannover

Role of tegument proteins on acute and chronic mouse cytomegalovirus infection

■ Doktorand: Kutle, Ivana (w, L, Kroatien); Betreuer: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Strategies for identification and characterization of antivirals against cytomegalovirus

■ Doktorand: Nahrevanian, Shahab (m, L, Iran); Betreuer: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Role of memory T cells in adaptive immune responses

■ Doktorand: Nikolova, Ginka (w, L, Bulgarien); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Metabolic influences that regulate CD4 T cell function

■ Doktorand: Raud, Brenda (w, L, Brasilien); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Infektionsimmunologie, Twincore, Hannover

Biochemical analysis of PLC 1 recruitment to Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus K15 Protein

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Schirdewahn, Thomas (m, L, Deutschland); Betreuer: Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

Molecular characterization of small chemical compounds blocking HSV1 replication

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Zhu, Shuyong (m, L, China); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Forschungsprojekte Jahrgang 2015

Effect of anti-viral therapy and liver transplantation on T and NK cells during chronic hepatitis C

■ Doktorand: Aregay, Amare Gebrehiwot (m, L, Äthiopien); Betreuer: Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

Next generation sequencing of human cytomegalovirus (HCMV) populations directly from clinical specimens of immunocompromised hosts

■ Doktorand: Dhingra, Akshay (m, L, Indien); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Role of CCRL1 in controlling intestinal immunity

■ Doktorand: Eckert, Nadine (w, L, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Impact of Type I Interferons on Maintaining HIV-1 Latency

■ Doktorand: Franz, Sergej (m, L, Deutschland); Betreuer: Laqmani-Goffinet, Christine (Prof. Dr.), Experimentelle Virologie, Twincore, Hannover

Virus control and pathology in herpes simplex encephalitis

■ Doktorand: Ghità, Luca (m, L, Italien); Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, Twincore, Hannover

How $\gamma\delta$ T cells regulate immune responses and immune tolerance

■ Doktorand: Martins, Joana (w, L, Portugal); Betreuer: Prinz, Immo (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Cdcs1-determined colitis susceptibility: microbial factors

■ Doktorand: Meier, Sascha Pascal (m, L, Deutschland); Betreuer: Bleich, André (Prof., PhD), Versuchstierkunde, MHH

Molecular characterization of the capsid vertex specific component of herpesviruses

■ Doktorand: Naniima, Peter (m, L, Uganda); Betreuer: Krey, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Developing Inhibitors of the Kaposi Sarcoma-associated Herpesvirus LANA Protein

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Ooto, 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

■ Doktorand: Pienkowska, Katarzyna (w, L, Polen); Betreuer: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr.), Pädiatrische Pneumologie, MHH

Susceptibility of toll like receptor-11 deficient mice to Salmonella infections

■ Doktorand: 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)

■ Doktorand: Soon, Chai Fen (w, L, Malaysia); Betreuer: Cornberg, Markus (Prof. Dr.), 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

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Zapatero Belinchon, Francisco Jose (m, L, Spanien); Betreuer: von Hahn, Thomas (PD Dr.), Molekularbiologie, MHH

Forschungsprojekte Jahrgang 2016

Role of HBV-specific immune responses for 'HBV cure'

■ Doktorand: Aliabadi, Elmira (w, L, Iran); Betreuer: Cornberg, Markus (Prof. Dr.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

Environmental dynamics of Helicobacter pylori in novel rodent models

■ Doktorand: Banović, Franjo (m, L, Kroatien); Betreuer: Josenhans, Christine (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

Identification and functional characterization of metabolites with T cell modulatory capacity derived from the intestinal commensal microbiota

■ Doktorand: Carriche, Guilhermina (w, L, Portugal); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Infektionsimmunologie, Twincore, Hannover

Structural and functional characterization of the Scavenger receptor BI

■ Doktorand: Castoro, Giacomo (m, L, Portugal); Betreuer: Krey, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

T cells engineered with chimeric antigen receptors against reactivation of Cytomegalovirus and Epstein Barr viruses: Proof-of principle studies in humanized mice

■ Doktorand: Cornelius, Angela (w, L, Deutschland); Betreuer: Stripecke, Renata (Prof. Dr.), Hämatologie, Hämostasis, Onkologie und Stammzelltransplantation, MHH

Role of glycoproteins in gastrointestinal infections

■ Doktorand: Galeev, Alibek (m, L, Rußland); Betreuer: Graßl, Guntram (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

Antiviral mechanism of action and structure-function relationship of cationic amphiphilic drugs

■ Doktorand: Gunesch, Antonia (w, L, Deutschland); Betreuer: von Hahn, Thomas (PD Dr.), Molekularbiologie, MHH

The immunoregulatory role of the C3a/C3R axis in experimental chlamydial lung infection'

■ Doktorand: Kohn, Martin (m, L, Deutschland); Betreuer: Klos, Andreas (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

Targeting the cellular fatty acid metabolism in intestinal infection and Inflammation

■ Doktorand: Li, Shu-ting (w, L, China); Betreuer: Lochner, Matthias (Dr. rer. nat.), Infektionsimmunologie, Twincore, Hannover

Identifying Key Components of the Virus-Cell Interaction using a Chemical Biology Approach

■ Doktorand: Naimo, Eleonora (w, L, Italien); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

The role of ubiquitin in nuclear targeting of HSV1 capsids

■ Doktorand: Nascimento, Ana (w, L, Portugal); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Characterization and functional analysis of invariant natural killer (iNKT) cells from wild type and mutant mice

■ Doktorand: Papadogianni, Georgia (w, L, Griechenland); Betreuer: Bernhard, Günter (Dr. rer. nat.), Immunologie, MHH

Identification of novel natural compounds as modulators of Dendritic cell activation

■ Doktorand: Passos, Vania (w, L, Portugal); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Infektionsimmunologie, Twincore, Hannover

Targeted TLO induction

■ Doktorand: Patzer, Gwendolyn (w, L, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Cytosolic host factors of immune cells interacting with HSV1 capsids

■ Doktorand: Serrero, Manutea (m, L, Frankreich); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Structural and biochemical characterization of viral and cellular glycoproteins with immunomodulatory functions

■ Doktorand: Ssebyatika, Georg-Liam (m, L, Uganda); Betreuer: Krey, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Are tissue-resident $\gamma \delta$ T cells local rheostats of inflammation?

■ Doktorand: Tan, Likai (m, Vet, China); Betreuer: Prinz, Immo (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Structural and biochemical characterization of the envelope glycoproteins gp2, gp3 and gp4 of the Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV)

■ Doktorand: Veselkova, Barbora (w, L, Slowakei); Betreuer: Krey, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Determinants of respiratory syncytial virus (RSV) receptor usage and species tropism

■ Doktorand: Wiechert, Svenja (w, Vet, Deutschland); Betreuer: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Experimentelle Virologie, Twincore, Hannover

Understanding the Human-Restricted Host Tropism of Typhoidal Salmonella

■ Doktorand: Wunschel, Eva (w, L, Deutschland); Betreuer: Graßl, Guntram (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

Internationales PhD-Programm „Regenerative Sciences“

- **Sprecher:** Prof. Dr. Ulrich Martin
 - **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Renata Stripecke (bis November 2016)
 - **Stellvertr. Sprecher:** PD Dr. Ina Gruh (ab November 2016)
 - **Koordination:** Dr. Daniela Pelz/Steffi Gomm/Mariam Kuyenja
- Tel.: 0511/532-8820 • E-Mail: phd-regs@mh-hannover.de • <http://www.rebirth-hannover.de/phd-program.html>
- Keywords: DFG, Exzellenzcluster 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 des Nervensystems wird ebenfalls abgedeckt. Einen zusätzlichen Themenschwerpunkt bilden „enabling technologies“ sowie Regularien und Prozesse, die für die Translation der Forschung in die Klinik relevant sind. Unterrichtet werden die Doktoranden von Wissenschaftlern der an REBIRTH beteiligten Institutionen sowie von Wissenschaftlern kooperierender Einrichtungen. 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

2016 wurden 263 Bewerbungen aus 52 verschiedenen Ländern über das online Bewerbungssystem der HBRS eingereicht. In einem zweistufigen Auswahlverfahren wurden 20 Bewerber ausgewählt, die im Oktober mit dem Programm begonnen haben. Im Dezember 2016 waren 68 Studenten im Programm eingeschrieben. 19 Studenten sind männlich, 49 Studenten sind weiblich; 37 von ihnen kommen aus Deutschland, 31 aus dem Ausland, wobei 19 verschiedene Nationen vertreten sind. Unterrichtssprache ist Englisch. Die Doktoranden forschen derzeit in Laboren der Medizinischen Hochschule Hannover, der Leibniz Universität Hannover, des Niedersächsisches Zentrums für Biomedizintechnik, Implantatforschung und Entwicklung (NIFE), des Fraunhofer-Instituts für Toxikologie und Experimentelle Medizin, des

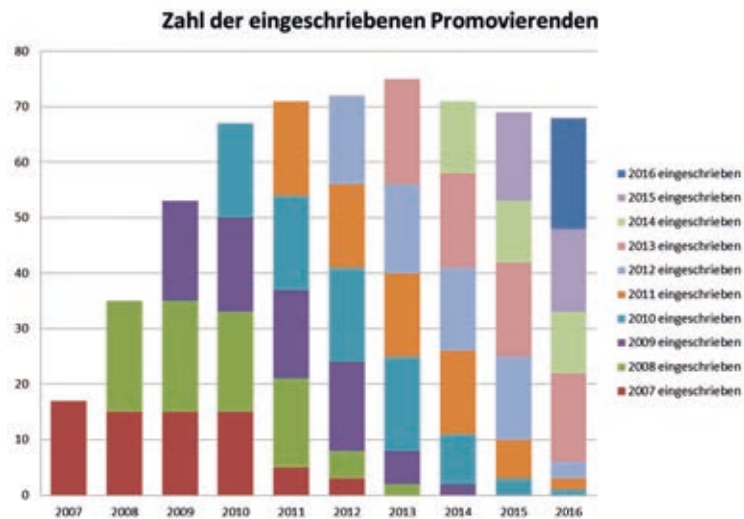


Abb. 1: Zahl der eingeschriebenen Studenten im jeweiligen Jahr (Stand: Dezember 2016)

Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung und des Instituts für Nutztiergenetik, Mariensee (FLI).

Im März legten zehn Studenten des Jahrgangs 2014 erfolgreich die Zwischenprüfung ab. Professor Ulrich Martin (Vorsitzender des PhD Programms) überreichte die Urkunden während des jahrgangsübergreifenden Retreats, das am 12. und 13. April im TWINCORE - Zentrum für Experimentelle und Klinische Forschung - stattfand. Dort stellten die Studenten der Jahrgänge 2013 und 2014 den bisherigen Stand ihres Projektes in einem 10-minütigen Vortrag vor; die Studenten des Jahrgangs 2015 präsentierten ihre Projekte anhand von Postern. Die Preise für die besten Vorträge gingen an Maria Teresa Piccoli (Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien, MHH) und Tom Wahlicht (Modellsysteme für Infektion und Immunität, HZI); die Preise für die besten Poster an Denise Klatt (Institut für Experimentelle Hämatologie, MHH) und Ivan Odak (Institut für Immunologie, MHH).

Promotionen

Am 15. Januar 2016 schlossen neun Doktoranden das PhD Programm erfolgreich mit der Promotion ab. Am 10. Juni folgten elf 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 2016 wurden drei Mal mit summa cum laude, 14 Mal mit magna cum laude und drei Mal mit cum laude bewertet.

Struktur des Promotionsstudiengangs

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.

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.

Jeder Doktorand hat einen Haupt- und zwei Ko-Betreuer, die diesem mit fachlichem und überfachlichem Rat zur Seite stehen. 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.

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.

Die Zwischenprüfung erfolgt nach dem 3. Semester.

Im Rahmen der HBRS werden Kurse zur überfachlichen Qualifikation angeboten, aus denen sich jeder Student ein 40 Stunden umfassendes Programm zusammenstellt.

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 15. Januar 2016

Haller, Ralf (m, L, Deutschland); Differentiation of pluripotent stem cells into cholangiocyte cells for disease modeling and drug screening; Betreuer: Olmer, Ruth (Dr. rer. nat.) und Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), beide LEBAO

Keihani, Sarva (w, L, Iran); Members of the miR-99/100~125 tricistrons cooperatively induce a pre-leukemic myeloproliferative disorder; Betreuer: Klusmann, Jan-Henning Cornelius (PD Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Kohlscheen, Saskia (w, L, Deutschland); Screening for hematopoietic stem cell regenerating genes in the Mpl-deficient mouse model; Betreuerin: Modlich, Ute (Prof. Dr. vet. med., PhD), Paul-Ehrlich-Institut in Langen

Lauterböck, Lothar (m, I, Österreich); Cryopreservation of stem cells using induced nucleation; Betreuerin: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing.), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

Malek Mohammadi, Mona (w, L, Iran); Regulation of myocardial regeneration by the cardiomyocyte transcription factor GATA4; Betreuer: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie

Osetek, Katarzyna (w, L, Polen); Induction of pluripotent stem cells from young versus aged somatic cells: differences in reprogramming rates, karyotypic abnormalities and frequency of accumulated mutations; Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

Repanas, Alexandros (m, P, Griechenland); A novel drug delivery system designed from polycaprolactone based coaxially electrospun fibers; Betreuerin: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing.), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

Stückemann, Viola (w, L, Deutschland); In vitro and in vivo Pdx1 mediated transdifferentiation of liver cells into insulin producing cells; Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Zell- und Gentherapie, TWINCORE /Schambach, Axel (Prof. Dr. med., PhD), Institut für Experimentelle Hämatologie

Viereck, Janika (w, L, Deutschland); Non-coding RNAs as theranostics in heart, lung and circulation; Betreuer: Thum, Thomas (Prof. Dr. med., PhD), Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien

Abschlussprüfungen 10. Juni 2016

Chatterjee, Anamike (w, L, Indien); Effects of cryopreservation on histone post-translational modifications of stem cells; Betreuerin: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing.), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

Farid, Marwa (w, M, Ägypten); Improving primary hepatocyte expansion and liver regeneration by small molecules; Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Zell- und Gentherapie, TWINCORE / Sharma, Amar D. (PhD), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Granados Pastor, Marisa (w, I, Mexiko); Development of Decellularized Tissue Scaffolds for Mitral Valve Replacement and Repair;

Betreuer: Korossis, Sotirios (PhD), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

Gutierrez Jauregui, Rodrigo (m, I, Mexiko); Human adult liver progenitor cells generated from patient samples; Betreuer: Bock, Michael (Dr. rer. nat.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Kalies, Stefan (m, N, Deutschland); Gold nanoparticle mediated laser stimulation; Betreuer: Meyer, Heiko (Dr.-Ing.) / Ertmer, Wolfgang (Prof. Dr. rer. nat.), beide Biomedizinische Optik, LZH

Liebhaber, Steffi (w, L, Deutschland); The role of microRNAs during reprogramming and in vitro hematopoietic differentiation of pluripotent stem cells; Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), Institut für Experimentelle Hämatologie

Menon, Akshay (m, L, Indien); Functional role of Mitochondria-localized Glutamic Acid Rich Protein (MGARP) in Vascular Homeostasis; Betreuer: Tongers, Jörn (Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie

Mucci, Adele (w, L, Italien); Induced pluripotent stem cell (iPSC)-based gene therapy of CSF2R β c-deficient pulmonary alveolar proteinosis in a murine disease model; Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), Institut für Experimentelle Hämatologie

Saha, Debapriya (w, L, Indien); Effects of cryopreservation procedures on the viability, genetic and epigenetic stability of multipotent stromal cells; Betreuerin: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing.), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

Tsay, Hsin-Chieh (w, L, Taiwan); Molecular dissection of liver fibrosis in mice; Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Zell- und Gentherapie, TWINCORE / Sharma, Amar D. (PhD), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Witthuhn, Anett (w, L, Deutschland); Consequences of L1-mediated retrotransposition for genomic stability of human induced pluripotent stem cells; Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

Forschungsprojekte Jahrgang 2010

Human Tissue-Culture Adapted Hepatocytes for Cell Therapy, Drug Testing and Cancer Research

■ Doktorand: Fekete-Drimusz geb. Fekete, Nora (w, L, Ungarn); Betreuer: Bock, Michael (Dr. rer. nat.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2011

Development of a Vascularized Myocardial Construct for Restoration of Cardiac Muscle

■ Doktorand: Manikowski, Dominique (w, L, Deutschland); Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil), LEBAO

Tracing Transient Stages of Hematopoietic Disorders Using iPSC Technology

■ Doktorand: Pittermann, Erik (m, L, Deutschland); Betreuer: Klusmann, Jan-Henning Cornelius (PD Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2012

Targeted Deletion of Chromosomal Segments Using Designer Nucleases for HLA Engineering of Human Pluripotent Stem Cells

■ Doktorand: Engles, Anna Lena Friederike (w, L, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

Retroviral Vector-Host Interactions in Gene Therapy

■ Doktorand: Geis, Franziska (w, L, Deutschland); Betreuer: Schambach, Axel (Prof. Dr. med., PhD) Institut für Experimentelle Hämatologie

Differentiation of Human induced Pluripotent Stem (iPS) Cells into Airway Epithelial Cells

■ Doktorand: Ulrich, Saskia (w, L, Deutschland); Betreuer: Olmer, Ruth (Dr. rer. nat.) / Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), beide LEBAO

Forschungsprojekte Jahrgang 2013

Generation of Airway Stem Cells from human Pluripotent Stem Cells

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Goecke, Tobias (m, M, Deutschland); Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil.), LEBAO

Hematopoietic Cell Based Gene Therapy Strategies for Hereditary Pulmonary Alveolar Proteinosis

■ Doktorand: Hetzel, Miriam (w, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), Institut für Experimentelle Hämatologie

Controlled Human Pluripotent Stem Cells Culture in Bioreactors

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Kunkiel geb. Fritsch, Jessica (w, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.) Institut für Experimentelle Hämatologie

Isolation, Differentiation and Characterization of Vascular Cells from Autologous Tissue Sources for the Generation of Capillary Structures to pre-Vascularize Tissue Engineered Vascular Protheses

■ Doktorand: Lau, Skadi (w, L, Deutschland); Betreuer: Böer, Ulrike (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

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Malysheva, Svitlana (w, L, Ukraine); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

