



Medizinische Hochschule
Hannover

Forschungsbericht 2007

Forschungsbericht 2007

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

**Bearbeitung und
Ansprechpartner:** Forschungsdekanat der Medizinischen Hochschule Hannover
Petra Linke
Telefon: 05 11 / 532 - 60 23,
Fax: 05 11 / 532 - 60 24
E-Mail: linke.petra@mh-hannover.de

Gestaltung und Satz: Bredehöft und Wittwer
Werbung und Kommunikation
www.betw.de

Herstellung: Druckerei der Medizinischen Hochschule Hannover
Telefon: 05 11 / 532 - 29 63

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

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 des Umschlages für den diesjährigen Forschungsberichtes zeigt eine farbkodierte 3D-Darstellung der Nervenfasern eines gesunden menschlichen Gehirns mittels MR Diffusion-Tensor-Imaging (DTI). Die von vorne nach hinten verlaufenden Fasern sind grün, die von rechts nach links verlaufenden Fasern sind rot, und die vertikal verlaufenden Fasern sind blau kodiert. Für eine DTI-Untersuchung benötigen die Mitarbeiter des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie (Direktor: Professor Dr. med. H. Lanfermann) ca. 6 Minuten Messzeit. Die Abbildung wurde uns von Herrn Dr. med. Peter Raab, Oberarzt am Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie zur Verfügung gestellt.

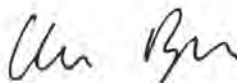
Vorwort

Sehr geehrte Leserinnen und Leser unseres Forschungsberichts,

die Medizinische Hochschule Hannover (MHH) freut sich, Ihnen auf den folgenden Seiten eine Übersicht der Forschungsinhalte und -leistungen unserer Abteilungen geben zu können. Das vergangene Jahr stand im Zeichen des Aufbruchs der MHH in eine neue Dimension der Forschungsaktivitäten. Das Cluster für Regenerative Medizin (REBIRTH) und die Graduiertenschule Hannover Biomedical Research School (HBRS), beide im Exzellenzprogramm der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert, vollendeten ihr erstes Lebensjahr. Hinzu gesellten sich ein neuer Sonderforschungsbereich (SFB) zu Innovativen Transplantaten (SFB738), der SFB-Transregio 37 zu Mikro- und Nanosystemen in der Medizin sowie der in die abschließende Förderperiode verlängerte und dabei inhaltlich umfassend aktualisierte Zytokin-SFB (SFB566) und – last but not least – unsere erfolgreiche Bewerbung um die Einrichtung eines Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums für Transplantationsmedizin (IFB-Tx) durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Diese Highlights wurden kräftig unterfüttert durch zahlreiche bemerkenswerte Erfolge in anderen, bereits länger existierenden Programmen und Einzelförderungen durch die DFG, das BMBF, die für unsere wissenschaftliche Landschaft so wichtigen privaten Stiftungen und industrielle Partner. Ihnen allen und natürlich auch den Steuerzahlern des Landes Niedersachsens gilt unser Dank. Wir danken auch den zahlreichen, oftmals anonymen Gutachtern unserer Projektanträge und Publikationen, die uns bei der Qualitätssicherung unserer Forschungsleistungen große Dienste leisten. Ohne die Unterstützung der Förderer und Gutachter könnten wir nicht den Boden bereiten für das, was unsere Hochschule so unverkennbar auszeichnet: die spannende Synthese innovativer Forschung mit bestmöglicher Krankenversorgung und problemorientierter Ausbildung und Lehre. Die MHH stellt sich somit dem internationalen Wettbewerb um die besten Köpfe und Ideen, um die Forschung für den Menschen Schritt für Schritt voran zu bringen. Apropos Köpfe und Ideen: auf der Titelseite finden Sie die neuroradiologische Darstellung wichtiger Nervenbahnen, die sicher auch bei allen Beteiligten des Forschungsberichts in voller Aktion waren.



Prof. Dr. Dieter Bitter-Suermann
Präsident



Prof. Dr. Christopher Baum
Forschungsdekan

Hannover, im Juli 2008

INHALTSVERZEICHNIS

ZENTRUM ANATOMIE

Funktionelle und Angewandte Anatomie.....	1
Neuroanatomie.....	9
Zellbiologie im Zentrum Anatomie.....	15

ZENTRUM PHYSIOLOGIE

Molekular- und Zellphysiologie.....	21
Neurophysiologie.....	28
Vegetative Physiologie.....	32

ZENTRUM BIOCHEMIE

Biophysikalische Chemie mit Forschungseinrichtung für Strukturanalyse	39
Klinische Biochemie	47
Physiologische Chemie.....	52
Zelluläre Chemie.....	61

ZENTRUM INNERE MEDIZIN

Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie.....	69
Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation	92
Experimentelle Hämatologie	120
Kardiologie und Angiologie.....	127
Immunologie und Rheumatologie	145
Nieren- und Hochdruckerkrankungen	157
Pneumologie	172

ZENTRUM KINDERHEILKUNDE UND JUGENDMEDIZIN

Kinderheilkunde, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie.....	187
Kinderheilkunde, Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin	206
Kinderheilkunde, Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen	217
Kinderheilkunde, Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie	227

ZENTRUM KINDERHEILKUNDE UND JUGENDMEDIZIN

Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie	242
Kinderchirurgie	266
Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie.....	273
Orthopädie (Annastift).....	292
Unfallchirurgie	303

INHALTSVERZEICHNIS

Urologie	322
Viszeral- und Transplantationschirurgie	332
KLINIKEN / INSTITUTE DER SEKTION II OHNE ZENTRUMSZUORDNUNG	
Dermatologie und Venerologie.....	343
ZENTRUM RADIOLOGIE	
Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie	353
Radiologie	365
Strahlentherapie und Spezielle Onkologie.....	377
Nuklearmedizin	386
ZENTRUM NEUROLOGISCHE MEDIZIN	
Neurochirurgie.....	393
Neurologie	403
ZENTRUM PSYCHOLOGISCHE MEDIZIN	
Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie	412
Arbeitsbereich Neurokognition	412
Psychosomatik und Psychotherapie	440
ZENTRUM AUGENHEILKUNDE, HALS-NASEN-OHRENHEILKUNDE, PHONIATRIE UND PÄDAUDIOLOGIE	
Augenheilkunde	447
Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde.....	450
Phoniatrie und Pädaudiologie	468
ZENTRUM FRAUENHEILKUNDE	
Frauenheilkunde und Geburtshilfe.....	471
Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin	471
Gynäkologische Onkologie.....	471
ZENTRUM ZAHN- MUND- UND KIEFERHEILKUNDE	
Kieferorthopädie.....	483
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	488
Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde.....	499
Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde.....	509

INHALTSVERZEICHNIS

KLINIKEN / INSTITUTE DER SEKTION III OHNE ZENTRUMSZUORDNUNG

Anästhesiologie und Intensivmedizin.....	518
Rehabilitationsmedizin.....	535
Balneologie und Medizinische Klimatologie.....	535
Koordinierungsstelle Angewandte Rehabilitationsforschung.....	535
Sportmedizin.....	542

ZENTRUM PATHOLOGIE, FORENSIK UND GENETIK

Humangenetik.....	548
Pathologie.....	556
Rechtsmedizin.....	566
Zell- und Molekularpathologie.....	575

ZENTRUM PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE

Arbeitsmedizin.....	585
Klinische Pharmakologie.....	591
Pharmakologie.....	598
Toxikologie.....	605
Forschungs- und Lehrereinheit für Experimentelle und Klinische Peptidforschung.....	612

ZENTRUM LABORATORIUMSMEDIZIN

Immunologie.....	617
Klinische Chemie.....	626
Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene.....	632
Molekularbiologie.....	650
Transfusionsmedizin.....	658
Versuchstierkunde.....	666
Virologie.....	674

ZENTRUM ÖFFENTLICHE GESUNDHEITSPFLEGE

Allgemeinmedizin.....	687
Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung.....	694
Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin.....	712
Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie.....	721
Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Soziologie.....	731

ZENTRUM BIOMETRIE, MEDIZINISCHE INFORMATIK UND MEDIZINTECHNIK

Biometrie.....	736
Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der MHH..	747

INHALTSVERZEICHNIS

REBITRH

EXZELLENZCLUSTER / CLUSTER OF EXCELLENCE REBIRTH – „FROM REGENERATIVE BIOLOGY TO RECONSTRUCTIVE THERAPY“	757
HANNOVER BIOMEDICAL RESEARCH SCHOOL (HBRS)	765
INTERNATIONAL MD/PHD PROGRAM “MOLECULAR MEDICINE“	766
ZENTRUM FÜR INFEKTIONS BIOLOGIE - ZIB ADMINISTRATION OFFICE	774
INTERNATIONALER PROMOTIONSSTUDIENGANG „INFEKTIONS BIOLOGIE“	775
SONDERFORSCHUNGSBEREICHE	380
GRADUIERTENKOLLEGS	807
BMBF-KOMPETENZNETZE	820
BMBF-KOMPETENZZENTRUM: KARDIOVASKULÄRE IMPLANTATE MEDIMPLANT.....	835
SERVICE-EINRICHTUNGEN	839

INHALTSVERZEICHNIS

ABTEILUNGS- BZW. INSTITUTLEITER

Bach, Friedrich Wilhelm; SFB 599	794
Ballmaier, Matthias; Service-Einrichtung: Zellsortierung	839
Barten, Grit; BMBF-Kompetenznetz: CAPNETZ - ambulant erworbene Pneumonien	820
Bauerfeind, Rudolf; Serviceeinrichtung: Konfokale Lasermikroskopie	843
Baum, Christopher; Experimentelle Hämatologie.....	120
Baum, Christopher; REBIRTH	757
Becker, Hartmut; Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie	353
Blasczyk, Rainer; Transfusionsmedizin	658
Brand, Korbinian, Klinische Chemie	626
Brenner, Bernhard; Molekular- und Zellphysiologie.....	21
Cornberg, Markus; Kompetenznetz Hepatitis	822
Dengler, Reinhard; Neurologie.....	403
Dietrich, Detlef E; Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie.....	412
Drexler, Helmut; Kardiologie und Angiologie.....	127
Ehlebracht-König, Inge; Koordinierungsstelle Angewandte Rehabilitationsforschung	535
Ehrich, Jochen H.H.; Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen	217
Emrich, Hinderk M.; Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie.....	412
Emrich, Hinderk M.; Arbeitsbereich Neurokognition	412
Fabian, Tilman; REBIRTH	757
Enss, Marie-Luise; GK 705.....	810
Fahlke, Christoph; Neurophysiologie	28
Förster, Reinhold; Immunologie	617
Förster, Reinhold; Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB Administration Office.....	774
Förster, Reinhold; Internationaler Promotionsstudiengang „Infektionsbiologie“	775
Förster, Reinhold; SFB 621.....	798
Förster, Reinhold; Service-Einrichtung: Zellsortierung.....	839
Forssmann, Wolf-Georg; Experimentelle und Klinische Peptidforschung	612
Gaestel, Matthias; Physiologische Chemie	52
Galanski, Michael; Radiologie.....	365
Ganser, Arnold; Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation.....	92
Gellrich, Nils-Claudius ; Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	488
Gerardy-Schahn, Rita; Zelluläre Chemie	61
Gerlach, Gerald-Friedrich; SFB 587	790
Geurtsen, Werner; Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde	509
Geyer, Siegfried; Medizinische Soziologie.....	731
Gossler, Achim; Molekularbiologie.....	650
Gossler, Achim; International MD/PhD Program “Molecular Medicine”	766
Gros, Gerolf; Vegetative Physiologie	32

INHALTSVERZEICHNIS

Grothe, Claudia; Neuroanatomie	9
Günay, Hüsamettin; Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde	509
Gündel, Harald; Psychosomatik und Psychotherapie	440
Gutenbrunner, Christoph ; Rehabilitationsmedizin.....	535
Gutenbrunner, Christoph; Balneologie und Medizinische Klimatologie.....	535
Gutenbrunner, Christoph; Koordinierungsstelle Angewandte Rehabilitationsforschung	535
Haller, Hermann; Nieren- und Hochdruckerkrankungen	157
Hansen, Gesine; Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie.....	227
Hartmann, Uwe; Arbeitsbereich Klinische Psychologie	434
Haverich, Axel; Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie	242
Haverich, Axel; REBIRTH.....	757
Haverich, Axel; SFB Transregio 37.....	783
Haverich, Axel; BMBF Kompetenzzentrum: Kardiovaskuläre Implantate Medimplant.....	835
Hecker, Hartmut; Biometrie	736
Hedrich, Hans-Jürgen; Versuchtierkunde	666
Hedrich, Hans-Jürgen; GK 705.....	807
Hillemanns, Peter; Frauenheilkunde und Geburtshilfe.....	471
Hohenhoff, Gerrit; SFB Transregio 37.....	783
Hohenhoff, Gerrit; SFB 599	794
Hohlfeld, Jens; GK 1441	807
Huber, Thomas; Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie	412
Hummers-Pradier, Eva; Allgemeinmedizin	687
Jaeckel, Elmar; SFB 738.....	802
Jahn, Dieter; Europäisches GK: Pseudomonas: Pathogenicity and Biotechnology	813
Johann, Sabine; Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB Administration Office	774
Jonas, Udo; Urologie.....	322
Just, Ingo; Toxikologie.....	605
Just, Ingo; Service-Einrichtung: Massenspektrometrische Proteinanalytik	841
Kapp, Alexander; Dermatologie und Venerologie	343
Karstens, Johann H. ; Strahlentherapie und Spezielle Onkologie	377
Klempnauer, Jürgen; Viszeral- und Transplantationschirurgie	332
Knapp, Wolfram H. ; Nuklearmedizin.....	386
Krauss, Joachim K.; Neurochirurgie.....	393
Krettek, Christian; Unfallchirurgie	303
Kreipe, Hans H.; Pathologie.....	556
Kruse, Susanne; HBRS	765
Kruse, Susanne; International MD/PhD Program "Molecular Medicine"	766
Kühnle, Henning; Gynäkologische Onkologie	471
Lange, Karin; Medizinische Psychologie	721
Lanfermann, Heinrich, Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie	353