Role of Long non-Coding RNAs (lncRNAs) in Cardiac Fibrosis

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Ríos Camacho, Julio César (m, 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

■ Doktorand: Schubert geb. Götz, Madline (w, L, 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

■ Doktorand: Szepes, Mónika (w, L, Ungarn); Betreuer: Gruh, Ina (PD 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

■ Doktorand: Wolling geb. Möller, Hanna (w, L, Deutschland); Betreuer: Büttner, Falk (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Zelluläre Chemie

Towards Dry Preservation of Mammalian Cells

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Cirkse, 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

■ Doktorand: Coffee, Michelle (w, L, Südafrika); Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.) / Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), beide LEBAO

Development of Endothelialisation Methods for Vascular Stents

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Halloin, Caroline (w, I, Belgien); Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.), LEBAO

Effect of BMP Signalling on Cardiac Looping Morphogenesis

■ Doktorand: Heise, Melina (w, L, Deutschland); Betreuer: Haack, Timm (Dr. rer. nat.) Institut für Molekularbiologie / Seyfried, Salim (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Biochemie und Biologie, Universität Potsdam

Characterization of Hematopoietic Progenitor and Stem Cells Generated with Human Induced Pluripotent Stem Cells in a Teratoma-Based Model

■ Doktorand: 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

Detection of Graft-versus-Host disease using proteomics post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), reconstitution of innate immunity in the context of complications after HSCT

■ Doktorand: Queirós, Débora (w, L, Portugal); Betreuer: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr. med. univ.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

Exposure to Xenoantigen Deprived Decellularized Matrices: An in vitro Analysis of Cellular Responses

■ Doktorand: Saint-Marc, Clémence (w, L, Frankreich); Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil.), LEBAO

Controlled Modulation of Regulatory Cascades in Hepatocytes

■ Doktorand: Wahlicht, Tom (m, L, Deutschland); Betreuer: Wirth, Dagmar (Prof. Dr. rer. nat.), Modellsysteme für Infektion und Immunität, HZI

Forschungsprojekte Jahrgang 2015

Synthesis and Optimization of 3D Matrices Suitable for Embryoid Body Embedment

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Sandu, Mircea-Andrei (m, M, Rumänien); Betreuer: Wollert, Kai Christoph (Prof. Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie

Controlled Infiltration of Cells into Tissue-Engineered Scaffolds for Cardiovascular Applications

■ Doktorand: Suresh, Sinduja (w, I, Indien); Betreuer: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing.), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

Macromolecular Stability in Biological Glasses

■ Doktorand: Sydykov, Bulat (m, N, Russland); 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

■ Doktorand: Theobald, Sebastian (m, L, Deutschland); Betreuer: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Hämatologie, Hämostase, Onkologie und Stammzelltransplantation

Preparation of Targeted Superparamagnetic Nanoparticles

■ Doktorand: Türkkan, Sibel (w, I, Türkei); Betreuer: Dräger, Gerald (Dr. rer. nat.), Institut für Organische Chemie, LUH

Dry Preservation of Heart Valve Scaffolds

■ Doktorand: Vásquez, Andrés (m, I, Kolumbien); Betreuer: Wolkers, Willem F. (Prof. Dr. Ir.), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

Forschungsprojekte Jahrgang 2016

Molecular Imaging of Inflammation in the Heart-Brain Axis following Myocardial Infarction and its Association with Neuroinflammation and Cognitive Impairment

■ Doktorand: Borchert, Tobias (m, L, Deutschland); Betreuer: Thackeray, James Thomas (PhD) / Bengel, Frank (Prof. Dr. med.), beide Klinik für Nuklearmedizin

Development of genetic safety switches and their validation

■ Doktorand: Dahlke, Julia (w, L, Deutschland); Betreuer: Schambach, Axel (Prof. Dr. med., PhD), Institut für Experimentelle Hämatologie

Targeting of angiogenic macrophages in the tumor stroma by developing an adeno-associated viral vector-based DNA vaccine

■ Doktorand: Franke, Ann-Christin (w, L, Deutschland); Betreuer: Büning, Hildegard (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Experimentelle Hämatologie

iPSC derived hematopoiesis as a tool to evaluate hematopoietic stem/progenitor cell derived macrophages in "Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD)"

■ Doktorand: Haake, Kathrin (w, L, Deutschland); Betreuer: Lachmann, Nico (PD Dr. rer. nat.), Institut für Experimentelle Hämatologie

Serial Multimodality Molecular Imaging of Left Ventricular Remodeling and its Relationship to Myocardial Inflammation in Animal Models of Heart Failure

■ Doktorand: Heß, Annika (w, V, Deutschland); Betreuer: Bankstahl, Jens (PhD) / Bengel, Frank (Prof. Dr. med.), beide Klinik für Nuklearmedizin

Development of artificial vascularized scaffolds for tissue engineering

■ Doktorand: Ichanti, Houda (w, I, Marokko); Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil), LEBAO

Preclinical efficacy and safety analysis towards a phase 1 gene therapy study in Hereditary Pulmonary Alveolar Proteinosis (herPAP)

■ Doktorand: Janosz, Ewa (w, L, Polen); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), Institut für Experimentelle Hämatologie

Light Coupling and Distribution in Cardiac Biohybrid Implants

■ Doktorand: Johannsmeier, Sonja (w, L, Deutschland); Betreuer: Heinemann, Dag (Dr. rer. nat.), Industrielle und Biomedizinische Optik, LZH / Heisterkamp, Alexander (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Quantenoptik, LUH

Vectorization and delivery of CRISPR-Cas9 for genome editing

■ Doktorand: Just, Sabrina (w, L, Deutschland); Betreuer: Büning, Hildegard (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Experimentelle Hämatologie

Genome wide profiling (and characterization) of circular RNAs involved in cardiac remodeling

■ Doktorand: Lu, Dongchao (m, L, China); Betreuer: Thum, Thomas (Prof. Dr. med., PhD), Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien

Advanced human Pluripotent Stem Cell culture in bioreactors

■ Doktorand: Manstein, Felix (m, L, Deutschland); Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.), LEBAO

Establishment of an ex vivo vessel perfusion model to study the early pathophysiological mechanisms leading to atherosclerosis development

■ Doktorand: Meier, Julia (w, Dr. med., Deutschland); Betreuer: Böer, Ulrike (Dr. rer. nat.) / Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), beide Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

Controlled cryopreservation of biomimetic matrices for efficient biobanking

■ Doktorand: Mutsenko, Vitalii (m, L, Ukraine); Betreuer: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing.), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

Scalable generation of iPSC derived myeloid cells and their therapeutic potential against Staphylococcus aureus

■ Doktorand: Rafiei Hashtchin, Anna (w, L, Iran); Betreuer: Lachmann, Nico (PD Dr. rer. nat.), Institut für Experimentelle Hämatologie

Large-scale cultivation and characterization of stem cell-derived bioartificial cardiac tissue

■ Doktorand: Ricci Signorini, Maria Elena (w, L, Italien); Betreuer: Gruh, Ina (PD Dr. rer. nat.), LEBAO

Development of a "lung-on-a-chip" based on hiPSC derived cell types for disease modelling and drug screening

■ Doktorand: Sahabian, Anais (w, L, USA/Rumänien); Betreuer: Olmer, Ruth (Dr. rer. nat.) / Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), beide LEBAO

Generation and characterization of SLA-I knockout pigs for xenotransplantation

■ Doktorand: Sake, Hendrik (m, V, Deutschland); Betreuer: Niemann, Heiner (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Nutztiergenetik, Mariensee, FLI

Generation of endothelial cells from BMPR2 mutant iPSCs for smad4 activator screening

■ Doktorand: Usman, Abdulai (m, L, Ghana); Betreuer: Olmer, Ruth (Dr. rer. nat.) / Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), beide LEBAO

Harnessing the potential of microRNAs during hepatic differentiation of stem cells

■ Doktorand: Yang, Taihua (m, M, China); Betreuer: Sharma, Amar D. (PhD), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

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 Baumhoff

Tel.: 0511/532-7234 • E-Mail: baumhoff.christine@mh-hannover.de • www.neuroprostheses.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. Da die Lehre durch Institute und Abteilungen der MHH, der LUH und der UOL geleistet wird, wird eine strukturierte und umfassende Ausbildung durch Experten im Bereich der Hörwissenschaften ermöglicht. 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

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. Die aktive Teilnahme an mindestens zwei Konferenzen innerhalb der dreijährigen Promotionszeit ist vorgesehen.

Jeder Doktorand wird von einer Betreuergruppe geleitet, die aus dem Hauptbetreuer, der das Promotionsthema stellt, 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.

Forschungsprojekte Jahrgang 2013

Functional characterization of the central hearing system by emission tomography

■ Doktorand: Mamach, Martin (m, M.Sc., Deutschland); Betreuer: Berding, Georg (Prof. Dr.), Klinik für Nuklearmedizin, MHH

Auditory and Audio-visual Processing in Patients with Auditory Implants: Effects of Age and Stimulation Site

■ Doktorand: Schierholz, Irina (w, M.Sc., Deutschland); Betreuer: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr.), Institut für Audioneurotechnologie (VIANNA), MHH

Coupling Within The Cortical Column: Effects Of Congenital Deafness

■ Doktorand: Yusuf, Prasandhya Astagiri (m, M. Eng., Indonesien); Betreuer: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr.), Institut für Audioneurotechnologie (VIANNA), MHH

Forschungsprojekte Jahrgang 2014

Behavioral and electrophysiological studies leading towards improved auditory midbrain prosthesis

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Quaß, Gunnar (m, M.Sc., Deutschland); Betreuer: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr.), Institut für Audioneurotechnologie (VIANNA), MHH

Development of a Biohybrid Electrode with regenerative potential and for a local drug delivery in the inner ear

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Voigt, Mathias (m, M.Sc., Deutschland); Betreuer: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr.), Institut für Audioneurotechnologie (VIANNA), MHH

Forschungsprojekte Jahrgang 2015

Development of Intra-Operative Testing Methods for Bone Conduction Devices and Middle ear implants

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Kessler, Mariella (w, M.Sc. Deutschland); Betreuer: Berding, Georg (Prof. Dr.), Klinik für Nuklearmedizin, MHH

Novel Signal Distribution Architectures for CI & BCI

■ Doktorand: Marcoleta, Juan Pablo (m, M.Sc., Argentinien); Betreuer: Doll, Theodor (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 • 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 für 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 NAKO Gesundheitsstudie (Studienzentrum Hannover) 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 projektbezogenen Forschungsarbeit 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 durch Wissenschaftler/innen des HZI und von Kooperationspartnern 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 und online-basierten Seminaren teil.

Aktuelle Entwicklungen

Bis Dezember 2016 wurden seit Etablierung des Programms 15 Doktoranden/innen aufgenommen. 2016 blicken wir auf den zweiten erfolgreichen Abschluss zurück. Die Mehrzahl der Studierenden forscht in den Einrichtungen des HZI in Braunschweig, externe Doktoranden/innen 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 Doktorand/innen eine Teilnahme an Lehrmodulen zu ermöglichen, werden die zentralen Lehrveranstaltungen i.d.R. 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

Jede/r Promovend/in 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 ein Modul zur epidemiologischen Feldarbeit, welches z.B. im Studienzentrum der NAKO Gesundheitsstudie in Hannover absolviert wird.

Betreuung

Jede/r Promovend/in 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/der Hauptbetreuer/in und der Studiengangskoordination individuelle Ausbildungsziele in die Studiengestaltung aufgenommen werden, finden regelmäßige Treffen mit den Betreuer/innen 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 einem Kongress mit eigenen Beiträgen teil und beteiligen sich am jährlichen PhD-Retreat des Studiengangs oder an einem vergleichbaren PhD-Retreat einer anderen Institution.

Zielgruppe

Der Studiengang richtet sich an Interessenten/innen mit einem abgeschlossenen Studium in einem Studienfach mit (bio-)medizinischem oder gesundheitswissenschaftlichem Bezug, vor allem an Epidemiologen/innen (MSc), Gesundheitswissenschaftler/innen, Humanmediziner/innen, Veterinärmediziner/innen, Biologen/innen, Mathematiker/innen, Statistiker/innen, Ökotrophologen/innen, Öko-nomen/innen und Soziologen/innen. Bei Kandidaten/innen ohne primären Bezug zur Epidemiologie sind Vorkenntnisse, z.B. Berufserfahrung oder eine qualifizierte Weiterbildung im Bereich Epidemiologie Voraussetzung für die Aufnahme in das Programm. In Einzelfällen können hierbei auch erfolgreich abgelegte Kurse aus dem Bereich Statistik und Epidemiologie mit einer Präsenzstundenpflicht von 120 Stunden und/oder 10 ECTS anerkannt werden.

Abschluss

Der zu erwerbende Abschluss ist ein PhD oder gegebenenfalls ein Dr. rer. nat.

Abschlüsse (PhD Arbeiten)

Abschlussprüfung (PhD), 27.07.2016: Schweitzer, Aparna (w, PhD), Prevalence of Hepatitis with focus on hard-to-reach populations (Epidemiologie, Prof. Dr. med. Gérard Krause, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung).

Forschungsprojekte Jahrgang 2013

Optimal timing for interventions during labour for women with trial of labour after previous caesarean section to enhance VBAC rates – secondary analyses of the ProGeb-and the OptiBIRTH-data

■ Doktorand: Grylka-Baeschlin, Susanne; Betreuer: Groß, Mechthild (Priv.-Doz. Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der MHH

Mathematical modeling the spread of diseases to estimate the impact of vaccination programs in Germany

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Karo, Basel; Betreuer: Haas, Walter (Priv.-Doz. Dr.), Abt. Infektionskrankheiten, Robert Koch-Institut

Online methods for the investigation of the epidemiology of infectious diseases

■ Doktorand: Rübsamen, Nicole; Betreuer: Mikolajczyk, Rafael (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

■ Doktorand: Zoch, Beate; Betreuer: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.), Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Forschungsprojekte Jahrgang 2014

Statistical methods for transmission models

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Karch, André; Betreuer: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.), Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Effectiveness of prevention measures of respiratory and gastrointestinal infections in child care

■ Doktorand: Schlinkmann, Kristin Maria; Betreuer: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.), Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Forschungsprojekte Jahrgang 2015

Antibiotic use in The Gambia

■ Doktorand: 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

■ Doktorand: Limaye, Dnyanesh; Betreuer: Fortwengel, Gerhard (Prof. Dr.), Hochschule Hannover

Multiscale modeling in viral infections: An epidemiology perspective

■ Doktorand: 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 • 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 TECAS-ITN collaborates with a number of associated partners, including the British Standards Institute, Regener8 and the private companies 3T GmbH and LLS 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, developing the underpinning expertise and technology that is required to manufacture functional TE cardiovascular implants for clinical use. 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

In May 2016, the TECAS-ITN participated in the Biomedica 2016 (Aachen, Germany) with a stand featuring a Tissue Engineered Heart Valve (TEHV) and a keynote lecture from Professor Carlijn Bouten (Eindhoven University of Technology) on in situ tissue engineering research. In June 2016, the TECAS-ITN together with the REBIRTH Cluster of Excellence was also present at the Hannover Heart and Lung Fair 2016 (HHM) in Hannover.

The Final meeting of the TECAS-ITN took place from the 28th to the 30th of December 2016, at the University of Padua. The meeting included oral and poster presentations from the ESRs, as well as keynote lectures from prominent academics. The event also included the 2nd Translation, Standardisation & Commercialisation workshop.

To date, 8 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. In addition, the TECAS-ITN ESRs have written or updated four articles on Wikipedia.

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

All TECAS-ITN ESRs have successfully completed their intermediate examination. 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 α -actin remodelling (ESR1)

■ Doktorand: Ristori, Tommaso (m, Herr, Italien); Betreuer: Bouten, C. (Prof.), Eindhoven University of Technology; Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University; Gerosa, G. (Prof.), University of Padua; Mavrilas, D. (Prof.), University of Patras

Experimental investigation of α -actin remodelling (ESR2)

■ Doktorand: Mauretti, Arianna (w, Frau, Italien); Betreuer: Bouten, C. (Prof.), Eindhoven University of Technology; 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)

■ Doktorand: Moreira, Ricardo (m, Herr, Portugal); Betreuer: Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University; 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)

■ Doktorand: D'Alessandro, Cristian (m, Herr, Argentinien); Betreuer: Mavrilas, D. (Prof.), University of Patras; 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)

■ Doktorand: Badria, Adel (m, Herr, Ägypten); Betreuer: Mavrilas, D. (Prof.), University of Patras; 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)

■ Doktorand: Andriopoulou, Sofia (w, Frau, Griechenland); Betreuer: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School; 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)

■ Doktorand: Tuladhar, Sugat Ratna (m, Herr, Nepal); Betreuer: Gerosa, G. (Prof.), University of Padua; 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)

■ Doktorand: Mulderrig, Shane (m, Herr, Irland); Betreuer: Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University; 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)

■ Doktorand: Samper-Martinez, Esther (w, Frau, Spanien); Betreuer: Hilfiker, A. (Dr.), Hannover Medical School; 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)

■ Doktorand: Kouvaka, Artemis (w, Frau, Griechenland); Betreuer: Harder, M. (Dr.), Corlife oHG; 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)

■ Doktorand: Zouhair, Sabra (w, Frau, Marokko); Betreuer: Gerosa, G. (Prof.), University of Padua; 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)

■ Doktorand: Fidalgo, Catia (w, Frau, Portugal); Betreuer: Gerosa, G. (Prof.), University of Padua; 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)

■ Doktorand: Vavatzanidou, Anna (w, Frau, Deutschland); Betreuer: Mavrilas, D. (Prof.), University of Patras; 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 Transplantatmalfunction 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 • 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*

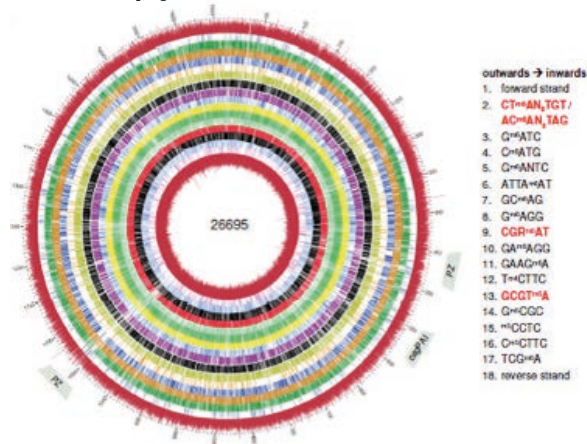


Abb. 1: Darstellung des ersten Methyloms des *H. pylori* Genoms (aus Projekt A1)