INHALTSVERZEICHNIS

Lenarz, Thomas; Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde	450
Lenarz, Thomas; SFB 599	794
Lenzen, Sigurd; Klinische Biochemie	47
Lohff, Brigitte; Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin.....	712
Loos, Anneke; BMBF Kompetenzzentrum: Kardiovaskuläre Implantate Medimplant.....	835
Manns, Michael P.; Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie.....	69
Manns, Michael P.; SFB 738	802
Manns, Michael P.; Kompetenznetz Hepatitis	822
Manstein, Dietmar J. ; Biophysikalische Chemie mit Forschungseinrichtung Strukturanalyse.....	39
Manstein, Dietmar; Serviceeinrichtung: Konfokale Lasermikroskopie	843
Matthies, Herbert K.; Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik	747
Martin, Ulrich; REBIRTH	757
Mischak-Weissinger, Eva; SFB 738.....	802
Nolte, Ingo; SFB 599.....	794
Pabst, Reinhard; Funktionelle und Angewandte Anatomie	1
Pabst, Reinhard; SFB 587	790
Passie, Torsten; Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie	412
Pich, Andreas; Service-Einrichtung: Massenspektrometrische Proteinanalytik	841
Piepenbrock, Siegfried; Anästhesiologie und Intensivmedizin	518
Ptok, Martin; Phoniatrie und Pädaudiologie.....	468
Resch, Klaus; Pharmakologie.....	598
Resch, Klaus; SFB 566.....	787
Satzke, Eva; GK 1441	807
Schlößer, Hans-Walter; Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin.....	471
Schmidt, Reinhold Ernst; Immunologie und Rheumatologie	145
Schmidt, Reinhold Ernst; HBRS	765
Schmidt, Reinhold Ernst; International MD/PhD Program "Molecular Medicine"	766
Schmidtke, Jörg; Humangenetik	548
Schlegelberger, Brigitte; Zell- und Molekularpathologie	575
Schulz, Thomas F.; Virologie	674
Schwartz, Friedrich Wilhelm; Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung ...	694
Schwestka-Polly, Rainer; Kieferorthopädie	483
Stichtenoth, Dirk O.; Klinische Pharmakologie	591
Stiesch-Scholz, Meike; Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde	499
Suerbaum, Sebastian; Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene.....	632
Suerbaum, Sebastian; Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB Administration Office	774
Suerbaum, Sebastian; IRTG 1273.....	817
Tegtbur, Uwe; Sportmedizin	542
Tröger, Hans-Dieter; Rechtsmedizin	566
Tümmler, Burkhard; Europäische GK Pseudomonas: Pathogenicity and Biotechnology	813

INHALTSVERZEICHNIS

Ungewickell, Ernst; Zellbiologie im Zentrum Anatomie	15
Ure, Benno; Kinderchirurgie.....	266
Vogt, Peter; Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie	273
Wehland, Jürgen; SFB 621	798
Welte, Karl H.; Pädiatrische Hämatologie und Onkologie.....	187
Welte, Karl H.; SFB 566.....	787
Welte, Tobias; Klinik für Pneumologie.....	172
Welte, Tobias; BMBF-Kompetenznetz: CAPNETZ - ambulant erworbene Pneumonien.....	820
Werfel, Thomas; GK 1441	807
Wessel, Armin; Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin	206
Wewetzer, Konstantin; Funktionelle und Angewandte Anatomie.....	8
Wiebner, Bianka; Kompetenznetz Hepatitis.....	821
Windhagen, Henning; Orthopädie (Annastift)	292
Winter, Rolf; Augenheilkunde.....	447
Wrbitzky, Renate; Arbeitsmedizin	585

Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie

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

Tel.: 0511 / 532-6740 • E-Mail: pabst.reinhard@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/institute/anatomie2

Forschungsprofil

Die Hauptziele der Forschungsprojekte im Institut sind die Kombination von experimentell-chirurgischen Eingriffen mit modernen Methoden der Zellbiologie und Immunzyto- und histologie, um die Relevanz der Struktur sowie dem Mikromilieu auf die Funktion verschiedener lymphatischer Organe und von Immunzellen z.B. in den von Schleimhäuten bedeckten Organen zu charakterisieren. Dabei stehen in vivo Modelle in verschiedenen Spezies im Vordergrund, um neue Ansätze zur Interpretation oder Physiologie und Pathophysiologie am Menschen zu erhalten. Ein weiterer Schwerpunkt sind Interaktionen zwischen dem Immun- und Nervensystem sowie deren Steuerung über regulative Peptide. Wegen des fachübergreifenden Ansatzes wird stets eine Publikation in internationalen Zeitschriften der Klinik und Immunologie einer Veröffentlichung in rein morphologischen Organen vorgezogen. Die Forschungsprojekte sind interdisziplinär angelegt und durch externe, begutachtete Mittel gefördert. Ein weiterer ungewöhnlicher Schwerpunkt ist die Forschung zur Lehre und Qualifikation des wissenschaftlichen Nachwuchses.

Forschungsprojekte

Leptin-vermittelte Immunmodulation von NK Zellen

Leptin ist ein Peptidhormon, das vorwiegend im Fettgewebe produziert wird und vor allem neuroendokrine Wirkungen hat, indem es die Nahrungsaufnahme hemmt und den Energieverbrauch erhöht. Neben dieser neuroendokrinen Wirkung sind auch immunmodulatorische Effekte beschrieben worden. So konnte z.B. gezeigt werden, dass Leptin eine anti-apoptische Wirkung auf T Lymphozyten hat und die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine (TNF- α , IL-6) in Monozyten steigern kann. Während die Einflüsse auf die Immunität von T Lymphozyten Gegenstand intensiver Forschung waren, ist die Leptinwirkung auf die Natürlichen Killer (NK) Zellen weit weniger untersucht. NK Zellen sind Bestandteil der angeborenen zellulären Immunantwort und wichtig für die Bekämpfung von Virusinfektionen und vor allem der Tumorentstehung und Metastasierung. Bis dato gibt es wenig Informationen zu dem Effekt von Leptin auf diese Immunzellen in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Bei Leptinrezeptor-defizienten Mäusen wurde festgestellt, dass sowohl die NK Zell-Aktivierung als auch -Entwicklung gestört ist. Da adipöse Patienten ein erhöhtes Risiko für bestimmte Krebserkrankungen haben, wie z.B. Kolon- oder Mamma-Karzinome, und Adipositas mit deutlich erhöhten Plasma-Leptinspiegeln bei gleichzeitiger Leptinresistenz einhergeht, sind daher Untersuchungen zur Leptinwirkung auf NK Zellen und deren Veränderung im Falle von Adipositas von besonderem Interesse für ein besseres Verständnis dieser Krankheitsdisposition bei adipösen Patienten.

Anzahl und Migrationsverhalten von NK Zellen in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Nach einer zentralen intravenösen (i.v.) Katheterisierung wurde normalgewichtigen und diät-induziert adipösen Lewis Ratten rekombinantes humanes Leptin bzw. NaCl injiziert. Zur Analyse der Anzahl der NK Zellen im Blut und in verschiedenen Organen wurden FACS-Analysen und immunhistochemische Färbungen durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass die Leptin Applikation sowohl in normalgewichtigen als auch in adipösen Tieren zu einer signifikanten Erhöhung der NK Zellzahl im Blut führte. Interessanterweise war die Anzahl der NK Zellen in der Milz der adipösen Kontroll-Tiere signifikant erhöht (Abb. 1). Im Gegensatz zu den normalgewichtigen Tieren konnten die NK Zellen durch eine Leptingabe nicht zusätzlich mobilisiert werden.

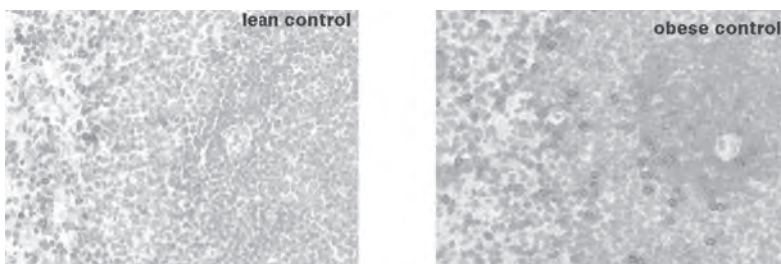


Abb. 1: Immunhistochemische Darstellung von NK Zellen (NKR-P1A+, rot) in der Milz eines normalgewichtigen Kontrolltieres (lean control) und eines diät-induziert adipösen Kontrolltieres (obese control).

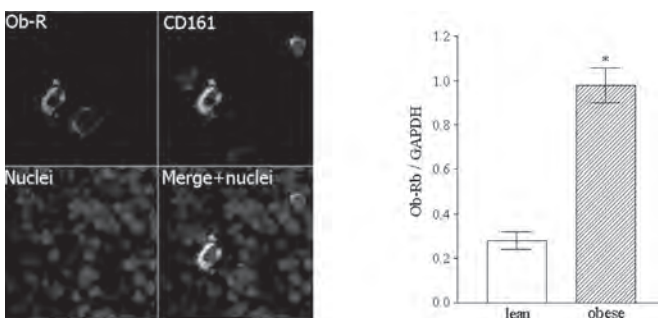


Abb. 2: Immunfluoreszenz-Darstellung von Leptin-Rezeptoren (Ob-R; rot) und NK Zellen (NKR-P1A+, CD161; grün) in einem repräsentativen Milzpräparat einer diät-induziert adipösen Lewis Ratte. Die Zellkerne sind mit To-Pro-3 blau angefärbt. Neben einfach-positiven Zellen können auch doppelt-positive Zellen detektiert werden (Ob-R exprimierende NK Zellen). Einfach-positiv, Ob-R exprimierende Zellen sind in erster Linie T Lymphozyten. Doppelt-positive Zellen können gleichermaßen in normalgewichtigen und adipösen Tieren gefunden werden. qRT-PCR des Ob-Rb (lange Isoform des Leptinrezeptors) in NK Zellen aus dem Blut von normalgewichtigen und diät-induziert adipösen Lewis Ratten. Angegeben ist das Verhältnis zwischen Ob-Rb und GAPDH Expression. Signifikante post hoc Effekte der adipösen vs. der normalgewichtigen Tiere sind durch ein Sternchen gekennzeichnet * $p < 0.001$.

Leptinrezeptor-Expression auf NK Zellen

Mittels Laserscanning Mikroskopie und qRT-PCR (Abb. 2) konnten sowohl auf Protein- als auch auf mRNA-Ebene Leptin-Rezeptoren (Ob-R) auf den NK-Zellen (CD161+ Zellen) detektiert werden, die

einen direkten, rezeptor-vermittelten Effekt von Leptin vermuten lassen. Entgegen den Erwartungen war die quantitative Auswertung der Ob-R Expression bei den adipösen Tieren signifikant erhöht.

Aktivität und intrazelluläre Signaltransduktion

Die Aktivität der NK Zellen wurde in Kooperation mit PD Dr. Roland Jacobs (Klinische Immunologie und Rheumatologie) mittels Chromium Release Assay untersucht. Es konnte eindeutig gezeigt werden, dass nur die NK Zellen von normalgewichtigen Tieren durch eine i.v. Leptin Applikation aktiviert werden konnten. Dieses Phänomen betraf sowohl die Blut- als auch die Milz-NK Zellen. Eine Ursache für die Unfähigkeit durch Leptin aktiviert zu werden, trotz erhöhter Ob-R Expression, könnte eine

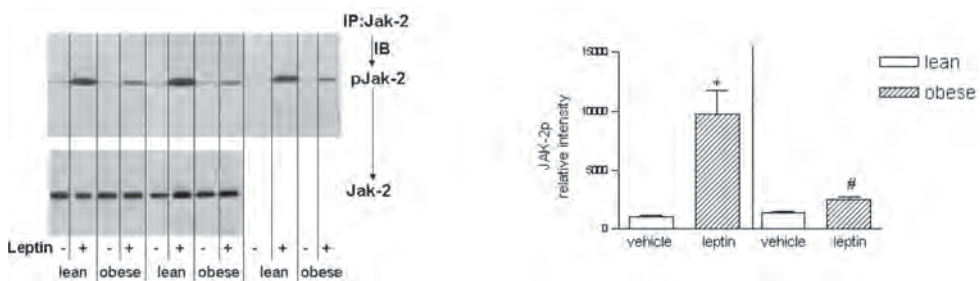


Abb. 3: JAK-2 Westernblot-Analyse aus isolierten NK Zellen von normalgewichtigen und diät-induziert adipösen Lewis Ratten nach Leptin bzw. NaCl. challenge. Signifikante post hoc Effekte vs. der korrespondierenden Kontrolltiere sind durch ein Sternchen gekennzeichnet * $p < 0.001$. Signifikante post hoc Effekte der adipösen Leptin-behandelten Tiere vs. der korrespondierenden normalgewichtigen Tiere sind durch eine Raute gekennzeichnet # $p < 0.001$.

Leptin-Resistenz der NK Zellen der adipösen Tiere sein. Deshalb wurden verschiedene Komponenten der Leptin-Signaltransduktion (u.a. JAK-2, PKB, AMPK α , ERK-1, ERK-2) mittels Western Blot untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass NK Zellen von adipösen Tieren tatsächlich eine differentielle Leptinresistenz (auf JAK-2, PKB und AMPK- α Ebene) aufweisen (Abb. 3).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, eine signifikant abgeschwächte JAK/STAT Signaltransduktion nach Leptin Applikation in NK Zellen von adipösen Ratten mit konsekutiver Reduktion der Aktivierbarkeit. Die Ergebnisse dieser Studie geben somit erste Hinweise auf den Einfluss des Körpergewichts in der immunologischen Abwehr gegen maligne Tumore.

■ Projektleiter: H. Nave, C.D. Wrann; Kooperationspartner: G. Brabant (Christie Hospital, Manchester, U.K.), G. Mueller (Aventis, Frankfurt/Main), R. Jacobs (Klinische Immunologie und Rheumatologie), B. Sigmund und T. Stroh (Charité, Berlin); Förderung: Eli Lilly International Foundation

Weitere Forschungsprojekte

Induktion von lymphatischem Gewebe und Regulation von Lymphozytensubpopulationen für Immunreaktionen der Lunge

■ Projektleiter: R. Pabst; Förderung: DFG (SFB 587 B1)

Dendritische Zellen in der Lunge als Regulatoren der immunologischen Balance bei Allergie und Infektion

■ Projektleiter: G. Behrens (Klin. Immunologie), T. Tschernig; Förderung: DFG (SFB 587 B5)

Einfluss von CD26 auf T-Zell-abhängige allergische Prozesse

■ Projektleiter: A. Schmiedl, M. Stephan; Förderung: DFG (SFB 587 B11)

Die Steuerung des Mikroenvironments und der Immunantwort im mesenterialen Lymphknoten durch das afferente Lymphsystem aus der Darmwand

■ Projektleiter: U. Bode, R. Pabst; Förderung: DFG (SFB 621 A10)

Impact of point mutations of the dpp4-gene on cellular and immunological responses in F344 rat substrains: an animal model for dipeptidyl-peptidase IV (CD26) deficiency

■ Projektleiter: S. von Hörsten; Förderung: DFG Graduiertenkolleg

Expression and function of proline specific peptidases in allergic asthma

■ Projektleiter: M. Stephan, R. Pabst; Förderung: DFG Graduiertenkolleg

ErbB receptors in fetal lung development

■ Projektleiter: C. Dammann (Abt. Päd. Pneumologie), A. Schmiedl; Förderung: DFG

Immunologically exactly defined course of APP infection

■ Projektleiter: P. Valentin-Weigand (TiHo), R. Pabst, H.-J. Rothkötter (Uni. Magdeburg); Förderung: BMBF, FUGATO-IRAS (Projekt 4)

Stimulation der Lymphgefäßregeneration durch autologe Lymphknotentransplantation

■ Projektleiter: R. Pabst, K. Blum, C. Hadamitzky; Kooperationspartner: K. Gratz (Nuklearmedizin), C. Radtke (Plastische-, Hand-, und Wiederherstellungschirurgie); Förderung: Niedersächsische Krebsstiftung, Jürgen-Manchot-Stiftung und REBIRTH)

Wie beeinflusst das Körpergewicht die Expression von Leptinrezeptoren in der Leber?