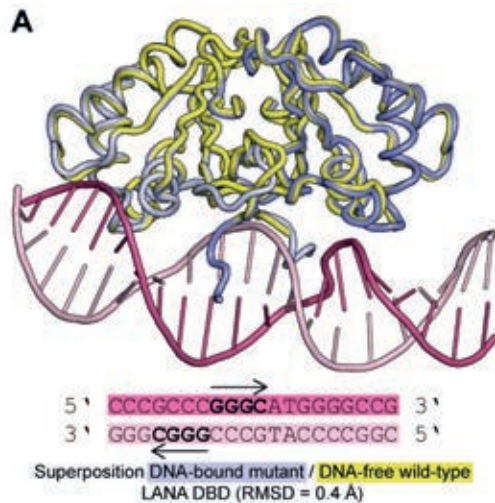


Abb. 2: Kristallstruktur der DNA-bindenden Domäne des KSHV Latenzproteins im Komplex mit dem latenten viralen Replikationsursprung (aus Projekt C1)

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 inativer 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. Thomas Schulz
- **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Mark Brönstrup
- **Koordination:** Dr. Silke Hartmann

Tel.: 0511 / 532-6736 • E-Mail: dzfi-h-bs@mh-hannover.de • www.dzif.deueber_uns/standorte/hannover_braunschweig/

■ Keywords: Infektionen, Translationale Forschung, Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung, neue Wirkstoffe

Forschungsprofil

Das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF e.V.) ist eines von sechs durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Länder geförderten Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZGs). Es wurde im Juni 2012 offiziell gegründet. Nach der positiven Begutachtung in 2015 startete in 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. In 2016 war sie mit insgesamt 49 (Teil-) Projekten und Infrastrukturmaßnahmen maßgeblich am DZIF beteiligt. Mit ihrer international kompetitiven Stellung in den Bereichen viraler Lebererkrankungen, bakterieller Magen- und Darminfektionen und als einem der wichtigsten Transplantationszentren in Deutschland koordiniert sie die TTUs „Hepatitis“ (Koordinator: Prof. Michael P. Manns) und „Gastrointestinale Infektionen“ (Koordinator: Prof. Sebastian Suerbaum, Co-Koordinator: PD Dr. Oliver Bachmann). Weiterhin ist sie eine von drei Schwerpunkt-Einrichtungen der von München aus koordinierten TTU „Infektionen im immungeschwächten Wirt“ (Co-Koordinator: Prof. Thomas F. Schulz) und ist 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 viralen 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. 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 aktuellen Forschungsprojekte der TTU Hepatitis 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

viralen 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) und ist an einer Studie zur Verbesserung der Eradikationseffizienz von *H. pylori* durch unterstützende Probiotika-Gabe beteiligt (Projektleiter: PD Oliver Bachmann, Prof. Dr. S. Suerbaum). Als wichtige infrastrukturelle Maßnahmen haben die TTU-Partnerstandorte Hannover, München und Tübingen das Zentrum für Gastrointestinale Mikrobiomforschung (CEGIMIR) sowie das Zentrum für Gastrointestinale klinische Studien (CEGICLIN) gegründet. In übergreifenden Projekten und durch die gemeinsame Nutzung von Patientenkohorten, geeigneten Tiermodellen, Sequenzierplattformen und bioinformatischen Analysemethoden soll die mikrobielle Vielfalt im Magen-Darm-Trakt und ihre Rolle bei Infektionen in diesem Rahmen intensiv erforscht werden (Projektleiter und Ansprechpartner: Prof. S. Suerbaum, PD Dr. Oliver Bachmann). Seit 2015 sind auch die neu-ingerichtete 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. Für die zweite Förderphase 2016-2020 stehen der MHH insgesamt über € 12 Mio zur Verfügung.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Translationale Infrastruktur: Clinical Trial Unit

- Projektleiter: Welte, Tobias (Prof. Dr.), Klinik für Pneumologie

Translational Infrastructure 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.), Hannover Unified Biobank

Translational Infrastructure Biobanking: Establishment of quality markers to assess processing delays in blood samples and effects of long-term storage methods

■ Projektleiter: Illig, Thomas (Prof. Dr.), Hannover Unified Biobank

DZIF MD Programm: Rolle der angeborenen Immunität bei der extra-hepatischen Hepatitis E Virus (HEV) Infektion

■ Projektleiter: Steinmann, Eike PD Dr., Experimentelle Virologie; Doktorand: Resner, Kathrin

DZIF MD Programm: Inzidenz hepatozellulärer Karzinome nach Ausheilung einer Hepatitis C.

■ Projektleiter: Wedemeyer, Heinrich (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Doktorand: Mettke, Friederike

DZIF MD Programm: T cells engineered with chimeric antigen receptors against reactivation of Epstein Barr viruses.

■ Betreuer: Stripecke, Renata (Prof. Dr.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Doktorand: Slabik, Constanze

DZIF MD Programm: T cells engineered with chimeric antigen receptors against reactivation of human cytomegalovirus

■ Betreuer: Stripecke, Renata (Prof. Dr.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Doktorand: Olbricht, Henning

DZIF MD Programm: Untersuchung des T-Zell-Rezeptor-Repertoires nach therapeutischer Sponderlymphozytengabe

■ Betreuer: Könecke, Christian PD Dr., Schultze-Florey, Christian Dr., Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Doktorand: Kuhlmann, Leonie

DZIF MD Programm: Optimierte hematopoetische Genterapie für die „Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease“;

■ Betreuer: Lachmann, Nico PD Dr., Ackermann, Mania Dr., Institut für Experimentelle Hämatologie; Doktorand: Schiller, Jan Niklas

Targeting HIV integration sites for long term remission and cure.;

■ Betreuer: Büning, Hildegard (Prof. Dr.), Institut für Experimentelle Hämatologie

Liver injury during long-term management of HIV infection.

■ Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Contribution of autophagy to HIV reactivation in cell death.

■ Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

An integrated approach for HIV-cure "shock and kill" strategies.

■ Betreuer: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr.), Behrens, Georg (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Treatment strategies in primary infection to cure HIV.

■ Betreuer: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr.), Behrens, Georg (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Hepatitis B cure

■ Betreuer: Cornberg, Markus (Prof. Dr.), Bantel, Heike (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Novel Treatment strategies for functional cure of hepatitis D virus infection

■ Betreuer: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), von Hahn, Thomas, (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

HCV treatment optimization

■ Betreuer: Ciesek, Sandra (Prof. Dr.), von Hahn, Thomas, (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Identification of novel Inhibitors targeting colonization and virulence of gastrointestinal pathogens

■ Betreuer: Josenhans, Christine (Prof. Dr.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene.

Clinical phase I trial for a new vaccine against Helicobacter pylori: Batch release and clinical Monitoring

■ Betreuer: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene.

SPECTRUM study: Interdependence of gut microbiota, risk factors and biomarkers in C. difficile-associated diarrhea (CDAD)

■ Betreuer: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene; Bachmann, Oliver PD Dr., Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Helicobacter pylori eradication effects on GI microbiome signature and reversibility by probiotic Supplementation.

■ Betreuer: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

Biomarkers and infection control: Immune-Regulation of human cytomegalovirus in the immunocompromised host

Betreuer: Kay-Fedorov, Penelope Dr., Ganzenmüller, Tina Dr., Institut für Virologie

Biomarkers and infection control: Clinical, immunological and genetic Analysis of immunodeficient patients defining new frontiers of infection-host interaction

■ Betreuer: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Biomarkers and infection control: Mechanisms of host infection control in immunosuppressed and infection-prone individuals.

■ Betreuer: Falk, Christine (Prof. Dr.), IFB-Tx

Antiviral therapies

■ Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Messerle, Martin (Prof. Dr.), Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Institut für Virologie

Vaccines

■ Betreuer: Stripecke, Renata (Prof. Dr.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

Adoptive cell therapy

■ Betreuer: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.), KMT-Ambulanz; Melk, Annette (Prof. Dr.), Pädiatrisches Forschungszentrum Interdisziplinäre Experimentelle Transplantationsmedizin

PACT trial

■ Betreuer: Könecke, Christian PD Dr., Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

Biomarkers of complicated and/or protracted EBV-associated infectious mononucleosis

■ Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Institut für Virologie; Falk, Christine (Prof. Dr.), IFB-Tx

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 sind knapp 70 Ärzte und Wissenschaftler und ihre Arbeitsgruppen der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), des Fraunhofer-Instituts für Toxikologie und Experimentelle Medizin (Fraunhofer ITEM), der Leibniz Universität Hannover (LUH) und des Kompetenznetzes CAPNETZ zusammengeschlossen. Eine enge Kooperation besteht außerdem mit dem Exzellenzcluster REBIRTH.

BREATH forscht auf dem Gebiet der Lungenerkrankungen und verfolgt das Ziel, die Versorgungsstrukturen für Patienten zu optimieren. Hierzu zählt die Gewinnung neuer Erkenntnisse, die Entwicklung und der Ausbau bestehender Therapiemaßnahmen, die Eindämmung und Senkung der Mortalität im Bereich der Lungenerkrankungen und das generelle Ziel, die Lebensqualität der Patienten mit Lungenerkrankungen zu erhöhen.

Thematische Schwerpunkte der Forschung liegen bei den Erkrankungen im Endstadium, vor allem in den Bereichen Lungentransplantationen, Stammzelltherapie und den obstruktiven Lungenerkrankungen. BREATH charakterisiert durch die Anwendung von State-of-the-Art-Technologien Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen, um Therapieansätze und Präventionsstrategien zu etablieren sowie personalisierte Medizin für die Patienten zu entwickeln. Im Bereich der Pneumologie sind die Forschungsfelder Infektiologie, allergische Erkrankungen, pulmonale Hypertonie, Lungenfibrose, Zystische Fibrose, Lungenkrebs und das Lungentransplantationsprogramm eingebunden. Die Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Infektiologie beschäftigt sich mit Entzündungszellen im pulmonalen Bereich und proteolytischen Enzymen im Zusammenhang mit Infektionen.

Schwerpunkte des BREATH Partners Fraunhofer ITEM liegen auf den Themenfeldern Asthma & Allergie und COPD. In Kooperation mit Wissenschaftlern und Ärzten der MHH wird am Fraunhofer ITEM an der Pathophysiologie allergischer Erkrankungen geforscht. Hierfür wird der nach neuestem Standard ausgerüstete Pollenraum des Fraunhofer ITEM genutzt, in dem selektive Provokationen von Probanden vorgenommen werden können.

Die Leibniz Universität Hannover bringt bedeutendes Expertenwissen auf dem Gebiet der Versorgungsforschung und im Hinblick auf gesundheitsökonomische Themen in das Forschungsnetzwerk ein. Auf dem Gebiet der Bildung sind Wissenschaftler des LaserZentrums der LUH involviert.

Das deutschlandweite Forschungsnetzwerk CAPNETZ hat die Verbesserung der Versorgung von Patienten mit ambulant erworbener Lungenentzündung zum Ziel. In einer großangelegten epidemiologischen Studie werden Daten

BREATH

über Erreger und Erreger-Resistenzen sowie Informationen zur Diagnostik und Therapie von CAP-Patienten gesammelt. Im Jahr 2014 wurde eine Pilotstudie begonnen, die nun auch Kinder mit CAP in die Studie mit einschließen soll. Der Aufbau des deutschen Bronchiektasen-Registers PROGNOSIS (The Prospective German Non-CF-Bronchiectasis Registry) wird von Wissenschaftlern der MHH und CAPNETZ seit dem Jahr 2015 betrieben.

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:



Abb. 1:

Zusätzlich werden im DZL standortübergreifende Plattformen aufgebaut, hierzu zählen die

- Plattform Biobank mit dazugehörigem Datenmanagement
- Plattform Imaging
- DZL School
- Lungenpathologie

Im April 2016 wurde am Standort BREATH außerdem die Plattform Bioinformatik gegründet, von der zukünftig alle DZL-Standorte profitieren können.

Mit einer Vielzahl von Veranstaltungen, Seminaren, Symposien und Workshops bietet das Forschungsnetzwerk BREATH seinen Mitgliedern und generell Interessierten ein Forum für Gespräche, Wissenstransfer und -erwerb sowie zur Vernetzung untereinander:

Im Januar 2016 trug BREATH das 5. Jahrestreffen des DZL mit 430 Teilnehmern in Hannover aus.

Im Juli veranstaltete es die erste Welt-Bronchiektasen-Konferenz im Schloss Herrenhausen, an der mehr als 200 internationale Wissenschaftler, Ärzte, Nachwuchswissenschaftler, Patienten und Vertreter der Industrie teilnahmen. Die Redner setzten sich aus den weltweit führenden Experten auf diesem Gebiet zusammen.

Alle zwei bis drei Monate luden BREATH Wissenschaftler Kooperationspartner, zumeist von anderen DZL-Standorten, zum DZL-Kolloquium ein, um gemeinsam mit ihnen ihre aktuellen Forschungsergebnisse vorzustellen und zu diskutieren. Ferner bietet das Forschungsnetzwerk BREATH seinen Mitgliedern Unterstützung bei von ihnen initiierten Veranstaltungen für Ärzte und Wissenschaftler an. Das Spektrum der unter dem BREATH-Label durchgeführten Veranstaltungen ist vielfältig. Im November fand das Herbsttreffen der Sektion Zellbiologie und der Sektion Infektiologie und Tuberkulose unter der wissenschaftlichen Leitung von Ärzten der MHH und des Fraunhofer ITEM statt. Hieran nahmen 60 Nachwuchswissenschaftler aus ganz Deutschland teil. Des Weiteren richtete BREATH sowohl im September als auch im Dezember wieder Expertenforen zum Thema Lungenfibrose für niedergelassenen Ärzten und Kliniker anderer Krankenhäuser aus. Die Einbindung von Patienten in die Tätigkeiten von BREATH wurde mit der Wahl eines Patientenvertreters in das Steering Committee von BREATH institutionalisiert.

Wie in den Vorjahren fanden auch in 2016 wieder Patientenforen zu den Krankheitsbildern Bronchiektasen, Lymphangioliomyomatose (LAM) und Lungenfibrose statt. Eine Schülergruppe der elften Klasse des Otto-Hahn Gymnasiums in Springe besuchte BREATH im Rahmen ihres Seminarfachs Biologie, um sich an der MHH mit der Krankheit Mukoviszidose auseinanderzusetzen.

Eine hohe Auszeichnung erhielt Prof. Dr. Tobias Welte, Direktor des DZL und Standortdirektor von BREATH, mit seiner Wahl zum Vice President der European Respiratory Society (ERS). Nach der einjährigen Position als Vize-Präsident der ERS wird er ab September 2017 für ein Jahr „ERS President Elect“ sein und von September 2018 bis September 2019 das Amt des ERS-Präsidenten innehaben.

Weitere Projekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Asthma & Allergie - From early beginnings to chronic disease: the DZL asthma cohort (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 - Impact of allergen-lipid association on sensitization and asthma phenotype development

■ Projektleiter: Hansen, G. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Hansen, G. (Prof. Dr. med.), Meyer-Bahlburg, A. (PD Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

Asthma & Allergie - Development of asthma phenotypes: predictors and mechanisms

■ 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 - Risk factors and mechanisms of exacerbations

■ Projektleiter: Hansen, G. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Hansen, G. (Prof. Dr. med.), Happle, Ch. (Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen - Deep phenotyping of COPD using imaging and biomarker correlation

■ 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 - Evaluate alternative chloride channel SLC26A9 as a modifier and novel therapeutic target of cystic fibrosis (CF basic science flagship Project)

■ 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 - Elucidation of the pathogenetic role of the microbial metagenome in cystic fibrosis (CF) lung disease (CF translational flagship Project)

■ 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 - Multi-center pediatric and adult CF patient cohorts, biobanks and observational studies

■ 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

Zystische Fibrose - Clinical Trial: Intestinal current measurements (ICM) to evaluate the activation of Mutant CFTR in subjects with cystic fibrosis aged 12 years and older, homozygous for the p.Phe508del-CFTR mutation, treated with lumacaftor in combination with ivacaftor

■ 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.); 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 - Identification of soluble mediators and cell types driving severity of lung fibrosis using novel animal models

■ Projektleiter: Maus, U.A. (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Maus, U.A. (Prof. Dr. rer. nat.), Abteilung für Experimentelle Pneumologie, MHH

Diffuse parenchymale Lungenerkrankungen - Cell-specific functional analysis of MUC5B genotypes in IPF (DPLD basic science flagship Project)

■ Projektleiter: Prasse, A. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Prasse, A. (Prof. Dr. med.) Klinik für Pneumologie, MHH

Diffuse parenchymale Lungenerkrankungen - Patient biosampling and high-throughput analysis of tissues, cell populations and single cells of DPLD cohorts

■ Projektleiter: Prasse, A. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Prasse, A. (Prof. Dr. med.) Klinik für Pneumologie, MHH

Diffuse parenchymale Lungenerkrankung - Clinical Trial: Hydroxychloroquine (HCQ) in pediatric ILD (= children's interstitial lung disease; chILD)

■ Projektleiter: Schwert, N. (Dr. med.); Betreuer: Schwert, N. (Dr. med.) Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

Pulmonale Hypertonie - Balloon pulmonary angioplasty (BPA) for patients with inoperable or persistent chronic thromboembolic pulmonary hypertension (PH clinical flagship Project)

■ Projektleiter: Hoeper, M. (Prof. Dr. med.), Meyer, Bernhard (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Hoeper, M. (Prof. Dr. med.) Klinik für Pneumologie, MHH; Meyer, Bernhard (Prof. Dr. rer. nat.) Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Lungenerkrankungen im Endstadium - Optimize transplantation results by ex vivo perfusion of donor lungs, avoiding acute rejection and developing strategies against chronic rejection

■ Projektleiter: Gottlieb, J. (Prof. Dr. med.), Warnecke, G. (PD Dr. med.); Betreuer: Gottlieb, J. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie; Warnecke, G. (PD Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), MHH

Lungenerkrankungen im Endstadium - ECMO: Improving the results of ECMO therapy by refining indication and developing innovative technologies using a new anti-inflammatory concept for better hemocompatibility and long-term applications