■ Projektleiter: H. Nave; Förderung: Danone-Stiftung

Effect of DPIV inhibitors on EAE

■ Projektleiter: S. von Hörsten; Förderung: Industrie

Die Bedeutung der Clara-Zellen für den Surfactant-Metabolismus der Lunge unter experimentellen Bedingungen

■ Projektleiter: G. Bargsten, A. Schmiedl

Klinische Anatomie der epifaszialen Lymphdrainageverhältnisse beim Lymphödemmodell Pferd

■ Projektleiter: T. Helling, D. Berens v. Rautenfeld

Nachweis von Lymphgefäßhypoplasien beim primären equinen Lymphödemmodell

■ Projektleiter: D. Berens v. Rautenfeld, T. Helling

Erprobung angewandt-anatomischer Unterrichtskonzepte im Rahmen des Modellstudienganges

■ Projektleiter: D. Berens v. Rautenfeld, W. Lüdemann (INI) u.a.

Osteologische Trainingsprogramme für Studierende der MHH

■ Projektleiter: D. Berens v. Rautenfeld

Originalpublikationen

Bernhard W, **Schmiedl A**, Koster G, Orgeig S, Acevedo C, Poets C F, Postle AD. Developmental changes in rat surfactant lipidomics in the context of species variability. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:794-804.

Blum KS, Radtke C, Knapp WH, **Pabst R**, Gratz KF. SPECT-CT: a valuable method to document the regeneration of lymphatics and autotransplanted lymph node fragments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1861-7.

Bode U, Lörchner M, **Ahrendt M**, Blessenohl M, Kalies K, **Claus A**, Rink L, **Pabst R**. Dendritic cell subsets in lymph nodes are characterized by the specific draining area and influence the phenotype and fate of primed T cells. *Immunology* 2007, doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02713.x

Bode U, Lörchner M, **Pabst R**, Wonigeit K, Overbeck S, Rink L, Hundrieser J. The superantigen-induced polarization of T cells in rat peripheral lymph nodes is influenced by genetic

polymorphisms in the IL-4 and IL-6 gene clusters. *Int Immunol* 2007;19:81-92.

Fedele C, **Berens v. Rautenfeld D**. Manual lymph drainage for equine lymphoedema – treatment strategy and training of therapists. *Equine Vet Educ* 2007;19:26-31.

Fehrenbach H, Fehrenbach A, Dietzel E, **Tschernig T**, Krug N, Grau V, Hohlfeld JM. Effects of keratinocyte growth factor on intra-alveolar surfactant fixed in situ: Quantitative ultrastructural and immunoelectron microscopic analysis. *Anat Rec* 2007;290:974-80.

Kiafard Z, **Tschernig T**, Schweyer S, Bley A, Neumann D, Zwirner J. Use of monoclonal antibodies to assess expression of anaphylatoxin receptors in tubular epithelial cells of human, murine and rat kidneys. *Immunobiology* 2007;212:129-39.

Lips KS, **Lührmann A**, **Tschernig T**, Stoger T, Alessandrini F, Grau V, Haberberger

RV, Koepsell H, **Pabst R**, Kummer W. Down-regulation of the non-neuronal acetylcholine synthesis and release machinery in acute allergic airway inflammation of rat and mouse. *Life Sci* 2007;80:2263-9.

Lührmann A, Bargsten G, **Kuzu M**, Koslowski R, **Pabst R**, **Tschernig T**. The alveolar epithelial type I-like cell line as an adequate model for leukocyte migration studies in vitro. *Exp Toxicol Pathol* 2007;58:277-83.

Lührmann A, Grote K, **Stephan M**, **Tschernig T**, **Pabst R**. Local pulmonary immune stimulation by the Toll-like receptor 2 and 6 ligand MALP-2 in rats is age dependent. *Immunol Lett* 2007;108:167-73.

Neumann D, **Tschernig T**, Boraschi D. Development of biologicals for the therapy of lupus erythematosus. *Expert Rev Vaccines* 2007;6:1001-11.

Prenzler NK, **Macke C**, Horn R, Brabant G, **Pabst R**, **Richter M**, **Nave H**. Obesity influences the food consumption and cytokine pattern in ghrelin-treated endotoxemic rats. *Life Sci* 2007;81:80-7.

Schade J, **Stephan M**, **Schmiedl A**, Wagner L, Niestroj AJ, Demuth H-U, **Frerker N**, **Klemann C**, **Raber KA**, **Pabst R**, **von Hörsten S**. Regulation of expression and function of Depeptidyl Peptidase 4 (DP4), DP 8/9 and DP10 in allergic responses of the lung in rats. *J Histochem Cytochem* 2007 (DOI 10.1369/jhc7A7319.2007).

Schmiedl A, Vieten G, Muhlfeld C, Bernhard W. Distribution of intracellular and secreted surfactant during postnatal rat lung development. *Pediatr Pulmonol* 2007;42: 548-62.

Skripuletz T, **Schmiedl A**, **Schade J**, **Bedoui S**, **Glaab T**, **Pabst R**, **von Hörsten**

S, **Stephan M**. Dose-dependent recruitment of CD25⁺ and CD26⁺ T cells in a novel F344 rat model of asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:L1564-71.

Tschernig T, Kiafard Z, Dibbert C, Neumann D, Zwirner J. Use of monoclonal antibodies to assess expression of anaphylatoxin receptors in rat and murine models of lung inflammation. *Exp Toxicol Pathol* 2007;58:419-25.

Tschernig T, **Lührmann A**, Debertin A, **Pabst R**. Das adaptive Immunsystem der sich entwickelnden Lunge – BALT und dendritische Zellen beim Menschen und im Rattenmodell. *Pneumologie* 2007;61:485-6.

Voelz K, Kondziella D, **Berens v Rautenfeld D**, Brinker T, Lüdemann W. A ferritin tracer study of compensatory spinal CSF outflow pathways in kaolin-induced hydrocephalus. *Acta Neuropathol* 2007;113:569-75.

Wunderlich S, Gruh I, Winkler ME, Beier J, Radtke K, **Schmiedl A**, Groos S, Haverich A, Martin U. Type II pneumocyte-restricted green fluorescent protein expression after lentiviral transduction of lung epithelial cells. *Hum Gene Ther* 2007, doi:10.1089/hum.2006.0180.

Übersichtsarbeiten

Pabst R. Plasticity and heterogeneity of lymphoid organs. What are the criteria to call a lymphoid organ primary, secondary or tertiary? *Immunol Lett* 2007;112:1-8.

Buchbeiträge

Putz R, **Pabst R**. (Herausgeb.) Sobotta. Anatomie des Menschen, einbändig, 22. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2007.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 12 Abstracts publiziert.

Promotionen

Stella Bredemeier (Dr. med.): Evaluation der Nachhaltigkeit eines Anatomie-Repetitoriums zur Physikumsvorbereitung für Humanmedizin-Studierende.

Nadine Frerker (Dr. rer. nat.): Functional and genetic analyses of dipeptidyl peptidase 4 deficiency (Dpp4/CD26) in a rat model.

Leonie Funke (Dr. med.): Untersuchung der Nachhaltigkeit der niedersachsenweiten Initiative „tastsinn“ zur Früherkennung von Brustkrebs durch Brust-Selbstuntersuchung.

Christina Gaedtke (Dr. med. vet.): Methodik der Funktionslymphszintigraphie an der Hintergliedmaße des Pferdes.

Nicole Korella (Dr. med. vet.): Bewertung des Einflusses von Bandagen und Gamaschen auf das Volumen der Vorder- und Hintergliedmaßen des Pferdes in Bewegung anhand perometrischer Messungen.

Andreas Schmiedl (Dr. med.): Das Surfactantsystem der Lunge in der postnatalen Entwicklung der Ratte.

Wissenschaftspreise

Christina Fedele (Dr. med. vet.): Pferdeheilkunde-Preis der Fachzeitschrift "Pferdeheilkunde" zur Arbeit "Auswirkungen und klinische Relevanz von Woll-(Stall) bandagen mit wattierten Unterlegern und Strickstrümpfen auf den Lymphfluss im Pferdebein".

Thomas Skripuletz (Dr. med.): Doktorandenpreis

der Deutschen Lungenstiftung zur Arbeit "Einfluss postnataler Erfahrungen auf die Asthmasymptomatik adulter Ratten".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Heike Nave (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied von Annals of Anatomy.

Thomas Tschernig (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied von Annals of Anatomy.

Dem Institut für Funktionelle und Angewandte

Anatomie zugeordnet:

■ Prof. Dr. Konstantin Wewetzer

Tel.: 0511 / 953-8670 • E-Mail: konstantin.wewetzer@tiho-hannover.de

Originalpublikationen

Bock P, Beineke A, Techangamsuwan S, Baumgärtner W, **Wewetzer K** (2007) Differential expression of HNK-1 and p75NTR in adult canine Schwann cells and olfactory ensheathing cells in situ but not in in vitro. *J Comp Neurol* 505: 572-585.

Seehusen F, Orlando E, **Wewetzer K**, Baumgärtner W (2007) Vimentin-positive astrocytes in canine distemper - a target for canine distemper virus especially in chronic lesions? *Acta Neuropathol* 114: 597-608.

Übersichtsarbeiten

Wewetzer K, Brandes G (2007) Was sind und was können olfaktorische Hüllzellen tatsächlich? *Neuroforum (Neurowissenschaftliche Gesellschaft)* 01:22-26.

Buchbeiträge

Wewetzer K (2007) *Arbeitsheft Anatomie*, Band 1, Thieme Verlag, Stuttgart, 113 Seiten. ISBN 3-13-139161-8.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 4 Abstracts publiziert.

Institut für Neuroanatomie

■ Direktor: Prof. Dr. Claudia Grothe

Tel.: 0511 / 532-2896 • E-Mail: grothe.claudia@mh-hannover.de • www99.mh-hannover.de/institute/neuroanatomie/index.htm

Forschungsprofil

Im Mittelpunkt unseres wissenschaftlichen Interesses steht die physiologische Rolle neurotropher Faktoren während der neuronalen Entwicklung und bei De- und Regenerationsvorgängen im Nervensystem und deren potentielle Applikation bei neurodegenerativen Erkrankungen. Dabei interessieren uns besonders die zellulären und molekularen Interaktionen beim Morbus Parkinson und der Spinalen Muskelatrophie sowie bei der peripheren Nervenregeneration. Untersuchungen dazu werden in vitro und in vivo mit entsprechenden Mausmutanten in geeigneten Tiermodellen durchgeführt. Erkenntnisse aus diesen Studien bilden die Grundlage für die Entwicklung alternativer therapeutischer Strategien. Die Effizienz der Applikation genetisch modifizierter (Stamm)-Zellen evaluieren wir in entsprechenden Rattenmodellen des Morbus Parkinson und nach peripherer Nervenläsion im Hinblick auf die morphologische und funktionelle Integration.

Forschungsprojekte

Die molekulare Pathologie der Spinalen Muskelatrophie, einer neurodegenerativen Erkrankung des Kindesalters

Die juvenile spinale Muskelatrophie ist eine neurodegenerative Erkrankung, bei der es zur Verlust spinaler Motoneurone kommt. Bei den betroffenen Patienten ist das survival of motoneuron 1 (Smn1) Gen deletiert. Das Ausmaß der Erkrankung korreliert mit der vorhandenen Menge des von einem zweiten Gen (Smn2) kodierten SMN Proteins. Kinder mit Typ I SMA (Werdnig-Hofmann) zeigen bereits vor einem Alter von 6 Monaten Symptome und sterben meist innerhalb der ersten beiden Lebensjahre. Typ II und III (Kugelberg-Welander) SMA-Patienten weisen einen mildereren Verlauf auf mit Symptomen, die zwischen einem Lebensalter von 6 Monaten und 17 Jahren einsetzen. SMA ist die häufigste tödlich verlaufende autosomal-rezessive Erkrankung bei Kindern mit einer Inzidenz von 1 auf 10.000 Neugeborenen. Das SMN Protein wird in vielen Zelltypen exprimiert, jedoch kommt es im Verlauf der Erkrankung spezifisch zu einer Degeneration der Motoneurone. Die molekulare Pathologie der Spinalen Muskelatrophie ist noch weitgehend ungeklärt. Weitere Informationen über die zellulären Funktionen des SMN Proteins sind daher notwendig.

Das SMN Protein spielt eine wichtige Rolle als Assemblierungsfaktor für small nuclear ribonucleoprotein - Komplexe (snRNPs) und ist damit indirekt am prä-mRNA Splicing beteiligt. Es wird zurzeit intensiv diskutiert, ob diese Funktion des SMN Proteins tatsächlich für die Pathogenese der Erkrankung

verantwortlich ist. Bei den betroffenen Motoneuronen kommt es zu einer axonalen Degeneration und wahrscheinlich erst sekundär zu Schädigungen des Zellkörpers. Ein motorisches Neuron hat durch seine Größe besondere Leistungen zu erbringen: In der Entwicklung muss das Auswachsen der Axone zum weit entfernten Zielgebiet gesteuert werden. Darüber hinaus sind besondere Transportleistungen anterograd zum Wachstumskegel und retrograd zum Zellkörper zu erbringen. Axonale Wachstumsdefekte sind anscheinend auch bei der Pathophysiologie der Spinalen Muskelatrophie von Bedeutung. Neuere Befunde deuten darauf hin, dass SMN neben seiner Funktion als Splicing-Assemblierungsfaktor auch eine Rolle beim axonalen Transport von beta-Aktin mRNA spielen könnte. Andere Arbeiten zeigen ebenfalls einen Zusammenhang von SMN mit dem Aktin-Cytoskelett: Profilin 2 – ein Aktin bindendes Protein – wurde bereits vor einigen Jahren als Interaktionspartner beschrieben.

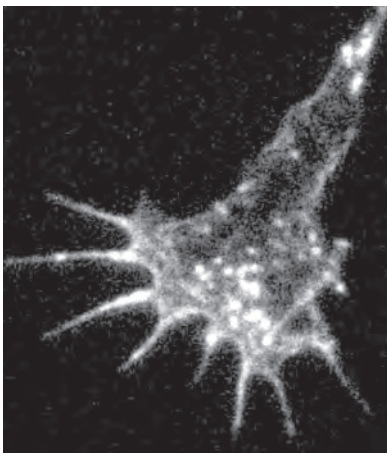


Abb. 1: Wachstumskegel eines Motoneurons; Immunfluoreszenz-Darstellung von filamentösem F-Aktin durch Färbung mit Phalloidin-Alexa 555. Wachstumskegel von SMN-defizienten Motoneuronen weisen eine signifikant kleinere Fläche auf als von Wildtyp-Tieren.

In unserer Arbeitsgruppe haben wir den Einfluß von SMN auf die Neuritogenese in einem Zellkultur-Modell untersucht. Dabei konnten wir einen regulatorischen Effekt von SMN auf das Aktin-Cytoskelett beschreiben (van Bergeijk J., Rydel-Könecke K., Grothe C., Claus P. (2007): Functional domain mapping of the survival of motoneuron (SMN) protein: importance of the C-terminus for neurite outgrowth. *FASEB J.* 21: 1492-1502). Als Modellsystem wurden Phäochromozytom-Zellen (PC12-Zellen) verwendet. Diese können unter dem Einfluß des Nervenwachstumsfaktors NGF zu neuronalen Zellen differenziert werden und repräsentieren ein Standardmodell für neuronale Differenzierung. Wir konnten zunächst zeigen, dass die SMN-Expression im Verlauf der neuronalen Differenzierung erhöht wird, während die Expression von interagierenden Proteinen unverändert bleibt (Gemin2, Smb, PRMT5) oder vermindert wird (Coilin). Dies deutet auf eine vom Splicing unabhängige Funktion von SMN im Verlauf der neuronalen Differenzierung hin. Möglicherweise besteht ein erhöhter Bedarf an SMN zur Regulation der Differenzierungsvorgänge unabhängig vom SMN-Komplex, der am prä-mRNA Splicing beteiligt ist.

Ein funktioneller knock-down von SMN durch siRNA führt zu einem signifikant reduziertem Neuritenwachstum und einer verstärkten Polarisierung der Zelle. Im Gegensatz dazu kommt es bei einer Überexpression von SMN zu signifikant verlängerten Neuriten. Undifferenzierte Neuronen besitzen

zunächst eine eher sphärische Geometrie, bevor es im Verlauf der Neuritogenese zum Aussprossen von Neuriten kommt, die dann eine dendritische oder axonale Identität annehmen. Diese morphologischen Veränderungen werden wesentlich durch die Dynamik des Aktin-Zytoskeletts reguliert. Wir haben daher in knock-down und Kontrollzellen das G-/F-Aktin Verhältnis gemessen. Knock-down Zellen wiesen eine signifikante Verminderung des G-/F-Aktin Verhältnisses und damit einen höheren F-Aktin Gehalt auf. Dieser Befund ist nicht auf eine Veränderung der Aktin-Expression zurückzuführen. Welche Regionen des SMN-Proteins sind für den beobachteten Effekt der Verstärkung des Neuritenwachstums verantwortlich? Wir haben diese Frage durch eine funktionelles domain-mapping untersucht. Dabei zeigte sich, dass der C-Terminus von SMN nicht nur in der Lage ist, bei Überexpression wie das vollständige SMN Protein eine verlängerte Extension der Neuriten zu induzieren, sondern auch in einem rescue-Experiment den SMN knock-down Effekt kompensieren konnte. Interessanterweise ist der C-Terminus nicht funktionell an der Assemblierung von Splicing-Komplexen beteiligt. Wir konnten auf diesem Wege eine neue Funktion des SMN-Proteins definieren.

Die Regulation der Aktin-Dynamik stellt einen Schlüsselmechanismus für das Auswachsen von Neuriten dar. Die Rho/Rho-Kinase (ROCK)-Signaltransduktion nimmt dabei eine zentrale Rolle ein. Dies gilt nicht nur für die initialen Ereignisse beim Auswachsen von Neuriten, sondern auch für die Dynamik von Wachstumskegeln und die Stabilität von neuromuskulären Endplatten. Unsere Arbeitsgruppe untersucht zurzeit den Einfluß von SMN auf die ROCK-Kaskade. Damit öffnen sich möglicherweise neue Perspektiven für die Aufklärung der molekularen Pathogenese der Spinalen Muskelatrophie und für eine Therapie dieser bisher nicht heilbaren Erkrankung.

■ Projektleiter: PD Dr. Peter Claus; Förderung: Röchling-Stiftung, MWK-Graduiertenförderung durch das ZSN Hannover

Weitere Forschungsprojekte

Etablierung Polysialinsäure-basierter Gerüste als Nervenimplantate – in vitro und in vivo Evaluierung

■ Projektleiter: Prof. Dr. Claudia Grothe; Förderung: DFG-Forschergruppe 548

Zellbasierte Therapie im Rattenmodell des Morbus Parkinson – Morphologische und funktionelle Integration gentechnisch modifizierter neuronaler Stammzellen

■ Projektleiter: Prof. Dr. Claudia Grothe; Förderung: EU-Graduiertenförderung durch das Marie-Curie-Programm

Das nigrostriatale System in Mausmutanten des FGF-2 Systems während der Entwicklung und nach Läsion

■ Projektleiter: Prof. Dr. Claudia Grothe; Förderung: MWK-Graduiertenförderung durch das ZSN Hannover

Studie zur Regeneration peripherer Nerven nach Durchtrennung und anschließender chirurgischer End-zu-Seit-Anastomose im Modell der adulten Ratte

■ Projektleiter: Dr. Kirsten Haastert, Prof. Dr. Claudia Grothe, Prof. Dr. Dr. hc mult. Madjid Samii; Förderung: Förderverein International Neuroscience Institute Hannover

Entwicklung neuer therapeutischer Konzepte zur Wiederherstellung peripherer Nerven nach massivem Substanzverlust durch Kombination von intraoperativer Elektrostimulation mit somatischem Gentransfer im Sinne des „Tissue Engineering“

■ Projektleiter: Dr. Kirsten Haastert, Prof. Dr. Claudia Grothe; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Zellbasierte regenerative Strategien zur Steigerung der Regenerationsleistung peripherer Nerven – Transplantation genetisch modifizierter Schwann Zellen im Nerveninterponat

■ Projektleiter: Prof. Dr. Claudia Grothe, Dr. Kirsten Haastert; Förderung: MWK-Graduiertenförderung durch das ZSN Hannover

Zellkulturmodelle zur Untersuchung der zellulären Pathomechanismen der Spinalen Muskelatrophie und der Amyotrophen Lateralsklerose und zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien zur Behandlung dieser Motoneuronenerkrankungen

■ Projektleiter: Dr. Kirsten Haastert; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM)

Morphometrische und funktionelle Untersuchungen an Polysialinsäure-Mausmutanten nach peripherer Nervenläsion

■ Projektleiter: Prof. Dr. Claudia Grothe, Dr. Julia Jungnickel gemeinsam mit Prof. Dr. Rita Gerardy-Schahn, Dr. Birgit Weinhold, Abteilung Zelluläre Chemie, MHH und PD Dr. Matthias Eckhardt, Institut für Physiologische Chemie, Universität Bonn, Förderung: DFG

Physiologische Rolle des basischen Fibroblastenwachstumsfaktors für die Wiederherstellung sensorischer und motorischer Funktionen nach Verletzung peripherer Nerven

■ Projektleiter: Dr. Julia Jungnickel, Prof. Dr. Claudia Grothe

Das survival of motoneuron (SMN) Protein und axonales Wachstum: Bedeutung für die molekulare Pathologie der Spinalen Muskelatrophie

■ Projektleiter: PD Dr. P. Claus; Förderung: Röchling Stiftung

The molecular pathology of the neurodegenerative disease Spinal Muscular Atrophy

■ Projektleiter: PD Dr. Peter Claus; Förderung: MWK-Graduiertenförderung durch das ZSN-Hannover

Charakterisierung der "Pregnancy-associated glycoproteins" des Rindes

■ Projektleiter: Dr. Karl Klisch; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Originalpublikationen

Bridger PS, Haupt S, **Klisch K**, Leiser R, Tinneberg HR, Pfarrer C. Validation of primary epitheloid cell cultures isolated from bovine placental caruncles and cotyledons. *Theriogenology*. 2007 Sep 1;68(4):592-603. Epub 2007 Jun 18.

Grosskreutz J, **Haastert K**, Dewil M, Van Damme P, Callewaert G, Robberecht W, Dengler R, Van Den Bosch L. Role of mitochondria in kainate-induced fast Ca²⁺ transients in cultured spinal motor neurons. *Cell Calcium*. 2007 Jul;42(1):59-69. Epub 2007 Jan 22.

Grothe C, **Claus P**, **Haastert K**, Lutwak E, Ron D. Expression and regulation of Sef, a novel signalling inhibitor of receptor tyrosine kinases mediated signalling in the nervous system. *Acta Histochem*. 2007 Oct 31; [Epub ahead of print].

Haastert K, **Mauritz C**, **Chaturvedi S**, **Grothe C**. Human and rat adult Schwann cell cultures: fast and efficient enrichment and highly effective non-viral transfection protocol. *Nature Protocols* 2007; 2(1): 99-104, published online 15 February 2007.

Haile Y, **Haastert K**, **Cesnulevicius K**, Stummeyer K, **Timmer M**, Berski S, Dräger G, Gerardy-Schahn R., **Grothe C**. Culturing of glial and neuronal cells on polysialic acid. *Biomaterials*. 2007 Feb;28(6):1163-73. Epub 2006 Nov 21.

Klisch K, **Jeanrond E**, Pang PC, Pich A, Schuler G, Dantzer V, Kowalewski MP, Dell A. A

Tetraantennary Glycan with Bisecting N-Acetylglucosamine and the Sda Antigen is the Predominant N-Glycan on Bovine Pregnancy-Associated Glycoproteins. *Glycobiology*. 2007 Oct 19; [Epub ahead of print].

Klisch K, Mess A. Evolutionary differentiation of Cetartiodactyl placentae in the light of the viviparity-driven conflict hypothesis. *Placenta*. 2007 Apr;28(4):353-60. Epub 2006 May 19.

Koehler NK, Roebbert M, Dehghani K, Ballmaier M, **Claus P**, von Hoersten S, Shing M, Odin P, Strehlau J, Heidenreich F. Up-regulation of platelet-derived growth factor by peripheral-blood leukocytes during experimental allergic encephalomyelitis. *J Neurosci Res*. 2007 Sep 24; [Epub ahead of print].

Lindner M, Heine S, **Haastert K**, Garde N, Fokuhl J, Linsmeier F, **Grothe C**, Baumgärtner W, Stangel M. Sequential myelin protein expression during remyelination reveals fast and efficient repair after central nervous system demyelination. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2007 Oct 24; [Epub ahead of print].

Ma X, Dang X, **Claus P**, Hirst C, Fandrich RR, Jin Y, **Grothe C**, Kirshenbaum LA, Cattini PA, Kardami E. Chromatin compaction and cell death by high molecular weight FGF-2 depend on its nuclear localization, intracrine ERK activation and engagement of Mitochondria. *J Cell Physiol*. 2007 Dec;213(3):690-8.

Stark Y, Bruns S, Stahl F, Kasper C, **Wesemann M**, **Grothe C**, Scheper T. A study on polysialic

acid as a biomaterial for cell culture applications. *J Biomed Mater Res A*. 2007 Jul 6; [Epub ahead of print].

Timmer M, Cesnulevicius K, Winkler C, Kolb J, Lipokatic-Takacs E, Jungnickel J, Grothe C. Fibroblast Growth Factor (FGF)-2 and FGF Receptor 3 are required for the development of the substantia nigra and FGF-2 plays a crucial role for the rescue of dopaminergic neurons after 6-Hydroxydopamine lesion. *J Neurosci*. 2007 Jan 17;27(3):459-71.

van Bergeijk J, Rydel-Könecke K, Grothe C, Claus P. The spinal muscular atrophy gene product regulates neurite outgrowth: importance of the C-terminus. *FASEB J*. 2007 May;21(7):1492-502. Epub 2007 Feb 22.

Wooding FB, Dantzer VB, **Klisch K**, Jones CJ, Forhead AJ. Glucose transporter 1 localisation throughout pregnancy in the carnivore placenta: light and electron microscope studies. *Placenta*. 2007 May-Jun;28(5-6):453-64. Epub 2006 Oct 5.

Übersichtsarbeiten

Grothe C, Timmer M. The physiological and pharmacological role of basic fibroblast growth factor in the dopaminergic nigrostriatal system. *Brain Res Brain Res Rev*. 54 (2007): 80-91, Epub 2007 Jan 16.

Haastert K, Grothe C. Gene Therapy in Peripheral Nerve Reconstruction Approaches. *Curr. Gene Ther*. 2007,7,221-8.

Buchbeiträge

Kretschmann HJ, Weinrich W (2007). *Neuroimaging do Cranio e Neuroanatomica Clínica 3a edicao*. Rio de Janeiro, RJ Editora Guanabara Koogan S.A.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 28 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bruns, Alexander-Franzisco (Dr. rer. nat.): Interaktion des Wachstumsfaktors FGF-2 mit dem survival of motoneuron (SMN) Protein.

Haile, Yohannes (Ph.D.): In vitro and in vivo evaluation of PolySia and polySia based hydrogel in terms of survival, proliferation and differentiation of primary neurons and glial cells, immunological reaction and nerve regeneration.

Jeanrond, Evelyne (Dr. med. vet.): Charakterisierung von schwangerschaftsassozierten Glykoproteinen der frühen und peripartalen Phase der Trächtigkeit des Rindes.

van Bergeijk, Jeroen (Dr. rer. nat.): Das survival of motoneuron (SMN) Protein und axonales Wachstum - Bedeutung für die molekulare Pathologie der Spinalen Muskelatrophie.

Institut für Zellbiologie im Zentrum Anatomie

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

Tel.: 0511 / 532-6744 • E-Mail: ungewickell.ernst@mh-hannover.de • www99.mh-hannover.de/institute/zellbiologie/

Forschungsprofil

Intrazelluläre Transportvorgänge

Gerichtete intrazelluläre Transportprozesse sind für eukaryotische Zellen essentiell. Sie sind verantwortlich für (a) Identität, Erhalt und Erneuerung intrazellulärer Kompartimente (Organellen), (b) Sekretion (Exozytose) von Signal- und Nährstoffen, Komponenten der extrazellulären Matrix und der Immunabwehr sowie (c) Aufnahme (Endozytose) von löslichen Molekülen und festen Partikeln wie z. B. Bakterien und Zelltrümmer. Zahlreiche human-pathogene Bakterien und Viren nutzen bzw. manipulieren diese Transportvorgänge, um sich in Zellen zu vermehren und der Immunüberwachung des Organismus zu entgehen.

Die Transportvorgänge in der Zelle werden durch eine aufwendige Maschinerie, an der sehr viele unterschiedliche Proteine und spezielle Lipide beteiligt sind, ermöglicht und kontrolliert. Eine herausragende Rolle spielt dabei eine Klasse von fakultativ Membran-assoziierten Proteinen, die man als Coat-Proteine bezeichnet. Ihre Funktion liegt in der spezifischen Erkennung von Cargo und dessen Verpackung in Transportvesikel. Eines dieser Coat Proteine ist das Protein Clathrin, das an Transportvorgängen zwischen Zellmembran und Endosomen bzw. zwischen Golgi und Endosomen beteiligt ist. Daneben scheint Clathrin an der Zelladhäsion und am Aufbau der mitotischen Spindel beteiligt zu sein.

Weitere wichtige Themen in der Abteilung sind (i) Untersuchungen von Transportprozessen bei der Antigenprozessierung; (ii) die zellbiologische Charakterisierung erblich bedingter Neutropenien; (iii) die Charakterisierung von Membran-krümmenden Proteinen, (iv) Untersuchungen zur Apoptose im Dünndarmepithel und (v) die Charakterisierung von Bürstenzellen. Zur Bearbeitung unserer Fragestellungen werden biochemische, molekularbiologische sowie moderne fluoreszenzmikroskopische und elektronenmikroskopische Methoden eingesetzt.