■ Projektleiter: Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Olmer, R. (Dr. rer. nat.), Korossis, S. (Dr.), Kühn, C. (PD Dr. med.), Wiegmann, B. (Dr. med.); Betreuer: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Korossis, S. (Dr.), Kühn, C. (PD Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), MHH; Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Olmer, R. (Dr. rer. nat.), Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO); Wiegmann, B. (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), MHH

Lungenerkrankungen im Endstadium - Prevention of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) caused by membrane oxygenators

■ Projektleiter: Janciauskiene, S. (Prof. Dr.); Betreuer: Janciauskiene, S. (Prof. Dr.), Klinik für Pneumologie

Lungenerkrankungen im Endstadium - Regeneration of the diseased lung by endogenous regeneration and cell therapy towards tissue engineering of the entire organ

■ 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 lung perfusion: Autotransplantation of the lung after ex vivo targeted therapy during ECMO support of the recipient employing the Organ Care System (OCS)

■ Projektleiter: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.); Betreuer: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), MHH

Lungenerkrankungen im Endstadium - Use of an advanced EVLP device for therapeutic ex vivo therapy of pulmonary arterial hypertension (PAH)

■ Projektleiter: Wiegmann, B. (Dr. med.); Betreuer: Wiegmann, B. (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), MHH

Lungenerkrankungen im Endstadium - ICMO: (intracorporeal membrane oxygenation) Develop strategies and technologies from current ECMO concepts for improved blood pumps, oxygenators and cannulation techniques towards an implantable device

■ Projektleiter: Korossis, S. (Dr.), Kühn, C. (PD Dr. med.), Wiegmann, B. (Dr. med.); Betreuer: Wiegmann, B. (Dr. med.), Korossis, S. (Dr.), Kühn, C. (PD Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), MHH

Lungenkrankheiten im Endstadium - Analysis of the cohort according to quality of life curves and longitudinal work capacity

■ Projektleiter: Gottlieb, J. (Prof. Dr. med.), De Zwaan, M. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Gottlieb, J. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH; De Zwaan, M. (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH

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

Lungenkrebs - Mechanisms involved in lung cancer development: Role of neutrophils and Alpha1-Antitrypsin

■ Projektleiter: Janciauskiene, S. (Prof. Dr.), Golpon, H. (PD Dr. med.); Betreuer: Janciauskiene, S. (Prof. Dr.), Golpon, H. (PD Dr. med.), Klinik für Pneumologie

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.), Mühlfeld, Ch. (Prof. Dr. med.), Knudsen, L. (Prof. Dr. med.), Wacker, F. (Prof. Dr. med.), Vogel-Claussen, J. (PD 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

Clinical Trial: CHANGE-MRI (CTEPH DIAGNOSIS Europe - MRI)

■ Projektleiter: Vogel-Claussen, J. (PD Dr. med.), Koch, A. (Prof. Dr. med.), Bengel, F. (Prof. Dr. med.), Hoeper, M. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Vogel-Claussen, J. (PD Dr. med.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, MHH; Koch, A. (Prof. Dr. med.), Institut für Biometrie, MHH; Bengel, F. (Prof. Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin, MHH; Hoeper, M. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH

Plattform Pathologie

■ Projektleiter: Jonigk, D. (PD Dr. med.); Betreuer: 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: irtg1273@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/4587.html

- Keywords: infection, acute, chronic, bacteria, viruses, immune system, Helicobacter pylori, Pseudomonas aeruginosa, Yersinia, Hepatitis, HCV, KHSV, CMV, Salmonella

Forschungsprofil

Das IRTG 1273 wird seit September 2006 durch die DFG finanziert. Die für die Laufzeit von 2006 bis 2010 zur Verfügung gestellten Mittel betragen 2,2 Mio. EUR. Nach einer erfolgreichen Begutachtung im September 2010 wurde eine Verlängerung für weitere 4,5 Jahre ab März 2011 durch die DFG genehmigt. Die Finanzierung 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.

Die komplette zweite Gruppe (17 Graduierte) hat bis Ende 2016 ihre Promotion abgeschlossen. Im Rahmen des dritten Durchgangs des Programms haben im Jahr 2016 14 Doktoranden (8 Frauen und 6 Männer, 10 Deutsche, 2 Inder, 1 Albaner, 1 Italiener) als Vollmitglieder sowie drei assoziierte Mitglieder (3 Frauen, 1 Deutsche, 1 Inderin, 1 Costa Ricanerin) teilgenommen. Von der dritten Gruppe haben bis Ende 2016 6 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.

Forschungsprojekte Jahrgang 2011

The role of TLR signalling in dendritic cell and macrophage-mediated host defence against pneumococcal infection

- Doktorand: Dudek, Markus (M. Sc. Molecular and Cellular Biology, Deutschland); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), TWINCORE, Inst. für Infektionsimmunologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2012

Interferon mediated intestinal epithelial gene expression under homeostatic and inducible conditions

- Doktorand: Ashtalakshmi Selvakumar, Tharini (M. Sc. Integrated Immunology, Indien); Betreuer: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.), Uniklinik RWTH Aachen, Inst. für Medizinische Mikrobiologie

The role of central carbon metabolism and cell wall metabolism of Salmonella Typhimurium and Mycobacterium tuberculosis in the pathogens' response against host derived stress

- Doktorand: Billig, Sandra (M. Sc. Cell Biology, Deutschland); Betreuer: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.), MHH, Inst. für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

Defense against Chlamydia: the role of complement and T cell responses AND Functional studies of virulence genes in Chlamydia

- Doktorand: Bothe, Miriam (M. Sc. Biomedicine, Deutschland); Betreuer: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.), MHH, Inst. für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

Properties and functions of RL11 proteins in cytomegalovirus infection

■ Doktorand: Elbasani, Endrit (m, M. Sc. Medical Sciences, Albanien); Betreuer: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), MHH, Inst. für Virologie

Effects of type I interferons on NK cells: Implications for hepatitis virus infections

■ Doktorand: Hengst, Julia (w, M. Sc. Molecular Medicine, Deutschland); Betreuer: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), MHH, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Epithelial cell factors influencing the lethal synergism between influenza A virus and Streptococcus pneumoniae

■ Doktorand: Sharma, Niharika (w, M. Sc. Immunology, Indien); Betreuer: Bruder, Dunja (Prof. Dr. rer. nat.), HZI, Arbeitsgruppe Immunregulation

Identification of fitness determinants in Pseudomonas aeruginosa infection via insertion sequencing

■ Doktorand: Lorenz, Anne (w, M. Sc. Animal Biology and Biomedical Sciences, Deutschland); Betreuer: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.), TWINCORE, Inst. für Molekulare Bakteriologie

The crosstalk between KSHV associated nuclear antigen (LANA) and the host DNA double-strands breaks (DSBs) repair proteins

■ Doktorand: Marigiò, Giuseppe (m, graduated pharmacist, Italien); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.), MHH, Inst. für Virologie

Modulation of the innate immune response by Yersinia pseudotuberculosis during different stages of the infection

■ Doktorand: Rosenheinrich, Maik (m, M. Sc. Microbiology and Biochemistry, Deutschland); Betreuer: Dersch, Petra (Prof. Dr. rer. nat.), HZI, Abt. Molekulare Infektionsbiologie

Analysis of type II interferon responses in anti-viral defense

■ Doktorand: Borst, Katharina (w, M. Sc. Biomedicine, Deutschland); Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), TWINCORE, Inst. für Experimentelle Infektionsforschung

Infection triggered adaptations of the intestinal IgA Repertoire

■ Doktorand: Thomsen, Irene (w, M. Sc. Biomedicine, Deutschland); Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.), Uniklinik RWTH Aachen, Inst. für Molekulare Medizin

Dissecting innate immune players and their interaction with virus infected cells to improve vaccine design

■ Doktorand: Vashist, Neha (w, M. Sc. Integrated Immunology, Indien); Betreuer: Guzmán, Carlos (Prof. Dr. med., PhD.), HZI, Abt. Vakzinologie und angewandte Mikrobiologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2013

Molecular mechanisms of NK cell cytotoxicity: Analysis of activated receptor signaling

■ Doktorand: Voigt, Jenny (w, Dipl.-Ing. und M. Sc. Biotechnology, Deutschland); Betreuer: Jänsch, Lothar (Prof. Dr. rer. nat.), Forschungsgruppe Zelluläre Proteomforschung

Forschungsprojekte Jahrgang 2014

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

■ Doktorand: Pscheniza, Dimitri (m, M. Sc. Biochemistry, Deutschland); Betreuer: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

Mechanisms of host adaptation during chronic infection with *Helicobacter pylori*

■ Doktorand: Latoscha, Andreas (m, M. Sc. Molecular Life Sciences, Deutschland); Betreuer: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), MHH, Inst. für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

Novel approaches to control mycobacterial infection

■ Doktorand: Stüve, Philipp (m, M. Sc. Biology, Deutschland); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), TWINCORE, Inst. für Infektionsimmunologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2016

Functional and structural characterization of *Helicobacter pylori* cag PAI proteins

■ Doktorand: Bats, Simon (m, graduated biochemist, Germany); Betreuer: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), MHH, Inst. für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

Genome-wide analysis of host adaptation factors of *Helicobacter pylori* and *Campylobacter jejuni*

■ Doktorand: Murillo Corrales, Teresa (w, M. Sc. Microbiology, Costa Rica); Betreuer: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), MHH, Inst. für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

RCU - Lasermikroskopie

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

■ **Ansprechpartner:** Dr. Rudolf Bauerfeind

Tel.: 0511/532-8458 • E-Mail: konfokal@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/lasermicroscopy.html

■ Keywords: konfokale Laserscanning-Mikroskopie, Spinning Disk, Multiphotonen, super resolution, STORM, TIRF

Forschungsprofil

In der Zentralen Forschungseinrichtung für Lasermikroskopie stehen acht Hostleistungslichtmikroskope zur Verfügung, die rund um die Uhr durch Wissenschaftler der MHH oder externer Institutionen genutzt werden können. Konfokale Mikroskopie erlaubt die Rekonstruktion dreidimensionaler Strukturen in Zellen und Geweben. Mit der Multiphotonenmikroskopie können auch dickere Proben besonders schonend analysiert werden. Das STORM- bzw. PALM-Mikroskop arbeitet jenseits der Auflösungsgrenze und erhöht die Detailauflösung um das zehnfache. Die Spinning-Disk-Mikroskopie bietet extrem hohe Geschwindigkeiten bei der Bildaufnahme, sodass dynamische Prozesse in drei Dimensionen analysiert werden können. Das Roboter-gestützte automatisierte Mikroskop schließlich erlaubt die Untersuchung von mehr als einhundert Proben pro Stunde. Das Angebot wird ergänzt durch spezielle Methoden, wie z. B. TIRF, FCS und FLIM.

Für die Beobachtung lebender Zellen, Gewebe oder Organismen sind die Mikroskope mit Inkubationseinrichtungen ausgestattet. Ein Zellkulturlabor dient zur Vorbereitung der Experimente. Computerarbeitsplätze stehen für die Bildbearbeitung und Quantifizierung zur Verfügung. Alle Räume der Einrichtung sind für S2-Arbeiten zugelassen.

Im Jahr 2016 haben 67 Arbeitsgruppen die Einrichtung genutzt.

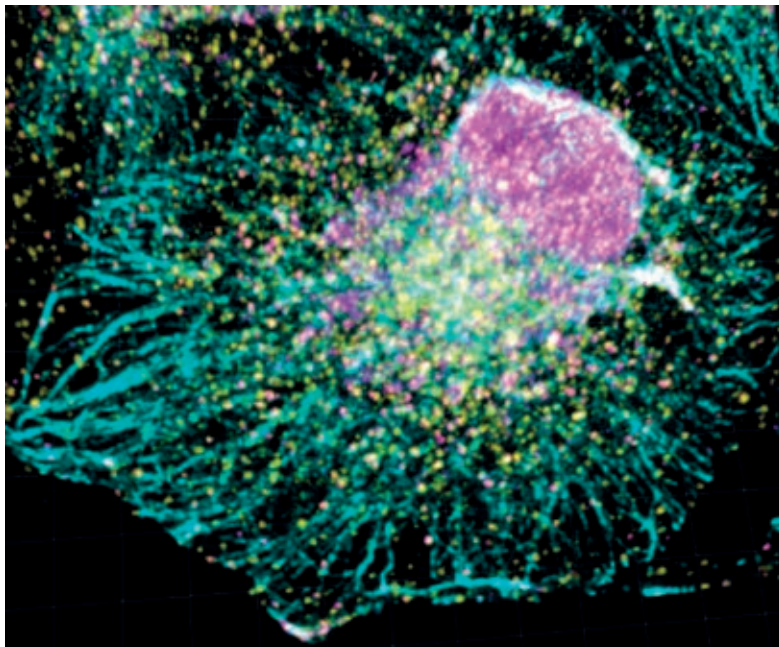


Abb. 1: Fluoreszenzmikroskopische Darstellung einer Tumorzelle. Rot gefärbt ist der Zellkern, türkis die Mikrotubuli, gelb und magenta Transportvesikel für Eisen. Die Aufnahme wurde im Zellbiologiepraktikum des Masterstudiengangs Biomedizin angefertigt.

Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung 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.
- Altintas, A. A., Aust, M. C., Kramer, R., Vogt, P. M., and Altintas, M. A. (2016). In vivo reflectance-mode confocal microscopy assessments: impact of overweight on human skin microcirculation and histomorphology. *J Biomed Opt* 21, 36009.
- Appari, M., Breitbart, A., Brandes, F., Szaroszyk, M., Froese, N., Korf-Klingebiel, M., Mohammadi, M. M., Grund, A., Scharf, G. M., Wang, H., et al. (2017). C1q-TNF-Related Protein-9 Promotes Cardiac Hypertrophy and Failure. *Circ Res* 120, 66-77.
- Borst, E. M., Bauerfeind, R., Binz, A., Stephan, T. M., Neuber, S., Wagner, K., Steinbruck, L., Sodeik, B., Lenac Rovis, T., Jonjic, S., and Messerle, M. (2016). The Essential Human Cytomegalovirus Proteins pUL77 and pUL93 Are Structural Components Necessary for Viral Genome Encapsidation. *J Virol* 90, 5860-5875.
- Doll, K., Jongsthaphongpun, K. L., Stumpp, N. S., Winkel, A., and Stiesch, M. (2016). Quantifying implant-associated biofilms: Comparison of microscopic, microbiologic and biochemical methods. *J Microbiol Methods* 130, 61-68.
- Gamrekelashvili, J., Giagnorio, R., Jussofie, J., Soehnlein, O., Duchene, J., Briseno, C. G., Ramasamy, S. K., Krishnasamy, K., Limbourg, A., Kapanadze, T., et al. (2016). Regulation of monocyte cell fate by blood vessels mediated by Notch signalling. *Nat Commun* 7, 12597.
- Hensel, N., Schon, A., Konen, T., Lubben, V., Forthmann, B., Baron, O., Grothe, C., Leifheit-Nestler, M., Claus, P., and Haffner, D. (2016). Fibroblast growth factor 23 signaling in hippocampal cells: impact on neuronal morphology and synaptic density. *J Neurochem* 137, 756-769.
- Ivanova, L., Buch, A., Dohner, K., Pohlmann, A., Binz, A., Prank, U., Sandbaumhuter, M., Bauerfeind, R., and Sodeik, B. (2016). Conserved Tryptophan Motifs in the Large Tegument Protein pUL36 Are Required for Efficient Secondary Envelopment of Herpes Simplex Virus Capsids. *J Virol* 90, 5368-5383.
- Junemann, A., Filic, V., Winterhoff, M., Nordholz, B., Litschko, C., Schwellenbach, H., Stephan, T., Weber, I., and Faix, J. (2016). A Diaphanous-related formin links Ras signaling directly to actin assembly in macropinocytosis and phagocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113, E7464-E7473.
- Lievens, P. M., Kuznetsova, T., Kochlamazashvili, G., Cesca, F., Gorinski, N., Galil, D. A., Cherkas, V., Ronkina, N., Lafera, J., Gaestel, M., et al. (2016). ZDHHC3 Tyrosine Phosphorylation Regulates Neural Cell Adhesion Molecule Palmitoylation. *Mol Cell Biol* 36, 2208-2225.
- Lux, M., Andree, B., Horvath, T., Nosko, A., Manikowski, D., Hilfiker-Kleiner, D., Haverich, A., and Hilfiker, A. (2016). In vitro maturation of large-scale cardiac patches based on a perfusable starter matrix by cyclic mechanical stimulation. *Acta Biomater* 30, 177-187.
- Malek Mohammadi, M., Kattih, B., Grund, A., Froese, N., Korf-Klingebiel, M., Gigina, A., Schrameck, U., Rudat, C., Liang, Q., Kispert, A., et al. (2017). The transcription factor GATA4 promotes myocardial regeneration in neonatal mice. *EMBO Mol Med*.
- Napp, L. C., Jabs, O., Hockelmann, A., Dutzmann, J., Kapopara, P. R., Sedding, D. G., Gaestel, M., Bauersachs, J., and Bavendiek, U. (2016). Normal endothelial but impaired arterial development in MAP-Kinase activated protein kinase 2 (MK2) deficient mice. *Vasc Cell* 8, 4.
- Narayanaswamy, P. B., Tkachuk, S., Haller, H., Dumler, I., and Kiyan, Y. (2016). CHK1 and RAD51 activation after DNA damage is regulated via urokinase receptor/TLR4 signaling. *Cell Death Dis* 7, e2383.
- Ronkina, N., Lafera, J., Kotlyarov, A., and Gaestel, M. (2016). Stress-dependent phosphorylation of myocardin-related transcription factor A (MRTF-A) by the p38(MAPK)/MK2 axis. *Sci Rep* 6, 31219.
- 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., Grimm, C., Arnstein, G., Kocksckamper, J., Sedej, S., and Muhlfeld, C. (2016). Cardiomyocyte loss is not required for the progression of left ventricular hypertrophy induced by pressure overload in female mice. *J Anat* 229, 75-81.
- Thiel, N., Keyser, K. A., Lemmermann, N. A., Oduro, J. D., Wagner, K., Elsner, C., Halenius, A., Lenac Rovis, T., Brinkmann, M. M., Jonjic, S., et al. (2016). The Mouse Cytomegalovirus Gene m42 Targets Surface Expression of the Protein Tyrosine Phosphatase CD45 in Infected Macrophages. *PLoS Pathog* 12, e1006057.