Forschungsprojekte

Das BAR-Domäne Protein Amphiphysin 2 (Bin1) in der Niere

Der proximale Tubulus der Niere ist funktionell und strukturell geprägt durch die Rückresorption eines großen Anteils der zuvor im Glomerulum filtrierten Moleküle. Vor allem Proteine werden über Clathrin-vermittelte (rezeptorvermittelte) Endozytose von den Epithelzellen des proximalen Tubulus aufgenommen. Der „endozytotische Apparat“ des proximalen Tubulus ist demzufolge sehr gut entwi-

ckelt: Zwischen der Basis der langen, schlanken und dicht stehenden Mikrovilli stülpt sich die apikale Plasmamembran in von einem Clathrinmantel bedeckte Invaginationen ein. Im Vergleich zu den im Zusammenhang mit der Clathrin-vermittelten Endozytose in anderen Zelltypen zu beobachtenden typischen fast sphärischen Grübchen („coated pits“) sind die Membraneinstülpungen im proximalen Tubulus ungewöhnlich tief und tubulös (Abb. 1). Die Krümmung der Plasmamembran an dieser Stelle weicht auffällig von dem üblichen Muster bei gleichen Prozessen in anderen Zelltypen ab.

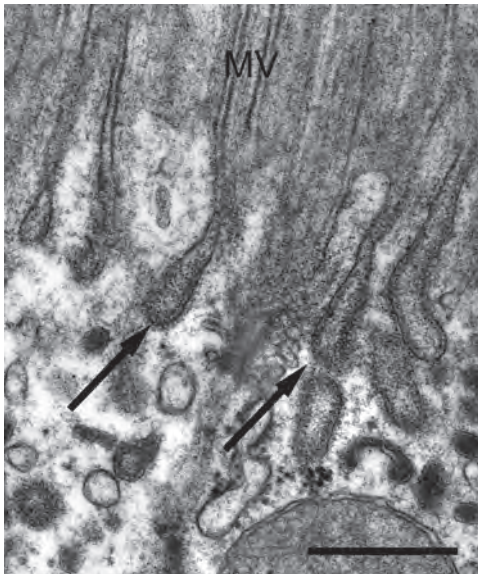


Abb. 1: Transmissionselektronenmikroskopie, Niere, Ratte. Apikaler Bereich einer Zelle eines proximalen Tubulus. Die Pfeile weisen auf einige der tiefen Invaginationen der apikalen Plasmamembran deren basaler Teil mit einem Clathrin-Mantel bedeckt ist. MV: Mikrovilli; Maßstab: 1µm

Aktuell wird Proteinen, die über eine BAR- (Bin, Amphiphysin, Rvs) Domäne verfügen, eine Rolle bei der Stabilisierung oder sogar Initiierung von Membrankrümmungen zugeschrieben. Wichtige Vertreter der Proteine mit BAR-Domäne sind die Amphiphysine, wobei die Amphiphysin 1-Isoform neuronenspezifisch ist, während Amphiphysin 2 (Bin1) in unterschiedlichen Splice-Varianten in den meisten Geweben exprimiert wird. Darüber hinaus ist bekannt, daß viele Amphiphysin-Varianten über Bindungsstellen für Clathrin oder das Clathrin-Adapterprotein AP 2 verfügen und somit an der Clathrin-vermittelten Endozytose beteiligt sind. Obwohl aufgrund dieser besonderen Eigenschaften der Amphiphysine ihre Beteiligung an Endozytose-Vorgängen in der Niere und insbesondere im proximalen Tubulus nahe liegt, ist bisher nichts über die Verteilung und Funktion dieser Proteinfamilie in der Niere bekannt.

Um diese Fragen zu klären, haben wir zunächst mit Hilfe eines gut charakterisierten und kommerziell erhältlichen monoklonalen Antikörpers gegen Bin1 (Clone 99D) das Vorkommen und die Lokalisation dieses Polypeptids in der Niere der Ratte untersucht. Dabei wiesen Immunfluoreszenz-Markierungen von in Epoxidharz eingebetteten Geweben (Abb. 2) die Lokalisation von Bin1 vor allem in apikalen Bereichen der Zellen des proximalen Tubulus nach. Doppelmarkierungs-Studien mit Antikörpern gegen an der Clathrin-vermittelten Endozytose beteiligten Proteinen zeigten jedoch, daß Clathrin, Dynamin,

das Adapterprotein AP2, sowie eine Reihe weiterer akzessorischer Proteine der Clathrin-vermittelten Endozytose zwar in unmittelbarer Nachbarschaft des Markierungssignals mit Clone 99D lokalisiert sind, jedoch keine Ko-Lokalisation mit Bin1 nachzuweisen ist (Abb. 2a, a'). Im Gegensatz dazu zeigte eine Doppelmarkierung mit einem polyclonalen Antikörper gegen Aktin eine starke Überlappung der Signale im apikalen Bereich der Zellen (Abb. 2b, b').

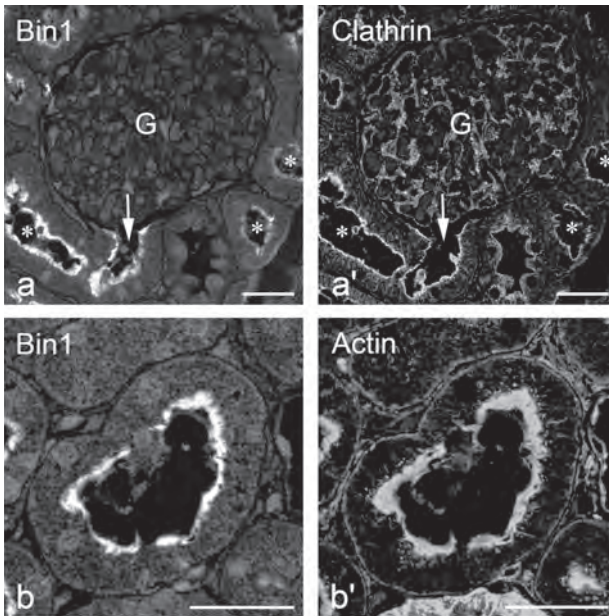


Abb. 2: Confocale Lasermikroskopie von Immunfluoreszenz-Doppelmarkierungen mit monoklonalem Antikörper gegen Bin1 (Clone 99D; a, b) und polyclonalen Antikörpern gegen die leichte Kette des Clathrin (a') und Aktin (b'). a und a' zeigen den Harmpol (Pfeil) eines Glomerulus (G) und einige weitere Anschnitte proximaler Tubuli (Sternchen). Die Markierung mit Clone 99D ist auf einen apikalen Bereich in den Zellen der proximalen Tubuli begrenzt. Clathrin ist insgesamt breiter verteilt (vgl. die Markierungen im Glomerulum). Im proximalen Tubulus ist Clathrin mit ähnlichem Muster, jedoch basal des Signals für Bin1 lokalisiert. b und b' zeigen einen proximalen Tubulus in höherer Vergrößerung. Die apikale Lokalisation von Aktin (b') überlappt stark mit jener von Bin1 (b). Maßstäbe: 25µm

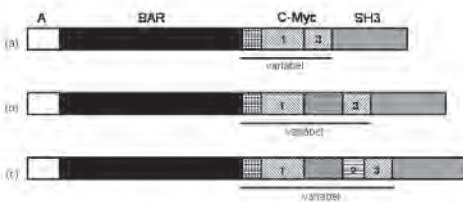


Abb. 3: Domänenstruktur der bisher von uns in der Niere der Ratte identifizierten Varianten des Amphiphysin 2 (Bin1). Alle Splice-Varianten zeigen einen konstanten Aufbau in der N-terminalen amphipathischen -Helix (A), der BAR-Domäne (BAR) sowie in der C-terminalen src-homology 3 Domäne (SH3). Zwischen BAR- und SH3-Domäne befindet sich ein variabler Teil, der eine c-Myc-Bindungsdomäne (c-Myc) in unterschiedlicher Vollständigkeit enthalten kann. Um die Unterschiede in diesem Teil zu verdeutlichen, wurde diese Domäne in drei Teile eingeteilt (1, 2, 3).

Um zu klären, welche Amphiphysin 2 Isoformen in der Niere exprimiert werden, wurde mRNA aus dem Nierencortex von Ratten verschiedener Altersstufen (0,5 Tage, 4,5 Tage und adult) isoliert. Mittels PCR wurde die Amphiphysin 2-spezifische cDNA amplifiziert und anschließend sequenziert. Erste Ergebnisse der Sequenzanalysen ergaben, daß in der Niere der Ratte zumindest drei Splice-Varianten exprimiert werden (Abb. 3). Alle Varianten enthalten die N-terminale amphipathische -Helix, die BAR-Domäne und die C-terminale SH3-Domäne. Unterschiede finden sich jedoch in einem Bereich

zwischen den beiden letztgenannten Domänen (Abb. 3), in dem sich eine c-Myc-Bindungsdomäne befindet (Abb. 3). Keine der bisher identifizierten Varianten enthält die charakteristischen Bindungsstellen für Clathrin.

In der aktuellen Phase dieses laufenden Projektes sollen die Sequenzanalysen der Bin1-Varianten komplettiert werden. Dabei soll eine eventuelle Entwicklungsabhängigkeit der Expression von Amphiphysin 2 geklärt werden. Für die Analyse der funktionellen Bedeutung des Amphiphysin 2 in der Niere planen wir unsere Untersuchungen auf ein etabliertes Zellkulturmodell humaner proximaler Tubulus-Zellen auszudehnen, um den Einfluß der Überexpression einzelner Amphiphysin 2 Varianten auf intrazelluläre Transportprozesse zu analysieren. Biochemische Untersuchungen sollen Aufschluß über mögliche unterschiedliche Bindungspartner der Splice-Varianten geben.

■ Beteiligte Wissenschaftler: A. Bargsten (StrukMed-Programm), P. Dannhauser, S. Groos, E. Unge-
wickell

Weitere Forschungsprojekte

Membrandeformation durch Proteine mit BAR-Domänen

■ Projektleiter: R. Bauerfeind

Analyse der Granulozyten in Familien mit erblich bedingter Störung der Glykosidierung neu synthetisierter Proteine

■ Projektleiter: G. Brandes in Kooperation mit K. Boztug (PhD-Programm Molekulare Medizin), C. Klein (Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Klinische Forschergruppe: Stammzelltransplantation und Immunmodulation - Molekulare Therapieansätze in der Pädiatrie); Drittmittelgeber: DFG, BMBF

Ultrastruktur der virulenten PilY1-Mutante von *Pseudomonas aeruginosa*

■ Projektleiter: G. Brandes in Kooperation mit T. Chang (PhD-Programm Molekulare Medizin), B. Tümmler (Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie der MHH, Klinische Forschergruppe: Molekulare Pathologie der Mukoviszidose); Drittmittelgeber: DFG, EU

Gewebereaktionen von Implantaten aus unterschiedlichen Werkstoffen im Mittelohr von Mäusen

■ Projektleiter: G. Brandes in Kooperation mit J.Vogt, M. Stieve (Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde); Drittmittelgeber: DFG

Ultrastruktur von bioartifiziellen Herzklappen und Gefäßen nach Implantation im Schafsmodell

■ Projektleiter: G. Brandes in Kooperation mit A. Lichtenberg (Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe)

Zytoskelett und Zellverbindungen im Darmepithel während der Apoptose

■ Projektleiter: S. Groos, L. Luciano

Zirkadianrhythmik der Apoptose im Darmepithel

■ Projektleiter: S. Groos, L. Luciano

Assoziation von MHC-Molekülen mit unterschiedlichen Membrandomänen

■ Projektleiter: R. Knorr, R. Lindner

Detergenzresistente Membranen als Modelle für Membrandomänen

■ Projektleiter: R. Lindner

Funktion von Membrandomänen bei der Endozytose von MHC I-Molekülen

■ Projektleiter: A.-K. Linnemann (StrukMed-Programm), R. Lindner

Intrazellulärer Surfactantpool in ErbB4 knockout Mäusen

■ Projektleiter: R. Lindner, A. Schmiedl; Förderung: DFG

Immunhistochemische Untersuchungen zum Nachweis von Nitric Oxide Synthase und Guanylatcyclase in Bürstenzellen

■ Projektleiter: L. Luciano

Funktion der Clathrin leichten Ketten in vivo und in vitro

■ Projektleiter: E. Ungewickell, P. Dannhauser, A. Golla; Förderung: DFG

Dynamik von endozytischen Proteinen in lebenden Zellen

■ Projektleiter: E. Ungewickell; Förderung: DFG

Funktion von Clathrin in der mitotischen Spindel

■ Projektleiter: E. Ungewickell, A. Golla; Förderung: DFG

Originalpublikationen

Bohn G, Allroth A, **Brandes G**, Thiel J, Glocker E, Schäffer AA, Rathinam C, Taub N, Teis D, Zeidler C, Dewey RA, Geffers R, Buer J, Huber LA, Grimbacher B, Klein C (2007) A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor p14. *Nat Med* 13: 38-45.

Eickhoff M, Thalmann J, Hess S, Martin M, Laue T, Kruppa J, **Brandes G**, Klos A (2007) Host cell responses to Chlamydia pneumoniae in gamma interferon-induced persistence overlap those of productive infection and are linked to genes involved in apoptosis, cell cycle, and metabolism. *Infect Immun* 75: 2853-63.

Meyer GKA, Neetz A, **Brandes G**, Tsikas D, Butterfield JH, Just I, Gerhard R (2007) Clostridium difficile toxin A and B directly stimulate human mast cells. *Infect Immun* 75: 3868-3876.

Turck C, **Brandes G** (corresponding author), Krueger I, Behrens P, Mojallal H, Lenarz T, Stieve M (2007) Histological evaluation of novel ossicular chain replacement prostheses: an animal study in rabbits. *Acta Oto-Laryngol* 127: 801-808.

Wunderlich S, Gruh I, Winkler ME, Beier J, Radtke K, Schmiedl A, **Groos S**, Haverich A, Martin U (2007) Type II pneumocyte-restricted green fluorescent protein expression after lentiviral transduction of lung epithelial cells. *Hum Gene Ther* doi:10.1089/hum.2006.0180.

Übersichtsarbeiten

Ungewickell EJ, Hinrichsen L (2007) Endocytosis: clathrin-mediated membrane budding. *Curr Opin Cell Biol* 19:417-425.

Wewetzer K, **Brandes G** (2007) Was sind und

was können olfaktorische Hüllzellen tatsächlich? *Neuroforum* 13: 22-26 .

Abstracts

2007 wurden insgesamt 14 Abstracts publiziert.

Promotionen

M. Düwel (Dr. rer. nat.): Functional properties of the Coated-Vesicle-Associated-Kinase of 104 kDa (CVAK104) in clathrin-mediated vesicular trafficking: while kinase may be its name, phosphorylation may not be its game.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

E. Ungewickell: Fachgutachter für Sonderforschungsbereiche und HFBG-Verfahren.

Institut für Molekular- und Zellphysiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Bernhard Brenner

Tel.: 0511 / 532-6396 • E-Mail: brenner.bernhard@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/molzell.html

Forschungsprofil

Ziel unserer Forschungsprojekte ist die Aufklärung der grundlegenden Funktionsprinzipien verschiedener Motorproteine sowie die Charakterisierung krankheitsrelevanter Funktionsstörungen. Motorproteine sind Moleküle, die bei der Wechselwirkung mit Zytoskelettstrukturen unter Verbrauch von ATP Kräfte und Bewegungen erzeugen.

Die Motorproteinfamilien der Myosine, Kinesine und Dyneine sind für nahezu alle Formen von Transport und Bewegung in biologischen Systemen verantwortlich. Dazu agieren Motorproteine entweder als individuelle Moleküle, wie z.B. bei intrazellulären Transportprozessen, oder sie sind in komplexen Strukturen wie Myofibrillen oder Flagellen organisiert. Inzwischen sind zahlreiche Erkrankungen bekannt, die auf Veränderungen in Motorproteinen zurückzuführen sind. Familiäre Hypertrophische Kardiomyopathie, Tumorentstehung, degenerative Erkrankungen der Motoneurone oder die Alzheimer-Demenz sind Beispiele für Auswirkungen von Mutationen in Motorproteinen.

Durch unsere Forschungsprojekte wollen wir einerseits zur Aufklärung der molekularen Mechanismen beitragen, durch die Motorproteine bei der Wechselwirkung mit ihren Zytoskelettschienen gerichtete motile Kräfte erzeugen. Zum anderen wollen wir aufklären, wie z.B. Mutationen in der Motordomäne des kardialen Myosins über Veränderungen der Myosinfunktion zum Krankheitsbild der familiären hypertrophischen Kardiomyopathie führen können. Die primären funktionellen Auswirkungen solcher Mutationen geben einerseits Hinweise auf die funktionelle Bedeutung einzelner Strukturelemente der Myosinkopfdomäne. Durch gezielte Veränderung dieser Strukturelemente und Expression der Konstrukte in geeigneten nicht-muskulären Systemen, z.B. *E. coli*, *Dictyostelium discoideum* oder Insektenzellen, kann die funktionelle Relevanz der einzelnen Strukturelemente systematisch aufgeklärt werden. Andererseits können aus den primären funktionellen Auswirkungen angeborener Mutationen Ansatzpunkte für korrigierende pharmakologische Beeinflussung der primären Funktionsstörungen und des resultierenden Krankheitsbildes identifiziert werden.

Die genannten Ziele erfordern ein breites Spektrum experimenteller Ansätze, angefangen bei vereinfachten zellulären Systemen wie Muskelfasern oder isolierte Herzmuskelzellen, deren Membranen durch Behandlung mit Detergenzien entfernt wurden, um direkten Zugang zu den kontraktilen Proteinen zu erreichen. Daneben kommen Untersuchungen an *in vitro* Assays zum Einsatz, die aus isolierten Proteinen rekonstituiert werden. Damit können auch nichtmuskuläre Myosine, Kinesine und Dyneine sowie in diese Proteine gezielt eingeführte Veränderungen nach Expression und Aufreinigung funktionell charakterisiert werden. Darüber hinaus können in solchen *in vitro* Assays auch am individuellen Einzelmolekül Kräfte und Schrittdistanzen gemessen und über Fluoreszenzsignale mit der Bindung bzw. Abdissoziation einzelner Substrat- und Produkt-Moleküle korreliert werden. Ein

Schwerpunkt der Abteilung ist deshalb die Entwicklung neuer methodischer Ansätze zur funktionellen Charakterisierung von Motorproteinen auf Einzelmolekülebene.

Optical trap approach to study motor mechanics

An optical trap is generated by focussing a laser beam with an objective lens of high numerical aperture. In a simplified explanation an object exposed to an optical trap will experience two forces, a gradient force and the scattering force. While the scattering force pushes the object in the direction of beam propagation, the gradient force pushes the object towards the center of highest light intensity. Spherical objects such as beads will come to a stable position just below the focus of the beam.

The development of optical trap technology has made it possible to investigate the action of motor proteins at the single molecule level. Molecular motors are involved in a wide range of processes for muscle contraction to organelle transport and cell division. Two assays have been developed: a single bead assay and a two bead dumbbell approach. In a single bead approach (Fig.1a) the motor is attached to a bead which is held in a weak optical trap and then presented over a filament which had been attached to the surface. The action of the motor is then observed by monitoring the position of the trapped bead. Due to the large size difference between motor and trapped bead one only observes an effect of the motor after it has overcome the compliance of the weak trap (x in Fig. 1a). Therefore, the initial phase of the motor-filament interaction (such as the working stroke of a single motor domain) will not be detected. Because of this limitation only processive molecular motors can be studied via this approach (Fig. 1b).

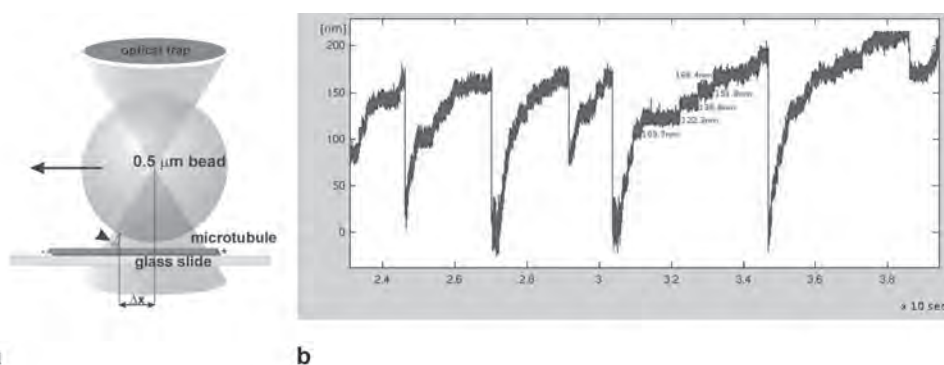


Fig. 1: Processive movement of cytoplasmic dynein. (a) Cartoon of a single bead optical trap illustrates the proportional relationship between motor enzyme (arrow head) and size of trapped bead. The movement of the motor along the microtubule will be detected by monitoring the position of the trapped bead. (b) Processive movement of cytoplasmic dynein along a microtubule illustrating steps between 12 and 16 nm.

In the 'dumbbell' arrangement (Fig. 2a) a filament is attached laterally to two derivatised latex beads, which are held in a weak optical trap. The filament is stretched taut, and then presented over an immobilised motor protein. When a motor protein interacts, it not only displaces the dumbbell by the power stroke, it also causes a substantial reduction in the variance of the bead movement (Fig. 2b). Using this approach we have been able to achieve a sub-nanometer spatial resolution in defining

the motor protein – filament interaction. As illustrated in Fig. 2c for the interaction of a myosin head with an actin filament discrete binding sites can be observed when the bead-actin-bead dumbbell is moved slowly past an immobilized myosin. The binding sites are 5.5nm apart which corresponds to the subunit repeats within the filament. Several binding sites are grouped into clusters which correspond to target zones reflecting the helical structure of the filament.

The change in the variance of the bead movement upon binding of a motor to the dumbbell (Fig. 2b) can be used to extract the motor stiffness during its power stroke. Knowing the stiffness of a motor, when bound to its filament system is a key parameter for understanding the motor mechanical properties. For example, in an isometric muscle fibre the myosin crossbridge performs work by tensioning an elastic element and the work done is governed by the stiffness of this element. To determine the motor stiffness in a single molecule experiment one has to be able to characterize all the elements involved (Fig. 2d) from trap stiffnesses and filament-bead link stiffnesses to myosin-surface and myosin-actin link stiffness. The filament-bead stiffnesses are of particular importance when looking at the reduction of variance of bead movement caused by the binding of the motor

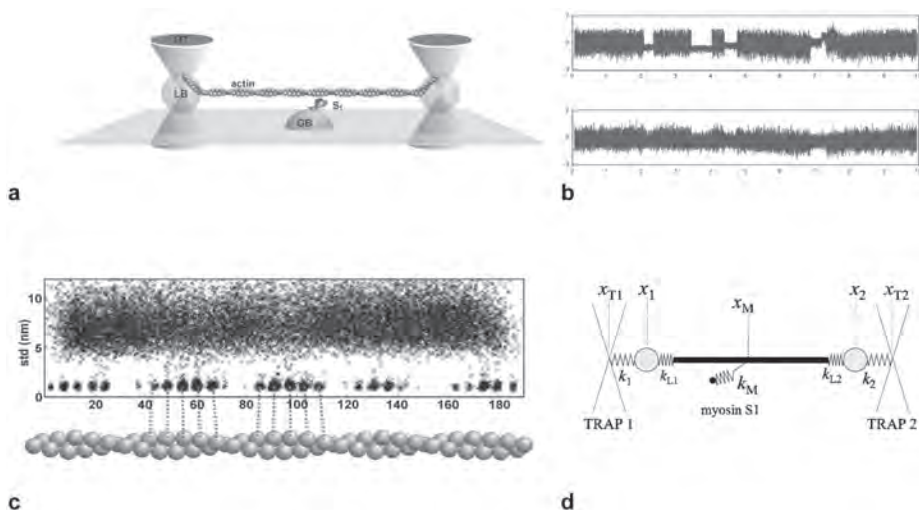


Fig. 2: (a) Schematic dumbbell setup. (b) 10 secs of position records of left (top trace) and right bead (bottom trace) of the dumbbell while interacting with a myosin head. (c) A plot of the standard deviation versus the mean position of 5 msec time slices of the data record in which the dumbbell passed 5 target zones during 100 secs of data collection. (d) The “dumbbell model” of optical trap experiments with Hookean elastic elements: trap stiffnesses k_1 and k_2 , actin-bead link stiffnesses k_{L1} and k_{L2} and myosin head stiffness k_M . Labels indicate trap positions x_{T1} and x_{T2} , bead positions x_1 and x_2 . The myosin head binds to the actin filament at x_M .

head as illustrated in Figure 2b. Different link chemistry had been used to bind the actin filament to the bead surface. In one case (top trace Fig. 2b) the plus-end of an actin filament had been bound to the surface, while the second bead had been attached to the other end of the filament laterally (bottom trace Fig. 2b).

We have used two approaches to determine the myosin stiffness. In one approach we extracted

the motor stiffness from the variance and co-variance of the movements of the trapped bead when a motor is attached and detached from the dumbbell. In a second approach we extracted the motor stiffness from the combined stiffness of the dumbbell (Fig. 2d) by measuring the stiffness of both traps and the stiffnesses for both filament-bead links. In both approaches we determined the myosin motor stiffness to be ~ 2 pN/nm matching closely measurement from whole muscle fibres. Employing the dumbbell approach we will continue exploring actin-based motors as well as microtubule-based motors. We expect a new insight into the action of single motor domains as well as the coordination between motor domains during a processive movement.

■ Projektleiter: Steffen W; Kooperationspartner: Lewalle A, Sleep J, King's College London, UK. Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

(I) Familiäre Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)

Charakterisierung der funktionellen Auswirkungen von HCM-assoziierten Mutationen in der Myosin-Kopfdomäne. Biomechanische Untersuchungen an Muskelfasern aus M. soleus-Biopsien von HCM-Patienten

■ Projektleiter: Kraft T; Mitarbeiter: Matinmehr F, Piep B, Kirschner S, Seebohm B, Vujevic D. Kooperationen: Navarro-Lopez F, Hospital Clinic, Barcelona, Spanien; AG Öczelik, C, Charité, Berlin; McKenna W, The Heart Hospital, University College London, UK; Förderung: DFG, EU

Funktionelle Auswirkung von HCM-assoziierten Myosinmutationen charakterisiert an einzelnen, permeabilisierten Kardiomyozyten aus explantiertem Myokard transplantiertter HCM-Patienten

■ Projektleiter: Kraft T; Mitarbeiter: Piep B, Beier T, Lingk A. Kooperationen: Navarro-Lopez F, Hospital Clinic, Barcelona, E; Stienen G, Freie Universität Amsterdam, NL; Förderung: Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung, EU

Quantifizierung des Anteils an mutierter kardialer Myosin-Isoform auf mRNA und Protein-Ebene in mykardialem Gewebe und Soleusbiopsien von HCM-Patienten

■ Projektleiter: Kraft T; Mitarbeiter: Tripathi S, Becker E. Kooperation mit Pich A, Toxikologie, MHH. Förderung: DFG

Funktionelle Auswirkungen von HCM-assoziierten Mutationen in Troponin I

■ Projektleiter: Brenner B; Mitarbeiter: Kraft T, Khoroshev M. Kooperation: Chalovich JM, East Caroline University, NC, USA

(II) Molekulare Mechanismen zur Erzeugung von Kräften und Bewegungen im quergestreiften Muskel

Auswirkung der Anreicherung von Phosphat auf Kraftentwicklung und Querbrückenkinetik einzelner, permeabilisierten Kardiomyozyten der Ratte

■ Projektleiter: Kraft T; Mitarbeiter: Schmell, S, Piep B, Beier T, Lingk A.; Förderung: Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung, EU

Untersuchungen zur Kontraktilität einzelner, intakter Kardiomyozyten aus Primärkultur bzw. nach Differenzierung aus ES-Zellen

■ Projektleiter: Kraft T; Mitarbeiter: Schmell, S, Piep B, Beier T, Lingk A. Kooperationen: Niederbichler A, Klinik f. Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, MHH; Martin U, LEBAO, MHH; Förderung: Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung, EU

Strukturumlagerungen in der Myosinkopfdomäne bei aktiver Kraftentwicklung und Verkürzung. Zeitaufgelöste 2D-Röntgenstrukturanalyse an isolierten Muskelfasern mittels Synchrotronstrahlung

■ Projektleiter: Kraft T; Mitarbeiter: Brenner B, Radocaj A; Förderung: DFG

Funktionelle und strukturanalytische Charakterisierung bisher nicht identifizierter Zwischenzustände der Myosin-ATPase des quergestreiften Muskels mittels BTS, einem Hemmstoff der aktiven Kraftentwicklung

■ Projektleiter: Kraft T, Brenner, B; Mitarbeiter: Radocaj A, Lingk A, Piep B; Kooperation: Manstein D, Abt. Biophysikalische Chemie, MHH. Förderung: DFG ; HASYLAB, Deutsches Elektronensynchrotron, Hamburg

Wirkungsmechanismen kleinmolekularer Hemmstoffe auf aktive Kräfte und Querbrückenkinetik

■ Projektleiter: Brenner B; Kooperation: Manstein D, Institut für Biophysikalische Chemie, MHH

**(III) Funktionelle Charakterisierung von Motorproteinen auf Einzelmolekülebene
Charakterisierung der Hydrolyse von ATP am individuellen Myosin-Molekül mittels Evanescent Field (TIRF) Mikroskopie**

■ Projektleiter: Brenner B; Mitarbeiter: Amrute M; Kooperation: Kojima H, Oiwa K, KARC, Kobe, Japan; Mandelkow E, MPI-ASMB, Hamburg. Förderung: DFG-Forscherguppe ‚Molecular Mechanisms of Cell Motility‘

Charakterisierung prozessiver Myosine mittels TIRF-Mikroskopie, Laserfalle und Photonic Force Mikroskopie

■ Projektleiter: Brenner B. Mitarbeiter: Schweda A, Amrute M, Uta P. Kooperation: Manstein D, Tsiavalariis G, Abt. Biophysikalische Chemie, MHH; Förderung: DFG-Forscherguppe ‚Molecular Mechanisms of Cell Motility‘

Alternative mechanochemische Reaktionszyklen prozessiver Kinesine

■ Projektleiter: Scholz T, Mitarbeiter: Hinrichs M, Uta P; Kooperationen: Johnson K, Univ. Texas, Austin, Texas, USA, Manstein D, Abt. Biophysikalische Chemie, MHH, Mandelkow E, MPI-ASMB, Hamburg,; Förderung: DFG-Forschergruppe ‚Molecular Mechanisms of Cell Motility‘

Effekte verschiedener Isoformen des Tau-Proteins auf die Motilität einzelner Kinesinmoleküle

■ Projektleiter: Scholz T. Mitarbeiter: Uta P.; Kooperationen: Sadananda A, Tata Institute of Fundamental Research, Mumbai, Indien; Mandelkow EM, Mandelkow E, MPI-ASMB, Hamburg; Förderung: DFG-Forschergruppe ‚Molecular Mechanisms of Cell Motility‘

Mechanische Charakterisierung einzelner Myosin- und Kinesinmoleküle mit dem Photonischen Kraftmikroskop

■ Projektleiter: Scholz T. Mitarbeiter: Brenner B. Kooperationen: Hörber H, University of Bristol, UK, Mandelkow E, MPI-ASMB, Hamburg

Charakterisierung der Motormechanik einzelner Dyneinmoleküle mit Hilfe der optischen Falle

■ Projektleiter: Walter Steffen; Mitarbeiter: Wilhelm Walter; Stephan Lewark, Kooperationspartner: Michael Koonce, Wadsworth Center, Albany, NY, USA; Förderung: DFG

3-D Rekonstruktion von Dynactin einem essentiellen Regulatorkomplex des cytoplasmatischen Dyneins

■ Projektleiter: Walter Steffen; Kooperationspartner: Carsten Peters, Birkbeck College, London, UK; Julie Hodgkinson, Sir William Dunn School of Pathology, University of Oxford, UK

Originalpublikationen

Amrute-Nayak M, Antognozzi M, Scholz T, Kojima H, Brenner B. Inorganic phosphate binds to the empty nucleotide binding pocket of conventional myosin II. *J Biol Chem.* 2007; Epub ahead of print.