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 2016 wurden insgesamt 82 Projekte gemeinsam mit anderen Arbeitsgruppen bearbeitet für die über 3800 MS-Messungen und LC-MS-Läufe durchgeführt wurden. Neben Identifizierungen von Proteinen, die am häufigsten vorgenommen wurden, konnten posttranslationalen 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) Hoepfner J, Kleinsorge M, Papp O, Alfken S, Heiringhoff R, Pich A, Sauer V, Zibert A, Göhring G, Schmidt H, Sgodda M, Cantz T (2016) In Vitro Modelling of Familial Amyloidotic Polyneuropathy Allows Quantitative Detection of Transthyretin Amyloid Fibril-like Structures in Hepatic Derivatives of Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells. Accepted in Biological Chemistry December 2016

(2) Junemann J, Birgin G, Erdmann J, Schröder A, Just I, Gerhard R, Pich A (2016) Toxin A of the nosocomial pathogen Clostridium difficile induces primary effects in the proteome of HEp-2 cells. Proteomics Clinical Applications, Accepted November 2016.

(3) Dong L, Helmke A, Waisman A, Haller H, Pich A, and von

Vietinghoff S (2016) Surface-bound bovine serum albumin carrier protein as present in recombinant cytokine preparations amplifies T helper 17 cell polarization. Scientific Reports, accepted October 2016

(4) Krueger J, Pohl S, Preusse M, Kordes A, Rugen N, Schniederjans M, Pich A, Häussler S (2016) Unravelling post-transcriptional PrmC-dependent regulatory mechanisms in Pseudomonas aeruginosa. Environmental Microbiology, 18, 1462-2920

(5) Rohrbeck A, Fühner V, Schröder A, Hagemann S, Vu XK, Bernd S, Hust M, Pich A, Just I (2016) Detection and quantification of ADP-ribosylated RhoA by monoclonal antibody. Toxins accepted

March 2016

(6) Böhmer A, Pich A, Schmidt M, Haghikia A, Tsikas D (2016) Evidence by chromatography and mass spectrometry that inorganic nitrite induces S-glutathionylation of hemoglobin in human red blood cells. *Journal of Chromatography B*, accepted January 2016

(7) Zhang G, Chan Bb, Alamirew AB, Weidner-Glunde M, Buch A, Pich A, Brinkmann MM, Schulz TF (2016) Cytoplasmic Isoforms of Kaposi Sarcoma Herpesvirus LANA Recruit and Antagonize the Innate Immune DNA Sensor cGAS. *PNAS* 113, 1034-1043

(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, RheinM, 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, Reboll 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 01.12.2016)

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 • 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. Die Geräteausstattung besteht im Moment aus vier Hochgeschwindigkeits-Zellsortern, die Zellen bis zu einer Rate von ca. 30.000 Zellen/sec bei hoher Reinheit und guter Ausbeute sortieren können:

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 unter optimalen Bedingungen.

MoFlo XDP (Beckman-Coulter)

4 Laser (405 nm, 488 nm, 560 nm, 640 nm), 12 Detektoren (10 Fluoreszenzen)

FACSAria Ilu (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 Objektträgern.

Im Jahr 2016 nahmen ca. 230 Forscher aus über 100 Arbeitsgruppen und über 40 Abteilungen der MHH die Dienste der Zentralen Forschungseinrichtung in Anspruch. In fast 2.300 einzelnen Terminen wurden dabei insgesamt 4.800 Sortierstunden geleistet.

Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der zentralen Forschungseinrichtung Zellsortierung:

Abbey M, Hakim C, Anand R, Lafera J, Schambach A, Kispert A, Taft MH, Kaefer 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 Jan 28;6:20007.

Chaturvedi A, Araujo Cruz MM, Jyotsana N, Sharma A, Goparaju R, Schwarzer A, Görlich K, Schottmann R, Struys EA, Jansen EE, Rohde C, Müller-Tidow C, Geffers R, Göhring G, Ganser A, Thol F, Heuser M. Enantiomer-specific and paracrine leukemogenicity of mutant IDH metabolite 2-hydroxyglutarate. *Leukemia.* 2016 Aug;30(8):1708-15.

Davenport C, Diekmann U, Budde I, Detering N, Naujok O. Ante-

rior-Posterior Patterning of Definitive Endoderm Generated from Human Embryonic Stem Cells Depends on the Differential Signaling of Retinoic Acid, Wnt-, and BMP-Signaling. *Stem Cells.* 2016 Jun 14. doi: 10.1002/stem.2428. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27299363.

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.* 2016 Sep;9(5):1288-302.

Eggenschwiler R, Moslem M, Fráguas MS, Galla M, Papp O, Naujock M, Fonfara I, Gensch I, Wähner A, Beh-Pajoo A, Mussolino

- C, Tauscher M, Steinemann D, Wegner F, Petri S, Schambach A, Charpentier E, Cathomen T, Cantz T. Improved bi-allelic modification of a transcriptionally silent locus in patient-derived iPSC by Cas9 nickase. *Sci Rep*. 2016 Dec 2;6:38198.
- Gamrekelashvili J, Giagnorio R, Jusoffe J, Soehnlein O, Duchene J, Briseño CG, Ramasamy SK, Krishnasamy K, Limbourg A, Kapnadze T, Ishifune C, Hinkel R, Radtke F, Strobl LJ, Zimmer-Strobl U, Napp LC, Bauersachs J, Haller H, Yasutomo K, Kupatt C, Murphy KM, Adams RH, Weber C, Limbourg FP. Regulation of monocyte cell fate by blood vessels mediated by Notch signalling. *Nat Commun*. 2016 Aug 31;7:12597.
- Georgiev H, Ravens I, Benarafa C, Förster R, Bernhardt G. Distinct gene expression patterns correlate with developmental and functional traits of iNKT subsets. *Nat Commun*. 2016 Oct 10;7:13116.
- 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*. 2016 Apr;46(4):993-1003.
- Gupta SK, Itagaki R, Zheng X, Batkai S, Thum S, Ahmad F, Van Aelst LN, Sharma A, Piccoli MT, Weinberger F, Fiedler J, Heuser M, Heymans S, Falk CS, Förster R, Schrepfer S, Thum T. miR-21 promotes fibrosis in an acute cardiac allograft transplantation model. *Cardiovasc Res*. 2016 May 15;110(2):215-26.
- Habener A, Behrendt AK, Skuljec J, Jirno AC, Meyer-Bahlburg A, Hansen G. B cell subsets are modulated during allergic airway inflammation but are not required for the development of respiratory tolerance in a murine model. *Eur J Immunol*. 2016 Dec 20
- Halle S, Keyser KA, Stahl FR, Busche A, Marquardt A, Zheng X, Galla M, Heissmeyer V, Heller K, Boelter J, Wagner K, Bischoff Y, Martens R, Braun A, Werth K, Uvarovskii A, Kempf H, Meyer-Hermann M, Arens R, Kremer M, Sutter G, Messerle M, Förster R. In Vivo Killing Capacity of Cytotoxic T Cells Is Limited and Involves Dynamic Interactions and T Cell Cooperativity. *Immunity*. 2016 Feb 16;44(2):233-45.
- Hübner J, Hoseini SS, Suerth JD, Hoffmann D, Maluski M, Herbst J, Maul H, Ghosh A, Eiz-Vesper B, Yuan Q, Ott M, Heuser M, Schambach A, Sauer MG. Generation of Genetically Engineered Precursor T-Cells From Human Umbilical Cord Blood Using an Optimized Alpharetroviral Vector Platform. *Mol Ther*. 2016 Aug;24(7):1216-26.
- Jirno AC, Daluge K, Happle C, Albrecht M, Dittrich AM, Busse M, Habener A, Skuljec J, Hansen G. IL-27 Is Essential for Suppression of Experimental Allergic Asthma by the TLR7/8 Agonist R848 (Resiquimod). *J Immunol*. 2016 Dec 1;197(11):4219-4227.
- Klemann C, Schröder A, Dreier A, Möhn N, Dippel S, Winterberg T, Wilde A, Yu Y, Thorenz A, Gueler F, Jörns A, Tolosa E, Leonhardt J, Haas JD, Prinz I, Vieten G, Petersen C, Kuebler JF. Interleukin 17, Produced by $\gamma\delta$ T Cells, Contributes to Hepatic Inflammation in a Mouse Model of Biliary Atresia and Is Increased in Livers of Patients. *Gastroenterology*. 2016 Jan;150(1):229-241.e5.
- Kohli K, Janssen A, Förster R. Plasmacytoid dendritic cells induce tolerance predominantly by cargoing antigen to lymph nodes. *Eur J Immunol*. 2016 Nov;46(11):2659-2668
- Labenski V, Suerth JD, Barczak E, Heckl D, Levy C, Bernadin O, Charpentier E, Williams DA, Fehse B, Verhoeyen E, Schambach A. Alpharetroviral self-inactivating vectors produced by a superinfection-resistant stable packaging cell line allow genetic modification of primary human T lymphocytes. *Biomaterials*. 2016 Aug;97:97-109.
- Lee CW, Wohlan K, Dallmann I, Förster R, Ganser A, Krueger A, Scherr M, Eder M, Koenecke C. miR-181a Expression in Donor T Cells Modulates Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *J Immunol*. 2016 May 1;196(9):3927-34.
- Mahapatra S, Albrecht M, Baru AM, 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 Oct;135(10):2418-26.
- Manukjan G, Ripperger T, Venturini L, Stadler M, Göhring G, Schambach A, Schlegelberger B, Steinemann D. GABP is necessary for stem/progenitor cell maintenance and myeloid differentiation in human hematopoiesis and chronic myeloid leukemia. *Stem Cell Res*. 2016 May;16(3):677-81.
- Mucci A, Kunkiel J, Suzuki T, Brenning S, Glage S, Kühnel MP, Ackermann M, Happle C, Kuhn A, Schambach A, Trapnell BC, Hansen G, Moritz T, Lachmann N. Murine iPSC-Derived Macrophages as a Tool for Disease Modeling of Hereditary Pulmonary Alveolar Proteinosis due to Csf2rb Deficiency. *Stem Cell Reports*. 2016 Aug 9;7(2):292-305.
- Noyan F, Zimmermann K, Hardtke-Wolenski M, Knoefel A, Schulde E, Geffers R, Hust M, Huehn J, Galla M, Morgan M, Jokuszies A, Manns MP, Jaeckel E. Prevention of allograft rejection by use of regulatory T cells with a MHC-specific chimeric antigen receptor. *Am J Transplant*. 2016 Dec 20. doi: 10.1111/ajt.14175. [Epub ahead of print]
- Pfaender S, Grabski E, Detje CN, Riebesehl N, Lienenklaus S, Steinmann E, Kalinke U, Pietschmann T. Hepatitis C Virus Stimulates Murine CD8 α -Like Dendritic Cells to Produce Type I Interferon in a TRIF-Dependent Manner. *PLoS Pathog*. 2016 Jul;12(7):e1005736.
- Puttur F, Francozo M, Solmaz G, Bueno C, Lindenberg M, Gohmert M, Swallow M, Tufa D, Jacobs R, Lienenklaus S, Kühl AA, Borkner L, Cicin-Sain L, Holzmann B, Wagner H, Berod L, Sparwasser T. Conventional Dendritic Cells Confer Protection against Mouse Cytomegalovirus Infection via TLR9 and MyD88 Signaling. *Cell Rep*. 2016 Oct 18;17(4):1113-1127.
- Roesner LM, Heratizadeh A, Wieschowski S, Mittermann I, Valenta R, Eiz-Vesper B, Hennig C, Hansen G, Falk CS, Werfel T. α -NAC-Specific Autoreactive CD8+ T Cells in Atopic Dermatitis Are of an Effector Memory Type and Secrete IL-4 and IFN- γ . *J Immunol*. 2016 Apr 15;196(8):3245-52.

- Ronkina N, Lafera J, Kotlyarov A, Gaestel M. Stress-dependent phosphorylation of myocardin-related transcription factor A (MRTF-A) by the p38(MAPK)/MK2 axis. *Sci Rep*. 2016 Aug 5;6:31219.
- Roth A, Glaesener S, Schütz K, Meyer-Bahlburg A. Reduced Number of Transitional and Naive B Cells in Addition to Decreased BAFF Levels in Response to the T Cell Independent Immunogen Pneumovax®23. *PLoS One*. 2016 Mar 31;11(3):e0152215.
- Selich A, Daudert J, Hass R, Philipp F, von Kaisenberg C, Paul G, Cornils K, Fehse B, Rittinghausen S, Schambach A, Rothe M. Massive Clonal Selection and Transiently Contributing Clones During Expansion of Mesenchymal Stem Cell Cultures Revealed by Lentiviral RGB-Barcode Technology. *Stem Cells Transl Med*. 2016 May;5(5):591-601.
- Siemeni T, Knöfel AK, Madrahimov N, Sommer W, Avsar M, Salman J, Ius F, Frank N, Büchler G, Jonigk D, Jansson K, Maus U, Tudorache I, Falk CS, Haverich A, Warnecke G. In Vivo Development of Transplant Arteriosclerosis in Humanized Mice Reflects Alloantigen Recognition and Peripheral Treg Phenotype of Lung Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2016 Nov;16(11):3150-3162.
- Song G, Pacher M, Balakrishnan A, Yuan Q, Tsay HC, Yang D, Reetz J, Brandes S, Dai Z, Pützer BM, Araújo-Bravo MJ, Steinemann D, Luedde T, Schwabe RF, Manns MP, Schöler HR, Schambach A, Cantz T, Ott M, Sharma AD. Direct Reprogramming of Hepatic Myofibroblasts into Hepatocytes In Vivo Attenuates Liver Fibrosis. *Cell Stem Cell*. 2016 Jun 2;18(6):797-808.
- Stahlhut M, Ha TC, Morgan M, Schambach A, Kustikova OS. Comparison of tetracycline-regulated promoters in lentiviral-based vectors in murine transplantation studies. *Curr Gene Ther*. 2016 Oct 13. [Epub ahead of print]
- Thiesler CT, Cajic S, Hoffmann D, Thiel C, van Diepen L, Hennig R, Sgodda M, Weißmann R, Reichl U, Steinemann D, Diekmann U, Huber NM, Oberbeck A, Cantz T, Kuss AW, Körner C, Schambach A, Rapp E, Buettner FF. Glycomic Characterization of Induced Pluripotent Stem Cells Derived from a Patient Suffering from Phosphomannomutase 2 Congenital Disorder of Glycosylation (PMM2-CDG). *Mol Cell Proteomics*. 2016 Apr;15(4):1435-52.
- Tiedje C, Diaz-Muñoz MD, Truller P, Ahlfors H, Laaß K, Blackshear PJ, Turner M, Gaestel M. The RNA-binding protein TTP is a global post-transcriptional regulator of feedback control in inflammation. *Nucleic Acids Res*. 2016 Sep 6;44(15):7418-40.
- Tufa DM, Ahmad F, Chatterjee D, Ahrenstorf G, Schmidt RE, Jacobs R. IL-1 β limits the extent of human 6-sulfo LacNAc dendritic cell (slanDC)-mediated NK cell activation and regulates CD95-induced apoptosis. *Cell Mol Immunol*. 2016 Apr 18. doi: 10.1038/cmi.2016.17. [Epub ahead of print]
- Tufa DM, Ahmad F, Chatterjee D, Ahrenstorf G, Schmidt RE, Jacobs R. Brief Report: HIV-1 Infection Results in Increased Frequency of Active and Inflammatory slanDCs that Produce High Level of IL-1 β . *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Sep 1;73(1):34-8.
- Westphal A, Cheng W, Yu J, Grassl G, Krautkrämer M, Holst O, Föger N, Lee KH. Lysosomal trafficking regulator Lyst links membrane trafficking to toll-like receptor-mediated inflammatory responses. *J Exp Med*. 2016 Nov 23. [Epub ahead of print]
- Zheng X, Halle S, Yu K, Mishra P, Scherr M, Pietzsch S, Willenzon S, Janssen A, Boelter J, Hilfiker-Kleiner D, Eder M, Förster R. Cardiomyocytes display low mitochondrial priming and are highly resistant toward cytotoxic T-cell killing. *Eur J Immunol*. 2016 Jun;46(6):1415-26.