Becker E, Navarro-López F, Francino A, Brenner B, Kraft T. Quantification of mutant versus wild-type myosin in human muscle biopsies using nano-LC/ESI-MS. *Anal Chem.* 2007; 79:9531-9538.

Dehmelt L, Nalbant P, **Steffen W**, Halpain S. A microtubule-based, dynein-dependent force induces local cell protrusions: Implications for neurite initiation. *Brain Cell Biol.* 2007; Epub, Mar 13.

Lewalle A, **Steffen W**, Stephenson O, Ouyang Z, Sleep J. Single Molecule Measurement of the Stiffness of the Rigor Myosin Head. *Biophys J.* 2007; Epub ahead of print.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 7 Abstracts publiziert.

Promotionen

Carsten Peters (Dr.rer.nat.): Three-dimensional reconstruction of the dynactin complex and its implication for the dynein/dynactin mediated transport.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Prof. Dr. med. B. Brenner: Koordinator des DFG-Schwerpunktes „Molekulare Motoren“ (SPP 1068), Gutachter für DFG, Medical Research Council UK, diverse Zeitschriften.

Prof. Dr. rer. nat. Kraft T: Gutachterin für DFG und diverse Zeitschriften.

PD Dr. rer. nat. Steffen W: Gutachter für diverse Zeitschriften.

Institut für Neurophysiologie

■ **Direktor: Prof. Dr. Christoph Fahlke**

Tel.: 05 11 / 532-2777 • E-Mail: fahlke.christoph@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/
neurophysiologie.html

Forschungsprofil

Unser wissenschaftliches Hauptinteresse gilt der molekularen und zellulären Physiologie erregbarer Zellen. Dabei stehen zwei Teilaspekte im Vordergrund: die Funktion von Ionenkanälen und Ionentransportern auf molekularer Ebene und die Rolle dieser Membranproteine in normalen und pathologisch veränderten Zellen. Alle von uns bearbeiteten Membranproteine spielen eine Rolle in der Entstehung bestimmter Krankheitsbilder, was ihre Bedeutung für die normale Organphysiologie unterstreicht.

Wir untersuchen die Aufgaben, die diese Transportproteine auf der Organebene erfüllen, zelluläre Prozesse, die dem Einbau dieser Proteine in bestimmten Membranabschnitten zu Grunde liegen und die molekularen Mechanismen, mit denen sie Ionen durch Membranen transportieren. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Pathophysiologie von Erkrankungen, die durch Störungen des Membrantransportes verursacht werden, wie beispielsweise erbliche Formen der Epilepsie und der Schwerhörigkeit, Myotonie und bestimmte Nierenfunktionsstörungen.

Forschungsprojekte

Struktur und Funktion akzessorischer β -Untereinheiten spannungsabhängiger Calciumkanäle

Spannungsabhängige Calciumkanäle spielen eine wichtige Rolle in der Regulation der Muskelkontraktion, der Freisetzung von Hormonen und Neurotransmittern und der Genexpression. Calciumkanäle sind Multiprotein-Komplexe, die aus einer porenbildenden α -Untereinheit und verschiedenen akzessorischen Untereinheiten bestehen. Obwohl die Pore und alle Strukturelemente, die für die spannungsabhängige Öffnung und Schließung des Kanals notwendig sind, Teil der α -Untereinheit sind, ist das Vorhandensein einer bestimmten akzessorischen Untereinheit, der β Untereinheit, notwendig für die Funktion dieser Kanäle. Die Bedeutung der β -Untereinheit wird auch dadurch hervorgehoben, dass Antikörper gegen dieses Protein eine Rolle in der Pathophysiologie des Lambert-Eaton Syndroms spielen. Die Kenntnis der molekularen Mechanismen, mit denen β Untereinheiten Calciumkanäle regulieren, ist damit von großer Bedeutung für das Verständnis einer Reihe physiologischer und pathophysiologischer Prozesse.

Die β Untereinheit ist ein zytoplasmatisches Protein, das zu der Klasse der MAGUK (membrane-associated guanylate kinase class of scaffolding) Proteine gehört. Strukturuntersuchungen haben gezeigt, dass β Untereinheiten aus zwei Strukturdomänen, einer Guanylatkinase-Domäne und einer

SH3 (Src3 homology) Domäne, bestehen (Abb. 1A). Wir haben eine Kombination aus biochemischen und elektrophysiologischen Verfahren benutzt, um die spezifischen Funktionen der beiden Strukturdomänen zu definieren. Die β -Untereinheit, sowie ihre beiden Domänen wurden in Bakterien exprimiert, aufgereinigt und dann in *Xenopus* Oozyten injiziert, die die porenbildende α -Untereinheit verschiedener Calciumkanäle nach Injektion der entsprechenden RNA bereits exprimierten (Abb. 1B).

Die GK-Domäne scheint für die meisten Funktionen der β -Untereinheit verantwortlich zu sein. Sie ist die Domäne, die an die α -Untereinheit bindet. Ihre Bindung führt zu einer Veränderung der Spannungsabhängigkeit des Calciumkanals, und dies führt dazu, dass sich in Anwesenheit der GK-Domäne Calciumkanäle bereits in physiologischen Spannungsbereichen öffnen. Ohne β Untereinheit werden diese Kanäle erst bei sehr positiven Potentialen aktiviert und sind daher bei physiologischen Membranspannungen meist geschlossen.

Die Injektion der SH3 Domäne dagegen führte nur zu einer zeitabhängigen Reduktion eines kapazitiven Stromsignals, des sogenannten „gating currents“, das spannungsabhängige Konformationsänderungen der α -Untereinheit wiedergibt und proportional der Anzahl dieser Untereinheiten ist (Abb. 1B). Eine Kombination verschiedener Experimente konnte zeigen, dass die SH3 Domäne Membranendozytose stimuliert und so die Anzahl von α -Untereinheiten in der oberflächlichen Membran reduziert.

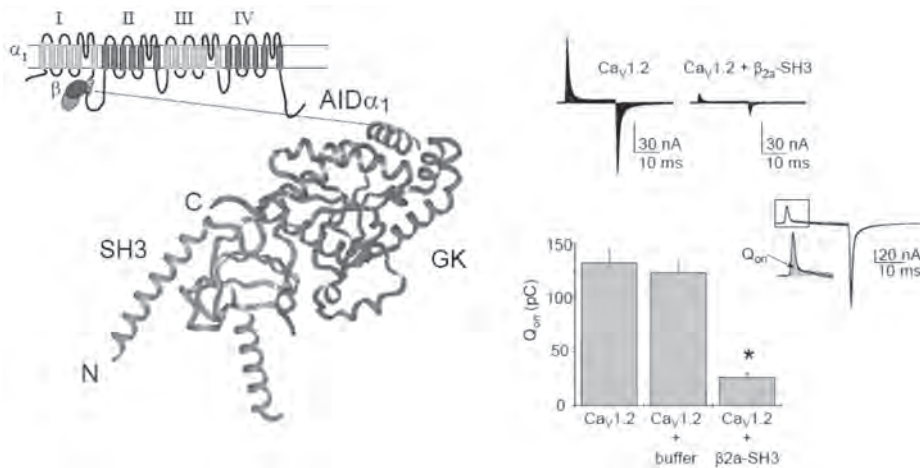


Abb. 1: Aufbau der akessorischen β -Untereinheit und Funktion der SH3 Domäne. (A) β -Untereinheiten bestehen aus zwei Strukturdomänen, von denen eine, die GK-Domäne, an die AID-Seite der β -Untereinheit spannungsabhängiger Calciumkanäle bindet. (B) Injektion gereinigter SH3-Domänen führt zu einer Reduktion der Anzahl von β -Untereinheiten in der Plasmamembran, was als Verringerung eines kapazitiven Stromsignals messbar ist. Q_{on} ist die Ladung, die bei einem festen Spannungssprung über die Membran verschoben wird. (aus: Gonzalez-Gutierrez et al. (2007). J Biol Chem 282:2156-2162)

Die Wirkung der SH3-Domäne hängt kritisch von der Existenz eines weiteren Proteins, Dynamin, ab. Dynamin ist eine GTP-ase, die endozytische Vesikel aus der Plasmamembran ausschneidet. Es ist zu vermuten, dass die SH3-Domäne über eine prolinreiche Domäne mit diesem Protein interagiert. Überraschenderweise ist die Wirkung der SH3-Domäne auf die α -Untereinheit auch nicht spezifisch, sondern hat eine allgemeine Wirkung auf die Membranendozytose. Die Injektion von SH3-Domänen

der β Untereinheit spannungsabhängiger Calciumkanäle führt zur Endozytose jedes bislang getesteten Proteins. Die SH3-Domäne der akzessorischen β -Untereinheit assoziiert nicht selber mit der α -Untereinheit. Die Interaktion der β -Untereinheit mit ihrer α -Untereinheit wird dadurch alleine durch die GK-Domäne vermittelt.

Die vollständige β -Untereinheit vermittelt ebenfalls die Endozytose verschiedener Membranproteine. Sie verliert jedoch diese Fähigkeit, wenn sie an die Calciumkanal α -Untereinheit gebunden ist (Abb. 2). Verändert man durch gerichtete Mutagenese den Bindungsplatz für die β -Untereinheit in der α -Untereinheit, stimuliert die β -Untereinheit in Anwesenheit dieser α -Untereinheit die Endozytose.

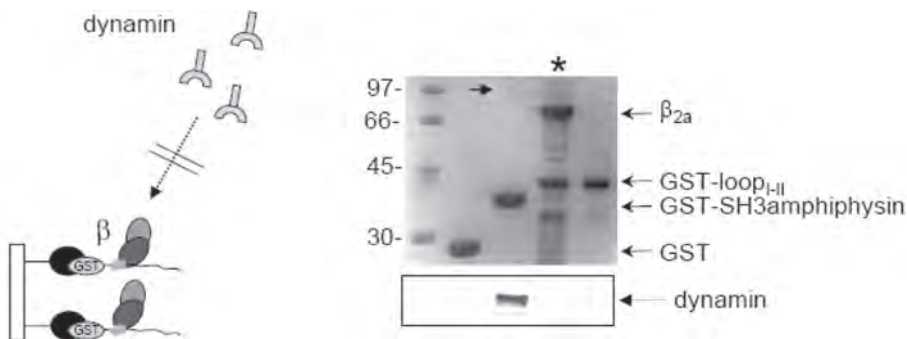


Abb. 2: Co-Immunopräzipitationsexperimente mit gereinigten β -Untereinheiten, Abschnitten der α -Untereinheit und Dynamin. Die SH3-Domäne der β -Untereinheit bindet direkt an Dynamin. Diese Bindung ist unmöglich, wenn die β -Untereinheit mit der AID-Bindungsseite der α -Untereinheit assoziiert ist. (aus: Gonzalez-Gutierrez et al. (2007). J Biol Chem 282:2156-2162)

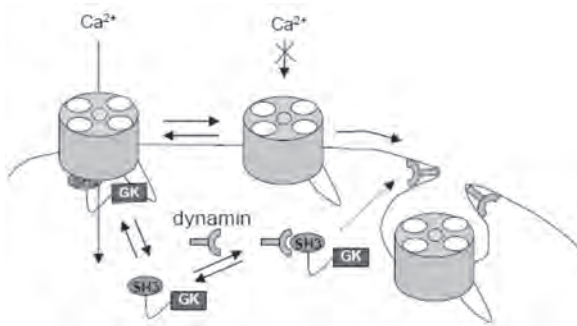


Abb. 3: Rolle der β -Untereinheit in der Endozytose. Nicht-gebundene β -Untereinheiten assoziieren mit Dynamin und stimulieren die Endozytose. (aus: Gonzalez-Gutierrez et al. (2007). J Biol Chem 282:2156-2162)

Unsere Ergebnisse zeigen eine neue Rolle der β -Untereinheit von spannungsabhängigen Calciumkanälen (Abb. 3). Sie führt, wenn sie nicht an die α -Untereinheit gebunden ist, zu einer gesteigerten Endozytose. Ein Überschuss an β -Untereinheiten in bestimmten Membranabschnitten reduziert damit die Anzahl aktiver Proteine in der oberflächlichen Membran. So kann nicht nur die Aktivität spannungsabhängiger Calciumkanäle, sondern auch die Dichte anderer Transportproteine durch die akzessorische β -Untereinheit reguliert werden.

■ Projektleiter: Patricia Hidalgo, Mitarbeiter: Erick Miranda Laferte, Giovanni Gonzales Gutierrez, Silke Schmidt; Förderung durch die DFG-Forschergruppe FOR450.

Weitere Forschungsprojekte

Funktion neuronaler Glutamat-Transporter. Projektverantwortlicher: Christoph Fahlke

■ Projektleiter: Peter Kovermann, Delany Torres-Salazar; Förderung: DFG Forschergruppe FOR 450.

Molekulare Mechanismen von Cl⁻ Anionenkanälen und -Transportern

■ Projektleiter: Christoph Fahlke; Mitarbeiter: Alexi Alekov, Audrey Janssen, Martin Fischer, Ute Scholl; Förderung: DFG Forschergruppe FOR 450.

Struktur und Funktion eines prokaryotischen Glutamatttransporters

■ Projektleiter: Christoph Fahlke und Patricia Hidalgo; Mitarbeiter: David Ewers, Ivanna Shcherbyna; Förderung: DFG Forschergruppe FOR 450.

Funktion eines membranständigen Motorproteins, Prestin

■ Projektleiter: Christoph Fahlke; Mitarbeiter: Michael Schänzler.

Originalpublikationen

Torres-Salazar D, Fahlke Ch. Neuronal glutamate transporters vary in substrate transport rate but not in unitary anion channel conductance. *J Biol Chem* 2007, 282, 34719-34726.

Torres-Salazar D, Fahlke Ch. Parawixin1: a spider toxin opening new avenues for glutamate transporter pharmacology. *Mol Pharmacol* 2007, 72, 1100-1102.