RCU - Metabolomics

■ **Verantwortlich:** Prof. Dr. Volkhard Kaefer

■ **Ansprechpartner:** Dr. Heike Bähre

Tel.: 0511/532-2798 • E-Mail: kaever.volkhard@mh-hannover.de • 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. Sciex 5500 QTRAP, Agilent 7000C) und Flugzeit- (Sciex TripleTOF 5600) sowie weitere Massenspektrometer (Sciex API 3000, Sciex API 4000, Waters Xevo TQ MS) zur Verfügung. Gekoppelt an moderne HPLC- oder GC-Systeme 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:

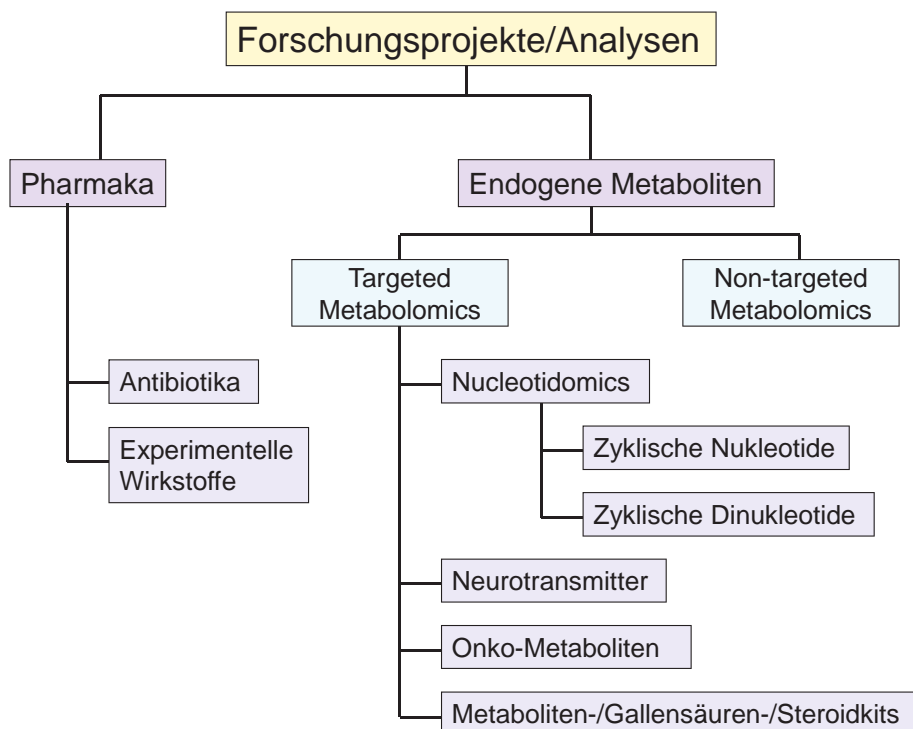


Abb. 1: Übersicht zu Forschungsprojekten/Analysen der ZFA Metabolomics

I) Nachweis und Quantifizierung bekannter niedermolekularer Metaboliten

(targeted Metabolomics, aufgeführt sind Beispiele, siehe zugehörige Publikationen)

Nukleoside und Nukleotide (einschließlich Basen-modifizierter Nukleoside)

- Zyklische Nukleotide/Dinukleotide
- Histamin und Histaminmetaboliten
- Neurotransmitter
- Metaboliten des Krebs Zyklus
- Acyl-CoA Verbindungen
- Arginin/Homoarginin
- Nitrit/Nitrat
- Creatinin
- Endocannabinoide
- Katecholamine
- Acylcarnitine, Aminosäuren, biogene Amine, Phospho- und Sphingolipide (IDQ Kits, Biocrates, Innsbruck)
- Steroide (SteroilDQ Kit, Biocrates, Innsbruck)
- Gallensäuren (Bile Acids Kit, Biocrates, Innsbruck)

II) Nachweis und Quantifizierung weiterer niedermolekularer Substanzen

Neben der Bestimmung niedermolekularer endogener Metaboliten wurden in weiteren Projekten sowohl experimentelle Wirkstoffe und zugelassene Pharmaka (z.B. verschiedene Antibiotika) im Rahmen von pharmakokinetischen Studien als auch chemische Syntheseprodukte analysiert. Diese Analysen werden allerdings aufgrund der erfolgten Personal- einsparungen im wissenschaftlichen Bereich zukünftig nicht mehr zu leisten sein.

III) Identifizierung unbekannter niedermolekularer Metaboliten (non-targeted Metabolomics)

Hierzu wurden in dem Projekt „Lesch-Nyhan-Syndrom - Metabolomics“ eigene Fragmentspektren-Datenbanken mit dem Schwerpunkt "Nukleotide" sowie "Neurotransmitter" erstellt. Die weitergehende bioinformatische Verarbeitung der erhaltenen Messdaten erfolgt dabei unter Verwendung der Software MarVis (<http://marvis.gobics.de/>). Dieses Projekt wurde mit der Promotion von Frau Dr. Sarah Tschirner (Dr. rer. nat.) abgeschlossen.

IV) Im Rahmen des von der DFG-geförderten SPP 1879 "Nucleotide Second Messenger Signaling in Bacteria" wird die ZFA Metabolomics mit Personal- (1x TA) und Sachmitteln gefördert. Dabei wurden seit Oktober 2016 zahlreiche bakterielle Signalmoleküle in Proben verschiedener mikrobiologisch ausgerichteter Arbeitsgruppen aus Deutschland und der Schweiz mittels massenspektrometrischer Analysen quantifiziert.

Insgesamt wurden im Jahr 2016 ca. 10.000 Messungen für ca. 60 verschiedene Einsender (davon mehr als die Hälfte aus Instituten der MHH sowie des TWINCORE) durchgeführt, wobei die Quantifizierung von bekannten Metaboliten im Vordergrund stand. Die etablierten Analysen sollen im Jahr 2017 fortgeführt werden. Zusätzlich ist der Ausbau der bestehenden Datenbanken vorgesehen.

Weitere Informationen siehe unter: <http://www.mh-hannover.de/metabolomics.html>

Ausgewählte Publikationen unter wissenschaftlicher Beteiligung der ZFA Metabolomics:

Suppiger, A., Eshwar, A.K., Stephan, R., Kaever, V., Eberl, L., Lehner, A. (2016) The DSF type quorum sensing signalling system RpfF/R regulates diverse phenotypes in the opportunistic pathogen *Cronobacter*. *Sci. Rep.-UK* 6, 18753.

Pawar, S.V., Messina, M., Rinaldo, S., Cutruzzola, F., Kaever, V., Rampioni, G., Leonie, L (2016) Novel genetic tools to tackle c-di-GMP-dependent signaling in *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Appl. Microbiol.* 120, 205 - 217.

- Avsar, M., Jansson, K., Sommer, W., Kruse, B., Thissen S., Dreckmann, K., Knoefel, A.-K., Salman, J., Gottlieb, J., Hafer, C., Hecker, J., Buechler, G., Karstens, J.H., Jonigk, D., Länger, F., Kaever, V., Falk, C., Hewicker-Trautwein, M., Ungefroren, H., Haverich, A., Strüber, M., Warnecke, G. (2016) Augmentation of transient donor cell chimerism and alloantigen-specific regulation of lung transplants in miniature swine. *Am. J. Transplant.* 16, 1371 - 1382.
- Schmidt, A., Hammerbacher, A.S., Bastian, M., Nieken, K., Klockgether, J., Merighi, M., Lapouge, K., Poschgan, C., Kölle, J., Acharya, R.K., Ullrich, M., Tümmler, B., Unden, G., Kaever, V., Lory, S., Haas, D., Schwarz, S., Döring, G. (2016) Oxygen-dependent regulation of c-di-GMP synthesis by SadC controls alginate production in *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ. Microbiol.* 18, 3390 - 3402.
- Abbey, M., Hakim, C., Anand, R., Lafera, J., Schambach, A., Kispert, A., Kaever, V., Manstein, D.J., Kotlyarov, A., Gaestel, M., Menon, M.B. (2016) GTPase domain driven dimerization of SEPT7 is dispensable for the critical role of septins in fibroblast cytokinesis. *Sci. Rep-UK* 6, 20007.
- Gaupels, F., Furch, A., Zimmermann, M., Chen, F., Kaever, V., Buhtz, A., Kehr, J., Sarioglu, H., Kogel, K.-H., Durner, J. (2016) Systemic induction of NO-, redox, and cGMP signalling in the pumpkin extrafascicular phloem upon local leaf wounding. *Front. Plant Sci.* 7, 154 (eCollection).
- Corrigendum: Systemic induction of NO-, redox, and cGMP signalling in the pumpkin extrafascicular phloem upon local leaf wounding. *Front. Plant Sci.* 7, 281 (eCollection).
- Paijo, J., Döring, M., Spanier, J., Grabski, E., Nooruzzaman M., Witte, G., Messerle, M., Hornung, V., Kaever, V., Kalinke, U. (2016). cGAS senses human cytomegalovirus and induces type I interferon responses in human monocyte-derived cells. *PLoS Pathog.* 12: e1005546 (eCollection).
- Tschirner, S.K., Gutzki, F., Schneider, E.H., Seifert, R., Kaever, V. (2016) Neurotransmitter and their metabolite concentrations in different areas of the HPRT knockout mouse brain. *J. Neurol. Sci.* 365, 169 - 174
- Skotnicka, D., Smaldone, G.T., Petters, T., Trampari, E., Liang, J., Kaever, V., Malone, J.G., Singer, M., Sogaard-Andersen, L. (2016) A minimal threshold of c-di-GMP is essential for fruiting body formation and sporulation in *Myxococcus xanthus*. *PLoS Genet.* 12:e1006080.
- Tschirner S.K., Bähre, H., Kaever, A., Schneider, E.H., Seifert, R., Kaever, V. (2016) Non-targeted metabolomics by high resolution mass spectrometry in HPRT knockout mice. *Life Sci.* 156, 68 - 73.
- Lacanna, E., Bigosch, C., Kaever, V., Boehm, A., Becker, A. (2016) Evidence for *Escherichia coli* diguanylate cyclase DgcZ interlinking surface sensing and adhesion via multiple regulatory routes. *J. Bacteriol.* 198, 2524 - 2535.
- Bæk, K.T., Bowman, L., Søgaard, M.D., Kaever, V., Siljamäki, P., Savijoki, K., Varmanen, P., Nyman, T.A., Gründling, A., Frees, D. (2016) The cell wall polymer lipotrichoic acid becomes non-essential in *Staphylococcus aureus* cells lacking the ClpX chaperone. *mBio* 7, e01228 - 16.
- Groizeleau, J., Rybtke, M., Andersen, J.B., Berthelsen, J., Liu, Y., Yang, L., Nielsen, T.E., Kaever, V., Givskov, M., Tolker-Nielsen, T. (2016) The anticancerous drug doxorubicin decreases the c-di-GMP content in *Pseudomonas aeruginosa* but promotes biofilm formation. *Microbiol.* 162, 1840 - 1856.
- Krol, K., Klaner, C., Gnau, P., Kaever, V., Essen, L.-O., Becker, A. (2016) Cyclic mononucleotide- and Clr-dependent gene regulation in *Sinorhizobium meliloti*. *Microbiol.* 162, 1840 -1856.
- Bowman, L., Zeden, M.S., Schuster, C.F., Kaever, V., Gründling, A. (2016) New insights into the cyclic di-adenosine monophosphate (c-di-AMP) degradation pathway and the requirement of the cyclic dinucleotide for acid stress resistance in *Staphylococcus aureus*. *J. Biol. Chem.* 291, 26970 - 26986.

Weitere Projekte

Targeted and non-targeted metabolomics in a mouse model of Lesch-Nyhan syndrome

■ Doktorand: Tschirner, Sarah Kristin, Dr., Deutschland; Betreuer: Kaever, Volkhard (Prof. Dr.), ZFA Metabolomics

Massenspektrometrische Analyse von Metaboliten des Tricarbonsäurezyklus: Vergleich von Fließinjektionsanalyse (FIA) und Flüssigchromatographie (LC)-gekoppelter Quadrupol-time of flight (QTOF) Technologie

■ Doktorand: Almahfoud, Akram (männlich). M.Sc. Biochemie, Syrien (Masterarbeit); Betreuer: Kaever, Volkhard (Prof. Dr.), ZFA Metabolomics

RCU - Elektronenmikroskopie

- **Verantwortlich:** Prof. Dr. Matthias Ochs
- **Prof. Dr. Christian Mühlfeld**
- **Ansprechpartner:** Dr. Jan Hegermann

Tel.: 0511/532-6741 • E-Mail: ochs.matthias@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/clem.html

- Keywords: Elektronenmikroskopie

Forschungsprofil

In der zentralen Forschungseinrichtung Elektronenmikroskopie (RCU-EM) stehen drei Transmissions- und drei Raster-/Scanning-Elektronenmikroskope (TEM/SEM) zur Verfügung. Die Präparation und Abbildung von Proben kann nach Einweisung selbstständig durchgeführt werden. Eine gemeinsame Strategieplanung sichert die zielführende Herangehensweise an die individuelle Fragestellung der Kunden. Es steht jederzeit Beratung und umfangreiche Hilfe durch wissenschaftliches und technisches Personal zur Verfügung. Auf ausdrücklichen Wunsch kann zwischen Kunden und Mitarbeitern der RCU-EM auch eine wissenschaftliche Kooperation vereinbart werden. Präparationstechniken für verschiedenste Systeme und Modellorganismen sind etabliert. Die RCU-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 2016 um ein weiteres neues Großgerät ergänzt, ein Zweistrahl-Rasterelektronenmikroskop mit eingebautem fokussiertem Ionenstrahl zur dreidimensionalen Rekonstruktion mittels erzeugter Bildstapel (Focussed Ion-Beam, FIB-SEM). Zusammen mit dem im Vorjahr beschafften Serial-Block-Face-SEM (SBF-SEM) und einem Tomographie-TEM stehen nunmehr drei Methoden der Volumen-Elektronenmikroskopie zur Verfügung, die dreidimensionale Rekonstruktionen von großen (mm^3) bis sehr kleinen Volumen (einige hundert nm^3) ermöglichen, wobei je nach Fragestellung die Darstellung von zellulären und subzellulären Details bis hin zu makromolekularen Strukturen möglich ist.

Die RCU-EM ist eingebunden in die Imaging-Plattformen von REBIRTH 2 und dem Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL).

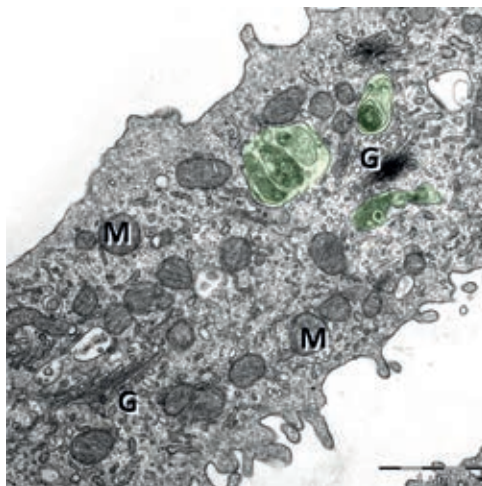


Abb. 1: Elektronenmikroskopischer Nachweis von Autophagie in Kulturzellen. In grün sind Autophagosomen dargestellt. G: Golgi-Apparat; M: Mitochondrien (Baisantry et al. 2016).

Im Jahr 2016 haben 32 Arbeitsgruppen die Infrastruktur der ZFE EM genutzt.

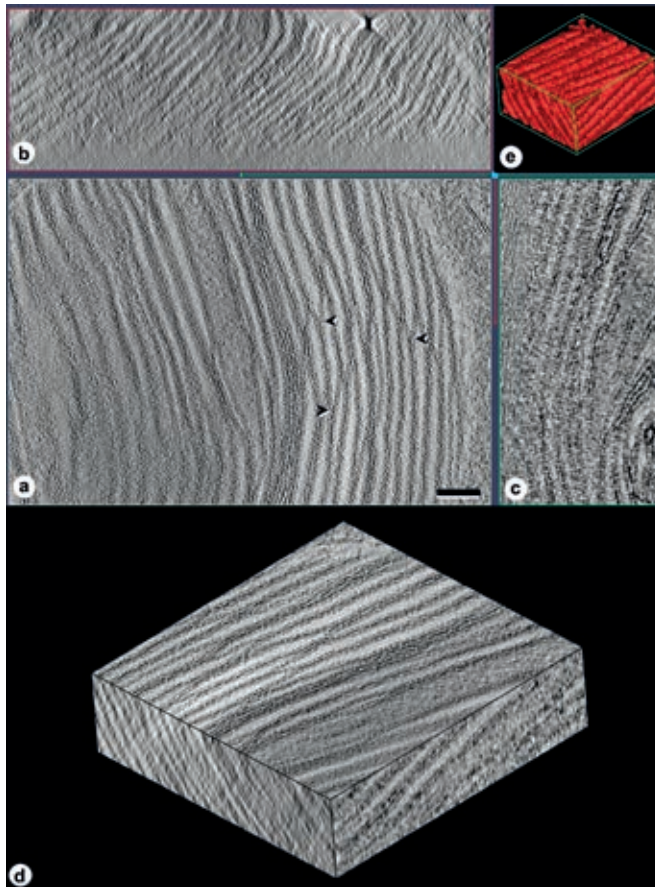


Abb. 2: Dreidimensionale Darstellung von Lipidlamellen in einem Lamellarkörperchen der Mauslung; Elektronentomographie. a, b, c: Aufsicht und Seitenansichten des dreidimensionalen Datensatzes; d: gesamter Datensatz, dargestellt als Quader; e: Oberflächen-Modellierung (Ochs et al. 2016).

Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der Elektronenmikroskopie:

Weidemann M, Schuster-Gossler K, Stauber M, Wrede C, Hegermann J, Ott T, Boldt K, Beyer T, Serth K, Kremmer E, Blum M, Ueffing M, Gossler A (2016). CFAP157 is a murine downstream effector of FOXJ1 that is specifically required for flagellum morphogenesis and sperm motility. *Development*. 143: 4736-4748.

Schrimpf C, Wrede C, Glage S, Hegermann J, Backhaus S, Blasczyk R, Heuft HG, Müller T (2016). Differentiation of induced pluripotent stem cell-derived neutrophil granulocytes from common marmoset monkey (*Callithrix jacchus*). *Transfusion* doi: 10.1111/trf.13909. [Epub ahead of print]

Baisanry A, Bhayana S, Wrede C, Hegermann J, Haller H, Melk A, Schmitt R (2016). The impact of autophagy on the development of senescence in primary tubular epithelial cells. *Cell Cycle* 15: 2943-2979.

Arias-Hidalgo M, Hegermann J, Tsiavaliaris G, Carta F, Supuran CT, Gros G, Endeward V (2016). CO₂ and HCO₃⁻ Permeability of the Rat Liver Mitochondrial Membrane. *Cell Physiol Biochem*. 39: 2014-2024.

Weber N, Schwanke K, Greten S, Wendland M, Iorga B, Fischer M, Geers-Knörr C, Hegermann J, Wrede C, Fiedler J, Kempf H, Franke A, Piep B, Pfanne A, Thum T, Martin U, Brenner B, Zweigerdt R, Kraft T (2016). Stiff matrix induces switch to pure β -cardiac myosin heavy chain expression in human ESC-derived cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol*. 111: 68

Ochs M, Knudsen L, Hegermann J, Wrede C, Grothausmann R, Mühlfeld C (2016). Using electron microscopes to look into the lung. *Histochem Cell Biol*. 146: 695-707.

Wittmann T, Schindbeck U, Höppner S, Kinting S, Frixel S, Kröner C, Liebisch G, Hegermann J, Aslanidis C, Brasch F, Reu S, Lasch P, Zarbock R, Griese M (2016). Tools to explore ABCA3 mutations causing interstitial lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 51: 1284-1294.

Wittmann T, Frixel S, Höppner S, Schindlbeck U, Schamns A, Kappler MV, Hegermann J, Wrede C, Liebisch G, Vierzig A, Zacharasiewicz A, Kopp M, Poets CF, Baden W, Hartl D, Van Kann AH, Lohse P, Aslanidis C, Zarbock R, Griese M (2016). Increased risk of interstitial lung disease in children with a single R288K variant on ABCA3. *Mol Med.* 22: 183-191.

Kellner M, Heidrich M, Lorbeer RA, Antonopoulos GC, Knudsen L, Wrede C, Izykowski N, Grothausmann R, Jonigk D, Ochs M, Ripken T, Kühnel MP, Meyer H (2016). A combined method for correlative 3D imaging of biological samples from macro to nano scale. *Sci Rep.* 6: 35606.

Mühlfeld C, Madsen J, Mackay RM, Schneider JP, Schipke J, Lutz D, Birkelbach B, Knudsen L, Botto M, Ochs M, Clark H (2016). Effect of irradiation/bone marrow transplantation on alveolar epithelial type II cells is aggravated in surfactant protein D deficient mice. *Histochem Cell Biol.* DOI: 10.1007/s00418-016-1479-7

Lopez-Rodriguez E, Boden C, Echaide M, Perez-Gil J, Kolb M, Gauldie J, Maus UA, Ochs M, Knudsen L (2016). Surfactant dysfunction during overexpression of TGF- β 1 precedes profibrotic lung remodeling in vivo. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 310: L1260-71.

Schänzer A, Kaiser AK, Mühlfeld C, Kulesa M, Paulus W, von Pein H, Rohrbach M, Viergutz L, Mengel E, Marquardt T, Neubauer B, Acker T, Hahn A (2016). Quantification of muscle pathology in infantile Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* DOI: 10.1016/j.nmd.2016.10.010

Kling KM, Lopez-Rodriguez E, Pfarrer C, Mühlfeld C, Brandenberger C (2016). Aging exacerbates acute lung injury induced changes of the air-blood barrier, lung function and inflammation in the mouse. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* DOI: 10.1152/ajplung.00347.2016

Bougioukas I, Didilis V, Emigholz J, Waldmann-Beushausen R, Stojanovic T, Mühlfeld C, Schoendube FA, Danner BC (2016). The effect of amifostine on lung ischaemia-reperfusion injury in rats. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 23: 273-279.

Kuebler WM, Wittenberg C, Lee WL, Reppien E, Goldenberg NM, Lindner K, Gao Y, Winoto-Morbach S, Drab M, Mühlfeld C, Dombrowsky H, Ochs M, Schütze S, Uhlig S (2016). Thrombin stimulates albumin transcytosis in lung microvascular endothelial cells via activation of acid sphingomyelinase. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 310: L720-732.

Borst EM, Bauerfeind R, Binz A, Stephan TM, Neuber S, Wagner K, Steinbrück L, Sodeik B, Lenac Roviš T, Jonjić S, Messerle M (2016). The essential human cytomegalovirus proteins pUL77 and pUL93 are structural components necessary for viral genome encapsidation. *J Virol.* 90: 5860-5875.

Ivanova L, Buch A, Döhner K, Pohlmann A, Binz A, Prank U, Sandbaumhüter M, Bauerfeind R, Sodeik B (2016). Conserved tryptophan motifs in the large tegument protein pUL36 are required for efficient secondary envelopment of Herpes Simplex Virus capsids. *J Virol.* 90: 5368-5383.

Hadler C, Aliuos P, Brandes G, Warnecke A, Bohlmann J, Dempwolf W, Menzel H, Lenarz T, Reuter G, Wissel K (2016). Polymer coatings of cochlear implant electrode surface - an option for improving electrode-nerve-interface by blocking fibroblast overgrowth. *PLoS One.* 11: e0157710. doi: 10.1371/journal.pone.0157710.

Duda F, Lipokatic-Takacs E, Reber L, Brandes G, Lenarz T (2016) BIO-MEMUC (BIO-Middle Ear MUCosa) – Etablierung eines Mittelohrgewebemodells zur In-vitro-Testung neuer Implantatmaterialien für die Mittelohrimplantologie. *GMS Curr Posters Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 12: Doc164.

Abstracts

2016 wurden 2 Abstracts publiziert.

RCU - Transcriptomics

■ **Verantwortlich:** Dr. Oliver Dittrich-Breiholz

■ **Ansprechpartner:** Dr. Oliver Dittrich-Breiholz

Tel.: 0511/532-5814 • E-Mail: dittrich.oliver@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/Transcriptomics.html

■ Keywords: Microarrays, Transcriptomics, Data Analysis Software, Omics, TRAINomics, RNA-Seq

Forschungsprofil



Abb. 1:

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-Plattform von Agilent Technologies. Ab 2015 wurde das Angebotsspektrum von RCUT um RNA-Sequencing-Applikationen erweitert. Das angebotene Portfolio 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 finden Sie unter <http://www.mh-hannover.de/transcriptomics.html> und <http://www.mh-hannover.de/ngs.html>.

RCUT-Nutzung

Seit Einrichtung von RCUT (Januar 2012) hat sich der Nutzerkreis stetig vergrößert. Die durchschnittliche Anzahl jährlich durchgeführter Microarray-Hybridisierungen von 2012 bis 2016 betrug 423. Die Zahl an MHH-Arbeitsgruppen, die die Services von RCUT (seit Einrichtung des Microarray-Labors an der MHH in 2001) genutzt haben, beträgt 111 (aus insgesamt 46 Abteilungen). 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. Verhältniszerte 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.

Einbindung der RCUT in regionale „TRAINomics“-Initiative

Durch ein erstes Treffen am 09. Mai 2016 ist unter maßgeblicher Mitwirkung von RCUT das TRAINomics-Projekt ins Leben gerufen worden. TRAINomics ist in den vom Land Niedersachsen geförderten TRAIN-Verbund (Translations-Allianz In Niedersachsen) eingebunden. TRAIN seinerseits ist ein Verbund von Institutionen für biomedizinische Forschung und Entwicklung in der Region Hannover-Braunschweig, dessen gemeinsames Ziel es ist, neue Wirk- und Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten aus der Grundlagenforschung in die Klinik zu überführen. Zum TRAIN-Verbund gehören unter anderem alle universitären Standorte Hannovers (MHH, Leibniz-Universität Hannover, Tierärztliche Hochschule Hannover), sowie die der MHH direkt angrenzenden benachbarten Institutionen TWINCORE und das Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM). Ziel der TRAINomics-Initiative ist die Ausarbeitung eines tragfähigen Konzeptes zum sukzessiven Ausbau von Omics-Technologien innerhalb der Region Hannover-Braunschweig. Durch die koordinierte Zusammenarbeit sollen Verfügbarkeit und Effizienz von Omics-Technologien in der Region gesteigert werden, indem bereit stehende (oder noch zu schaffende) Ressourcen in kooperativer und komplementärer Weise genutzt und zukünftig in maximal effizienter Weise weiter ausgebaut werden. Darüber hinaus legt die TRAINomics-Initiative einen Schwerpunkt auf die Vorbereitung einer in den nächsten 1-2 Jahren zu erwartenden BMBF-Ausschreibung zur Förderung von Omics-Exzellenz-Zentren in Deutschland.

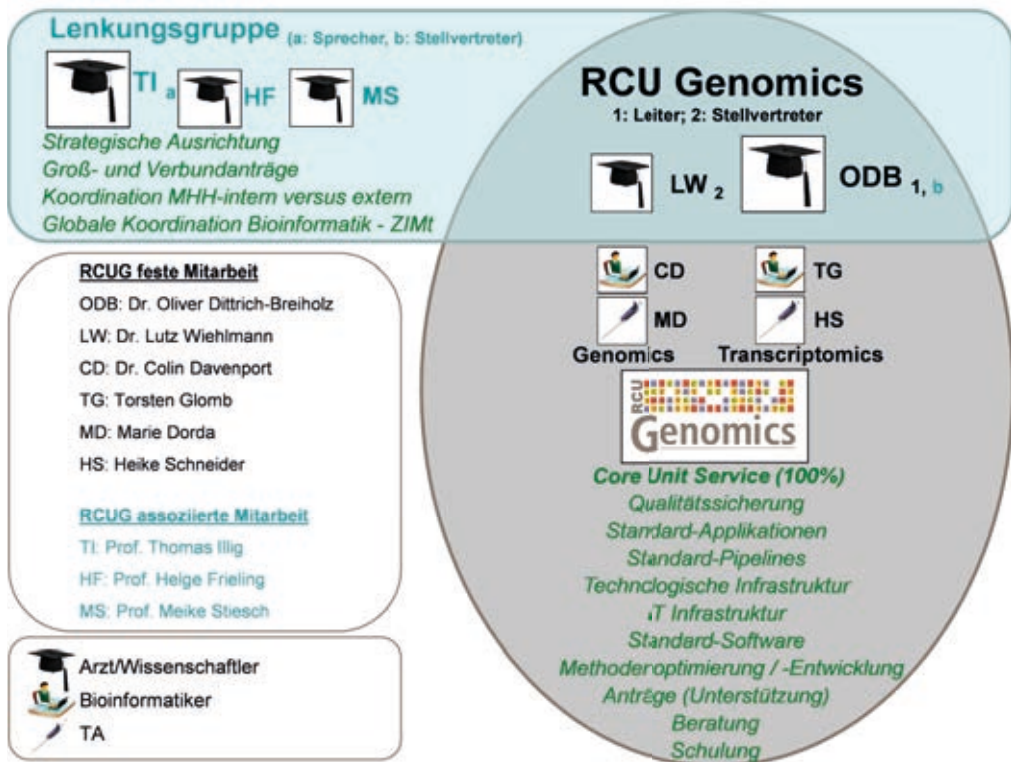


Abb. 2: Strukturkonzept der RCU Genomics ab dem 01.01.2017. Dargestellt ist das ab 01.01.2017 vorgesehene Personal- und Strukturkonzept für die Research Core Unit Genomics (RCUG). Stichpunkte zu den jeweiligen Arbeitsaufgaben sind in grüner Schrift dargestellt. Die Differenzierung zwischen festen Mitarbeitern der Core Unit und assoziierten Mitgliedern der Lenkungsgruppe ergibt sich durch die unterschiedliche Farbgebung (schwarz versus türkis). Informationen zur jeweiligen Leitungs- und Sprecherfunktion sind angegeben.

Fusion von RCUT und RCU NGS zur Research Core Unit Genomics (RCUG) ab 01.01.2017

Während die RCU Transcriptomics in der Vergangenheit präferenziell DNA-Microarray-basierte Techniken zur Transkriptomanalytik eingesetzt hat, hat sich die RCU Next Generation Sequencing (siehe eigener Forschungsbericht) zur Aufgabe gesetzt, allen an der MHH forschenden Kliniken und Instituten effizienten Zugang zu modernen Tiefensequenzierungs-Technologien zu ermöglichen. Ab Januar 2017 werden beide Einrichtungen fusionieren und gemeinsam die neue Research Core Unit Genomics (RCUG) bilden. Primäres Ziel dieser Restrukturierungsmaßnahme ist es, die Effizienz der (vereinigten) Core Unit zu erhöhen, um dem hohen Bedarf für Nukleinsäure-basierte Analyseverfahren an der MHH adäquat gerecht werden zu können. Während in technologischer Hinsicht moderne Tiefensequenzierungsverfahren in der fusionierten RCU im Vordergrund stehen werden, werden absehbar (insbesondere in den Bereichen Transcriptomics und Epigenomics) auch immer noch Microarray-basierte Methoden zum Einsatz kommen. Die strategische Ausrichtung der RCUG soll durch eine fünfköpfige Lenkungsgruppe im Rahmen regelmäßiger Treffen diskutiert und weiterentwickelt werden (Abb. 2).

Publikationen unter Beteiligung von RCUT

Tran et al: Treatment with MAPKAP2 (MK2) inhibitor and DNA methylation inhibitor, 5-aza dC, synergistically triggers apoptosis in hepatocellular carcinoma (HCC) via tristetraprolin (TTP). *Cell Signal*. 2016 Dec;28(12):1872-1880. doi: 10.1016/j.cellsig.2016.09.002. PubMed PMID: 27619201.

Georgiev et al: Distinct gene expression patterns correlate with developmental and functional traits of iNKT subsets. *Nat Commun*. 2016 Oct 10;7:13116. doi: 10.1038/ncomms13116. PubMed PMID: 27721447; PubMed Central PMCID: PMC5062562.

Lütke et al: Tbx2 and Tbx3 Act Downstream of Shh to Maintain Canonical Wnt Signaling during Branching Morphogenesis of the Murine Lung. *Dev Cell*. 2016 Oct 24;39(2):239-253. doi: 10.1016/j.devcel.2016.08.007. PubMed PMID: 27720610.

Greulich et al: Misexpression of Tbx18 in cardiac chambers of fetal mice interferes with chamber-specific developmental programs but does not induce a pacemaker-like gene signature. *J Mol Cell Cardiol*. 2016 Aug;97:140-9. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.05.004.

PubMed PMID: 27180262.

Kempf et al: Bulk cell density and Wnt/TGFbeta signalling regulate mesendodermal patterning of human pluripotent stem cells. *Nat Commun*. 2016 Dec 9;7:13602. doi: 10.1038/ncomms13602. PubMed PMID: 27934856; PubMed Central PMCID: PMC5155150.

Kropp et al: Impact of Feeding Strategies on the Scalable Expansion of Human Pluripotent Stem Cells in Single-Use Stirred Tank Bioreactors. *Stem Cells Transl Med*. 2016 Oct;5(10):1289-1301. PubMed PMID: 27369897; PubMed Central PMCID: PMC5031176.

Stauber et al: Identification of FOXJ1 effectors during ciliogenesis in the foetal respiratory epithelium and embryonic left-right organiser of the mouse. *Dev Biol*. 2016 Nov 30. pii: S0012-1606(16)30313-X. doi: 10.1016/j.ydbio.2016.11.019. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27914912.

RCU - Next Generation Sequencing

■ **Verantwortlich:** Dr. Oliver Dittrich-Breiholz

■ **Ansprechpartner:** Dr. Lutz Wiehlmann

Tel.: 0511/532-5334 • 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

RCU Next Generation Sequencing

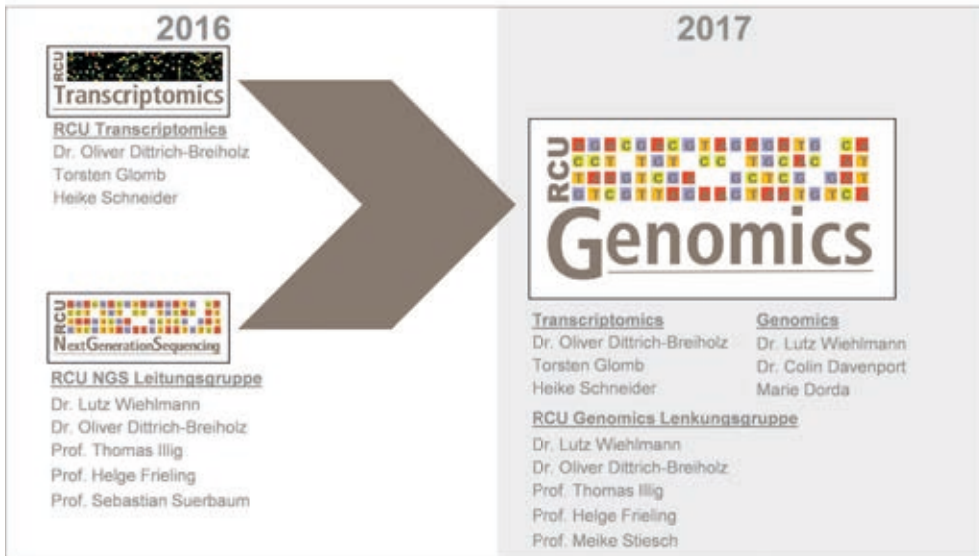
Gründung und Aufbau

Die 2015 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. 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 und Zusammenschluß mit der RCU Transcriptomics zu einer leistungsstarken, national und international konkurrenzfähigen Core Unit „Genomics“ im Jahr 2017.



NGS- Projekte

Im Jahr 2016 wurden folgende NGS-Projekte durchgeführt:

Teilbereich Genomics: 3 humane Genome, 11 Rattengenome, 24 Exome, 4 CLP-Seq, 192 Metagenome, ca. 900 Amplicon-Sequenzierungen (mit durchschnittlich 10 PCR-Produkten/Seq.).

Teilbereich Transcriptomics: 154 RNA-Seq Analysen, davon 94 unter Einsatz geringer RNA Mengen (1-10 ng total RNA).

Mit der AG Prof. Burkhard Tümmler (Pädiatrische Pneumologie, Deutsches Zentrum für Lungenforschung DZL/BREATH) wurde ein im letzten Jahr entwickeltes Verfahren zur Metagenomanalyse weiter optimiert und für die Nutzung von Illumina- Sequencern erweitert. Ziel war hierbei, direkt aus einer Probe vom Patienten direkt DNA zu gewinnen und zur Sequenzierung einsetzen zu können. Es konnte ein Protokoll erarbeitet werden, bei dem die Aufreinigung der DNA in weniger als 1 h erfolgen kann. Selbst bei weniger als 5 ng Input-DNA können daran anschließend innerhalb von 10 h qualitätsgeprüfte Fragmentbibliotheken zur Sequenzierung auf NGS- Plattformen (Illumina, SOLiD) erzeugt werden. Zur Auswertung wurde eine bioinformatische Pipeline entwickelt, mit der sich automatisiert Metagenome qualitativ und quantitativ auswerten lassen. Zusätzlich wurden Routinen entwickelt, um neben Bakterien auch Pilze und Viren zu erfassen.

Mehrere Arbeitsgruppen der MHH haben unter Federführung der AGs Prof. Meike Stiesch (Zahnärztl. Prothetik) und Prof. Sebastian Suerbaum (Med. Mikrobiologie) einen Pacific Bioscience Sequel erworben und so das Spektrum der an der MHH vorhandenen NGS- Technologien entscheidend erweitert. Die Core Unit Next Generation Sequencing war von Anfang an in der Protokollentwicklung und der Etablierung des Systems eingebunden und entwickelt zusammen mit mehreren AGs Methoden und Auswertepipelines.

Zusammen mit Mitarbeitern der AG Prof. Ulrich Martin (Rebirth) wurde ein Verfahren zur Detektion seltener klonaler Varianten in einer Zellpopulation weiterentwickelt. Neben der bisherigen Nutzung eines SOLiD- Sequenzierers zur Generierung von Einzelreads hoher Genauigkeit wurde ein bioinformatisches Filterverfahren entwickelt, mit dem die Detektion von weniger als 1 abweichenden in 5000 Zellen möglich ist. Die so erreichte Sensitivität ist anderen, international verfügbaren Verfahren um mehr als den Faktor 30 überlegen.

Bioinformatische Schulungen

Im Zuge der Projektbetreuung zeigte sich, dass hochschulweit ein großer Unterstützungsbedarf bei bioinformatischen Auswertungen von NGS-Daten besteht. Mitarbeiter/innen der MHH können Ihren Bedarf zur Kursteilnahme über folgenden link anmelden: <https://www.mh-hannover.de/32147.html>.

Forschungspreise

Mukoviszidose-Preis der Mylan Healthcare GmbH für die Arbeit „Das mikrobielle Metagenom der Mukoviszidose“.

Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung von RCU-NGS

1: Fischer S, Greipel L, Klockgether J, Dorda M, Wiehlmann L, Cramer N, Tümmler B. Multilocus amplicon sequencing of *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis airways isolates collected prior to and after early antipseudomonal chemotherapy. *J Cyst Fibros*. 2016 Nov 8. pii: S1569-1993(16)30648-8.

2: Chouvarine P, Wiehlmann L, Moran Losada P, DeLuca DS, Tümmler B. Filtration and Normalization of Sequencing Read Data in Whole-Metagenome Shotgun Samples. *PLoS One*. 2016 Oct 19;11(10):e0165015.

3: Moran Losada P, Chouvarine P, Dorda M, Hedtfeld S, Mielke S, Schulz A, Wiehlmann L, Tümmler B. The cystic fibrosis lower airways microbial metagenome. *ERJ Open Res*. 2016 May 9;2(2). pii: 00096-2015.

4: Greipel L, Fischer S, Klockgether J, Dorda M, Mielke S, Wiehlmann L, Cramer N, Tümmler B. Molecular Epidemiology of Mutations in Antimicrobial Resistance Loci of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Airways of Cystic Fibrosis Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Oct 21;60(11):6726-6734.

5: Fischer S, Klockgether J, Morán Losada P, 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. Intracolonial genome diversity of the major *Pseudomonas aeruginosa* clones C and PA14. *Environ Microbiol Rep*. 2016 Apr;8(2):227-34.

RCU - Biobank HUB

■ Leiter: Prof. Dr. Thomas Illig

Tel.: 0511/5350-8450 • E-Mail: illig.thomas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/25209.html

■ Keywords: Zentrale Biobank, Automation, Robotik, Probenlagerung, Datenmanagement, Qualitäts- und Projektmanagement, Governance, Biobanking, Kennzahlen

Forschungsprofil

Biomaterial spielt für die translationale medizinische Forschung eine wichtige Rolle. Die Qualität der Biomaterialien ist dabei besonders entscheidend für aussagekräftige Ergebnisse. Eine hohe Qualität der Biomaterialien kann oft nur von spezialisierten großen Biobanken geleistet werden.

Viele komplexe Erkrankungen (Volkserkrankungen) nehmen in den industrialisierten Ländern stark zu und bedeuten eine große Belastung für die Kosten des Gesundheitswesens. Durch die Entwicklung neuer Methoden für die Biomarker- und Therapieforschung eröffnet sich ein großes Potential für individuelle Präventions- und Therapiemaßnahmen (individualisierte Medizin). In den letzten Jahren konnten für zahlreiche Volkserkrankungen neue häufige DNA Risikovarianten entdeckt werden, die derzeit zumindest teilweise funktionell charakterisiert werden. Aktuell werden durch Exom- oder Gesamtgenomsequenzierungsansätze Mutationen für seltene Erkrankungen identifiziert. Auch Transkriptions-, epigenetische, Metaboliten- bzw. Proteomanalysen werden auf ihr Potential als Biomarker zu dienen getestet. Durch diese neuen teilweise sehr sensitiven molekularen Analysen entsteht aber auch die Notwendigkeit von noch größeren Studien mit hoher Proben- und Datenqualität.

Eine sehr wichtige Voraussetzung für eine solche Forschung ist der Ausbau der notwendigen Infrastrukturen. Eine dieser zentralen Infrastrukturen sind professionell angelegte zentralisierte Biobanken im klinischen und epidemiologischen Umfeld. Auch ist eine verbesserte Zusammenarbeit von bestehenden Biobanken, die einen Proben- und Datenaustausch zulassen und ihre Vorgehensweise und ihren Qualitätsstandard möglichst gut aneinander anpassen müssen ebenfalls erforderlich. In den Fokus der öffentlichen Aufmerksamkeit sind in den vergangenen Jahren vor allem solche Biobankprojekte geraten, die besonders umfassend angelegt waren, d.h. besonders viele Daten und Proben von Probanden bzw. Spendern sammeln. Mit der Entwicklung, dem Aufbau und dem Betrieb von Biobanken ist eine Vielzahl von Fragen verbunden, welche vor allem die Erhebung, Speicherung, Nutzung und Weitergabe von Proben und Daten, sowie die gesellschaftliche Einbindung dieser Prozesse betreffen. Diese komplexen Anforderungen können in der Regel wiederum nur von großen zentralisierten Biobanken erfolgreich bewältigt werden.

Die Medizinische Hochschule Hannover hat 2012 die Hannover Unified Biobank (HUB) als zentrale einheitliche Biobank der MHH gegründet. Ziel der HUB ist es, eine moderne, hochautomatisierte und standardisierte Biobank am Exzellenz- und Wissenschaftsstandort Hannover aufzubauen und damit der gesamten MHH ein fortschrittliches und innovatives Biobanking in Forschung und Klinik zu ermöglichen. Hierzu wurde neben einem modernen Biobanklager, eine standardisierte und automatisierte Probenverarbeitung und ein professionelles Datenmanagementsystem aufgebaut. Neben dem Aufbau des Biobanking am Standort ist auch die Schaffung vernetzter Biobankstrukturen mit anderen zentralisierten Biobanken in Deutschland ein wichtiges Ziel der HUB. In Zusammenarbeit mit der TMF (Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.) werden deutschlandweit einheitliche Standards für die Sammlung, Aufbewahrung und Analyse von Proben und assoziierten Daten geschaffen. Um sich aktiv an der Gestaltung der Prozesse zu beteiligen, ist die HUB in vielen nationalen, aber auch internationalen Arbeitskreisen in den Aufbau dieser notwendigen Struktur intensiv involviert.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Neue Entwicklungen der Hannover Unified Biobank

In der Hannover Unified Biobank (HUB), der zentralen Biobank der MHH, werden verschiedene Biomaterialienarten prozessiert, gelagert und verwaltet. Neben Gewebe, Körperflüssigkeiten (z.B. Blut und Blutderivate wie Serum und Plasma, Urin, Lungenlavage, Liquor, Speichel) werden auch Stuhl, Haare oder verschiedene Abstriche (z.B. Haut, Mund, Nase) verarbeitet und tiefgefroren. Zellen, Zelllinien, Mikroorganismen, Isolate aber auch DNA und RNA sind ebenfalls Biomaterialien, die von der HUB verwaltet und sicher verwahrt und zum Teil auch generiert werden. Für die automatisierte DNA- und RNA-Extraktion stehen der HUB Extraktions- und Aliquotierroboter (Chemagic STAR /Easyblood von Hamilton) zur Verfügung. Diese sind, wie auch der Lagerungsroboter mit dem Biobank Informations-Managementsystem (BIMS) - seit 2016 Centraxx der Firma Kairos- per Schnittstelle verbunden. Durch diese Verknüpfung sind beide ein Teil des umfassenden Probentrackingsystems der HUB, das jeden Verarbeitungs- und Umlagerungsprozess der Proben dokumentiert und die die HUB in die Lage versetzen, umfangreiche Qualitätsdaten zu den Proben zu generieren und zu speichern (Abbildung 1 und 2). Standardisierung und Automatisierung als Grundlage einer modernen qualitätsgesicherten, zentralen Biobank am Exzellenzstandort Hannover erfüllen die HUB durch modernste Biobankinfrastruktur, wie Temperaturüberwachung, Sauerstoffkontrolle, Klimaanlage, ausgewählte Zugangsrechte, automatisierte Lagerung, Lagerung in Flüssigstickstoff, Notstromversorgung und zentrales BIMS. Durch diese besondere Ausstattung zählt die HUB zu einer der modernsten Biobanken Deutschlands.

Neben der Bereitstellung einer modernen Infrastruktur besitzt das Qualitätsmanagement im Biobanking einen besonderen hohen Stellenwert. Zertifizierung, Qualifizierung und Validierung liegen somit im besonderen Interesse der HUB. Seit November 2015 besitzt die HUB das TÜV Zertifikat DIN EN ISO 9001:2008. Der Geltungsbereich des Zertifikats umfasst Probentransport, Probenaufbereitung und Lagerung als auch das Datamanagement für klinische und wissenschaftliche Anwendungen.

Eine einheitliche Norm für das Biobanking in der Humanmedizin existiert bis dato noch nicht, es gibt jedoch von der "International Organization for Standardization (ISO)" und dem Deutschen Institut für Normung (DIN) Bestrebungen, diese Lücke zu schließen. Die HUB arbeitet dazu in dem nationalen DIN Arbeitskreis „ Biobanken/Bioressourcen“ mit. Entsprechende Normen und Ergänzungen - national sowie international - werden ab 2017 erwartet.

Die HUB arbeitet nach nationalen und internationalen Biobank Richtlinien. Der Schutz der Patientenrechte, sowie der größtmögliche Nutzen der Proben und Daten für die Wissenschaft, stehen neben folgenden Punkten im besonderen Fokus der HUB:

- Hochqualitative Probengewinnung und -lagerung nach vergleichbaren Standards
- Sichere Datenbank- und IT-Strukturen
- Einhaltung von Datenschutzrichtlinien
- Qualitätssicherung und Zertifizierung
- Klare Regelung der Eigentums- und Zugangsrechte von Proben und Daten
- Klare Governance Strukturen der Biobanken
- Projektmanagement als Schnittstelle zwischen Projektpartner und Biobank
- Harmonisierung der Prozesse in Deutschland, Europa und weltweit
- Sichtbarmachen der vorhandenen Proben- und Datensammlungen
- Vernetzung von Biobanken - national und international - zur Erstellung ausreichend großer Kollektive

Die HUB ist mit einem modernen und automatisierten -80°C Lager (Ultratiefemperatur-Lager- und Sortierroboter /BiOS, Hamilton) ausgestattet. Dieses kann neben einer sicheren und kontrollierten Lagerung auch eine qualitätskontrollierte und temperaturkonstante Probenein- und -umlagerung, aber auch Sendungszusammenstellungen durchführen. Hierzu dient eine auf -80°C gekühlte Probenpickstation und eine temperaturkontrollierte Ausgabestation für angefragte und einzulagernde Proben. Die Probenlagerung selbst erfolgt in der Biobank unter ständiger Temperaturüberwachung und Temperaturlaufzeichnung. Alle Gefrier- und Lagerungsmodule sind mit Temperaturloggern ausgestattet und an ein Alarmsystem angeschlossen. In Notfallsituationen steht der HUB spätestens eine Stunde nach Alarmierung qualifiziertes Personal vor Ort zur Verfügung um Hilfsmaßnahmen einleiten zu können. Hierbei unterstützen die HUB eine Notstromversorgung, sowie ein geprüfter Notfallplan.

Das Präanalytik-Labor der Biobank ist mit Zellkulturwerkbänken, Aliquotierrobotern und einem automatisierten DNA/RNA-Extraktionssystem ausgestattet und steht als Serviceeinheit der gesamten MHH und externen Projektpartnern zur Verfügung. Für ein vollständiges „sample tracking“ werden alle Proben barcodiert und sind während des gesamten Verarbeitungsprozesses verfolgbar. Der anschließende Einlagerungsprozess der Proben geschieht ausschließlich in 2D-codierten Einlagerungsgefäßen.

Die Langzeitlagerung in der HUB erfolgt aus Qualitäts- und Sicherheitsgründen in der Gasphase von Flüssigstickstofftanks. Diese Form der Lagerung betrifft den Großteil der eingelagerten Proben. Die eingefrorenen Proben können jedoch relativ leicht und ohne Qualitätsverlust aus den Stickstofftanks zu dem Gefrierroboter transportiert werden und dort bei geschlossener Kühlkette gepickt werden. Probenein-, -um- und -auslagerungen werden kontinuierlich im BIMS (Biobank Informations-Managementsystem) getrackt und dokumentiert.

Als professionelles BIMS nutzt die HUB seit 2016 das IT-System Centraxx der Firma Kairos. Dieses ist an das Datawarehouse (DWH) der MHH angeschlossen. Eine webbasierte Probenregistrierung, ein Datenschutzkonzept, Schnittstellen vom BIMS zu den Robotern, eine Anbindung an das DWH ermöglichen anspruchsvolles Datenmanagement in der HUB.

Leistungszahlen der Hannover Unified Biobank im Jahr 2016

Insgesamt werden 2016 circa 1,6 Millionen Proben von insgesamt 750.000 Patienten bzw. Probanden der zentralen Biobank der MHH zugeordnet. Knapp die Hälfte der Biomaterialien, circa 700.000 Proben sind 2016 bereits im Datenmanagementsystem (mysamples der Firma mydata) der HUB registriert. Diese Proben stammen aus 67 verschiedenen Projekten und Probensammlungen, welche wiederum etwa 50 verschiedenen Organisationen/Kliniken und Abteilungen zugeordnet sind. Circa 200.000 Proben sind 2016 neu dazugekommen und wurden neu im System registriert.

Die Gesamtzahl der in der HUB 2016 zentral gelagerten Proben beträgt 600.000. Das entspricht einem Zuwachs von 130.000 Proben im Jahr 2016.

Durch die Umstellung des Datenmanagementsystems mysamples auf das Biobank Informations- Management System Centraxx der Firma Kairos im Jahr 2016 steht in der HUB die Datenmigration in das neue BIMS als wichtiger Punkt auf dem Arbeitsplan. Dazu wurden im Jahr 2016 wurden bereits 174.500 Probandendatensätze in das aktuelle BIMS aus dem Vorgängersystem migriert.

Seit der Verabschiedung der Geschäftsordnung der Biobank im Jahr 2016 wird zu allen in der Biobank gelagerten Sammlungen ein Gatekeeper bestimmt. Dieser ist zum einen Ansprechpartner für die Proben und Daten der Sammlung und kann über einen Transfer von Proben an Dritte entscheiden. Auch ist er berechtigt in der HUB-Hauptversammlung das Leitungsgremium zu wählen, das die Interessen der Gatekeeper gegenüber der HUB bzw. der MHH vertritt. Die erste HUB-Hauptversammlung fand im November 2016 erfolgreich statt. Die dort anwesenden Gatekeeper wählten das HUB Leitungsgremium, das aus sechs gewählten und zwei permanenten Mitgliedern besteht. Im Jahr 2016 wurden insgesamt 43 Gatekeeper zu 55 verschiedenen Biobankprojekten festgelegt.

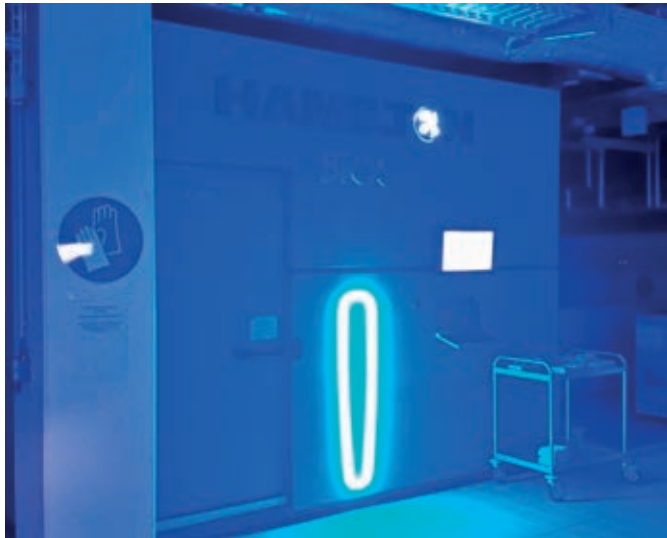


Abb. 1: Hamilton Lagerungsroboter der HUB.



Abb. 2: Automatische Probenbearbeitung in der HUB

■ Projektleitung: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Illig; Kooperationspartner: 50 Abteilungen der MHH, Deutscher Biobank Knoten, Prof. Dr. Michael Hummel, Charite Berlin; Förderung: BMBF, MHH

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Biobanking im DZL am Standort Hannover

■ Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Universitätsmedizin Gießen, München, Borstel, Heidelberg; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Neozyst

■ Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Zahlreiche Kliniker und Wissenschaftler aus Deutschland; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Biobanking im DZIF: Transplantationskohorte

■ Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: DZIF Standorte Heidelberg, Tübingen, München; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Etablierung eines DZIF LIMS

■ Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: DZIF Standorte Heidelberg, Tübingen, München; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

DZIF Q-Map

■ Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Anton, Gabriele, (Dr.), Helmholtz Zentrum München, München; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Aufbau einer Influenza Impfkohorte

■ Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schindler, Christoph (Prof. Dr.), Core Facility Frühe klinische Studien MHH; Förderung: HZI Braunschweig

Originalpublikationen

Abstracts

2016 wurden 6 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Illig, Thomas (Prof. Dr.): Reviewertätigkeiten (ausgewählte Journale): Nature Genetics, American Journal of Human Genetics, Circulation, PLOS Genetics, Experimental Dermatology, Allergy, Clinical and Experimental Allergy, Journal of Investigative Dermatology, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Human Molecular Genetics, Diabetologia, Diabetes, Molecular Gerontology, International Journal of Obesity, Molecular Nutrition and Food Research, PLOS Biology „Grant Reviewer“ (ausgewählte Institutionen) Euro-

päische Union (FP 7; Horizon 2020), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Holländische Forschungsgemeinschaft, Wellcome Trust, Norwegisches Forschungsministerium, Finnisches Forschungsministerium, Schweizerischer Nationalfond, Universität Verona, Universität Wien, Mitglied in Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Genetik, Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, Europäische Gesellschaft für Humangenetik, TMF AG Biomaterialien Mitglied in nationalen und internationalen Forschungskonsortien Deutsches Zentrum für Lungenforschung, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, TMF Sonstige wissenschaftliche Aktivitäten: Koordinator der Niedersächsischen Omics und Bioinformatik Initiative "TRAINomics" sowie CSO der MHH Research Core Unit Genomics