Kovermann P, Meyer S, Hörtensteiner S, Picco C, Scholz-Starke J, Ravera S, Lee Y, Martinoia E. The Arabidopsis vacuolar malate channel is a member of the ALMT family. *Plant J* 2007, 52(6):1169-1180.

Detto-Dassen S*, Schänzler M* (* equally contributing first authors), Lauks H, Martin I, Meyer zu Berstenhorst S, Nothmann D, Torres-Salazar D, Hidalgo P, Schmalzing G, Fahlke Ch. Conserved dimeric subunit stoichiometry of SLC26 multifunctional anion exchangers. *J Biol Chem* 2007 Dec 11 [Epub ahead of print].

Übersichtsarbeiten

Hidalgo P, Neely A. Multiplicity of protein interactions and functions of the voltage-gated calcium channel beta-subunit. *Cell Calcium* 2007, 42, 389 - 396.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 12 Abstracts publiziert.

Promotionen

Nico Melzer (Dr.med.): Der Anionenkanal des neuronalen Glutamatttransporters EAAT4, Medizinische Hochschule Hannover.

Jennie Garcia Olivares (Dr.med.): Estructura Y Funcion del Dominio C-Terminal de la Isoforma 2 del Canal de Cloruro Humano. Universidad de Chile, Förderung durch ein Beca Integrada Projekt der DAAD.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Christoph Fahlke: Sprecher der DFG Forschergruppe FOR 450, Gutachter für DFG und diverse Zeitschriften.

Institut für Vegetative Physiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Gerolf Gros

Tel.: 0511 / 532-2735 • E-Mail: gros.gerolf@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/vegetat_physiologie.html

Forschungsprofil

Der Forschungsschwerpunkt der Abteilung liegt auf den Gebieten Muskelphysiologie und CO₂-Transport. 1.) Auf dem Gebiet der Muskelphysiologie werden die Mechanismen der Muskelplastizität untersucht, d.h. der Anpassung des Skelettmuskels an verschiedene Belastungsformen. Solche Anpassungen sind zum einen Muskelhypertrophie, und zum anderen die Umwandlung des Muskelfasertyps in Anpassung an verschiedene Belastungen und Belastungsformen. Hierbei stehen das Verhalten des Muskelstoffwechsels und der Myosine sowie die intrazellulären Signalwege, die deren Änderungen vermitteln, im Zentrum des Interesses. Die elektromechanische Kopplung des Skelettmuskels wird von der Juniorprofessur Papadopoulos bearbeitet, die der Abteilung zugeordnet ist und Untersuchungen zur Struktur und Funktion des skelettmuskulären Dihydropyridinrezeptors anstellt. 2.) Der CO₂-Transport im Skelettmuskel wird anhand der im Skelettmuskel identifizierten Carboanhydrase-Isoenzyme untersucht: hier sind zwei membrangebundene Isoformen von besonderem Interesse, die Carboanhydrasen IV, IX und XIV, die z.T. an der elektromechanischen Kopplung und am muskulären Milchsäure-Membrantransport beteiligt sind. Ein weiteres Projekt zum CO₂-Transport stellt die Frage nach den Mechanismen, die manche biologischen Membranen extrem gut permeabel für CO₂ und andere Gase machen (wie z.B. die Erythrocytenmembran), andere Membranen dagegen sehr schlecht permeabel (wie z.B. die apikalen Epithelmembranen in Colon, Magen und teilen der renalen Tubuluszellen). Im Fall der Erythrocytenmembran haben wir gezeigt, daß zwei Membranproteine, das Aquaporin-1 und das Rhesus-assoziierte Glykoprotein „CO₂-Kanäle“ darstellen, die an dieser Membran für nahezu den gesamten Transport von gasförmigem CO₂ verantwortlich sind und damit eine optimale Anpassung des Erythrocyten an seine Funktion beim Gasaustausch vermitteln. Dass Gase nicht hauptsächlich durch die Lipidphase der Membran sondern durch Proteinkanäle permeieren, revidiert ein seit langem bestehendes Paradigma des Membrantransports.

Forschungsprojekte

Transportwege von molekularem CO₂ in der Erythrozytenmembran

In der Biologie war es bisher etablierte Vorstellung, dass niedermolekulare Gase wie z.B. O₂, CO₂, NH₃ Zellmembranen problemlos über die Lipidphase durchdringen können und daher alle Zellmembranen sehr große Permeabilitäten für diese Gase besitzen. In den letzten Jahren wurde aber in mehreren Untersuchungen gezeigt, dass in manchen Fällen Zellmembranen existieren, die eine sehr geringe Permeabilität gegenüber CO₂ oder NH₃ aufweisen, wie z.B. die apikalen Membranen vom Colonepithel

des Meerschweinchens oder die apikale Membran einiger Tubuluszellen der Niere. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Gaspermeabilität von Zellmembranen extrem unterschiedlich sein können. Die Ursache dieser großen Permeabilitätsunterschiede waren bisher ungeklärt, es könnten Unterschiede in der Lipid- oder Proteinzusammensetzung der Zellmembranen dafür verantwortlich sein.

Wir haben die Transportwege von molekularem CO₂ in der Erythrozytenmembran untersucht und konnten nachweisen, dass zwei Gaskanäle, Aquaporin-1, AQP-1, und das Rhesusprotein, für die sehr hohe CO₂- Permeabilität der Erythrozytenmembran verantwortlich sind, wogegen der Lipidananteil dieser Membran nur einen minimalen Beitrag zur Gaspermeabilität leistet.

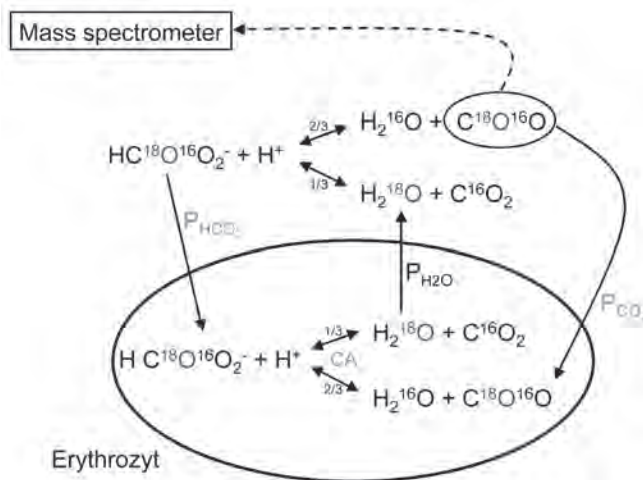


Abb. 1: Schematische Darstellung der Transport- und Reaktionsschritte bei der massenspektrometrischen Messung der CO₂-Permeabilität von Erythrocyten in Suspension.

Matische Methode und Ergebnisse.- Wir haben eine massenspektrometrische Methode entwickelt, mit der man die CO₂ -Permeabilität und die Bikarbonat - Permeabilität einer Zellmembran gleichzeitig bestimmen kann. Diese Methode basiert darauf, dass 18O-markiertes Bikarbonat in wässriger Lösung zu 18O-markiertem CO₂ bzw. zu 18O-markiertem Wasser reagieren kann. Aufgrund des im Vergleich zum CO₂-HCO₃--Pool sehr großen Wasserpools ist der Rücktransfer von 18O aus markiertem Wasser zum Bikarbonat sehr selten und damit nimmt der Markierungsgrad von Bikarbonat und CO₂ kontinuierlich ab. Nach Zugabe von Zellen, die Carboanhydrase enthalten, wird der gesamte beschriebene Vorgang intrazellulär stark beschleunigt und damit auch die Abnahme an markiertem CO₂. Der zeitliche Verlauf der extrazellulären C18O16O-Konzentration wird durch die intrazelluläre Carboanhydrase-Aktivität (CA), sowie die Bikarbonat-Permeabilität, PHCO₃-, und die CO₂- Permeabilität, PCO₂, der Zellmembran bestimmt. Er wird mit einem Massenspektrometer registriert werden (s. Abb.1). Aus dieser Messkurve werden dann mittels einer Fitprozedur die beiden genannten Permeabilitäten errechnet. Die CA-Aktivität wird unabhängig aus Zell-Lysaten ermittelt.

Tab. 1 zeigt die HCO₃--Permeabilitäten und CO₂-Permeabilitäten von normalen Erythrozyten und AQP1- defizienten Erythrozyten (Colton Null Blut). Außerdem sind die Wirkungen von pCMBS (einem Hemmstoff der die AQP-1 Wasserpermeabilität) und DIDS (einem Hemmstoff des AE1-Bikarbonat-Chlorid-Austauschers) angegeben. Die CO₂-Permeabilität von Colton Null Blut ist im

Vergleich zum Normalwert von 0,15 cm/s stark verringert auf einen Wert von $P_{CO_2} = 0,065$ cm/s. Der Hemmstoff pCMBS verursacht eine der Defizienz von AQP-1 ähnliche Reduktion der CO_2 -Permeabilität von normalen Blut auf 0,074 cm/s, während pCMBS erwartungsgemäß bei Colton Null Blut keine Wirkung auf PCO_2 mehr hat. Beide Befunde zeigen, dass der Wasserkanal AQP-1 zusätzlich ein CO_2 -Kanal ist. DIDS als AE1-Hemmstoff reduzierte wie erwartet die Bikarbonat-Permeabilität (Tab. 1, dritte Zeile), gleichzeitig wurde aber auch der PCO_2 besonders stark auf 0,05 cm/s reduziert.

	$P_{HCO_3^-}$ (10^{-3} cm/s)	P_{CO_2} (cm/s)
Normale Erythrozyten	$1,3 \pm 0,3$	$0,15 \pm 0,08$
Normale Erythrozyten + 1 mM pCMBS	$1,1 \pm 0,4$	$0,074 \pm 0,03$
Normale Erythrozyten + 10 μ M DIDS	$0,4 \pm 0,06$	$0,05 \pm 0,01$
AQP1 _{NULL} Blut	$1,3 \pm 0,3$	$0,065 \pm 0,03$
AQP1 _{Null} Blut + 1 mM pCMBS	$1,2 \pm 0,3$	$0,06 \pm 0,01$
AQP1 _{Null} Blut + 10 μ M DIDS	$0,43 \pm 0,06$	$0,015 \pm 0,003$

Tab. 1: Bikarbonat- und CO_2 -Permeabilitäten menschlicher Erythrozyten

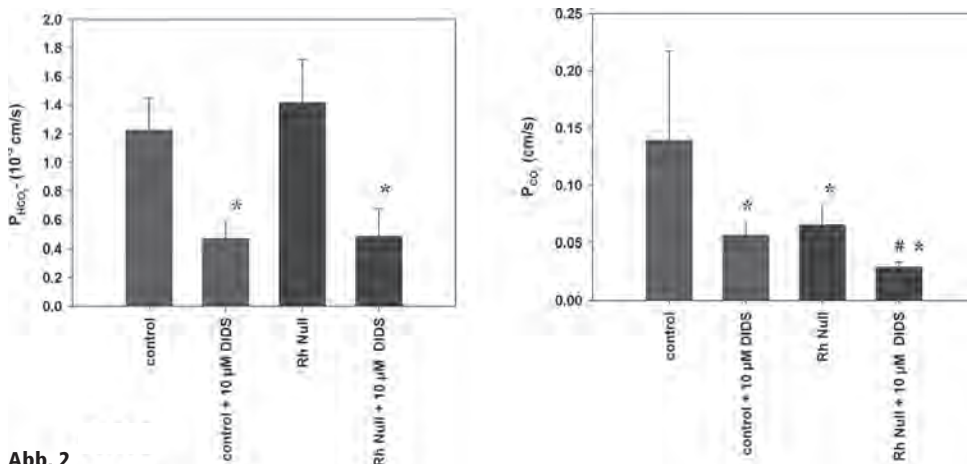


Abb. 2

DIDS wirkt also zusätzlich auch als wirkungsvoller Hemmstoff der CO_2 -Permeabilität. Dieser Effekt trat auch abgeschwächt bei AQP-1 Null Blut auf (Tab. 1, letzte Zeile) und ist ein Zeichen dafür, dass es außer AQP-1 noch einen weiteren DIDS-abhängigen Transportweg in der Erythrozytenmembran geben muss.

Dieser Transportweg wurde von uns in weiteren Experimenten identifiziert. Wir führten Experimente mit Rhesus Null Blut (Rh Null) durch und konnten auch mit diesen Blut eine Reduktion der CO_2 -Permeabilität auf etwa die Hälfte des Kontrollwerts messen (Abb. 2, rechts). Die Behandlung von Rh Null Blut mit DIDS ergab eine weitere Verringerung des PCO_2 auf 0,025 cm/s, was ein Zeichen

dafür ist, dass DIDS nicht nur teilweise die CO₂-Permeabilität von Rhesus-Protein hemmt, sondern auch partiell die von AQP-1.

In der Literatur ist seit kurzem Rhesus-Protein als NH₃-Kanal bekannt und wir konnten mit unseren Messungen erstmalig zeigen, dass es in der Erythrozytenmembran auch als CO₂-Kanal wirkt. Dieser Befund wurde auch dadurch bestätigt, dass bei gleichzeitiger Anwesenheit von NH₃ gefunden wird, dass PCO₂ als Ausdruck der Konkurrenz zwischen NH₃ und CO₂ reduziert ist (Abb. 3). Beide

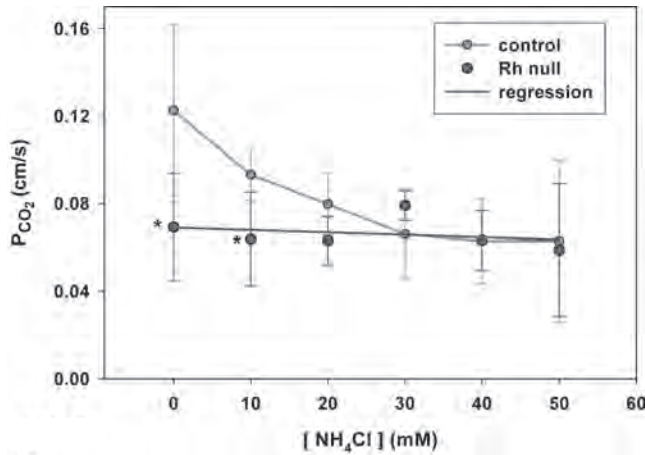


Abb. 3

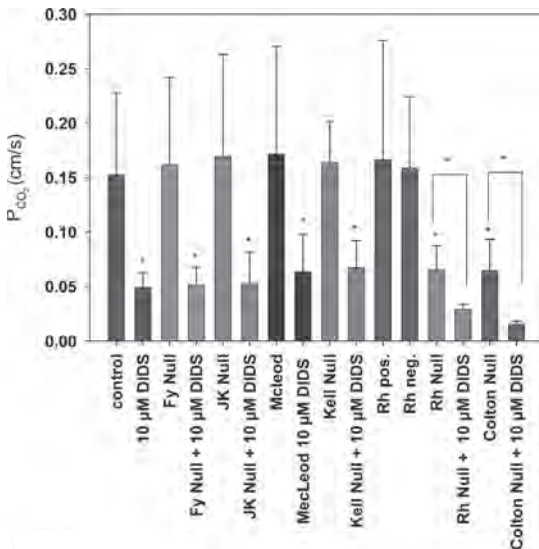


Abb. 3

Gasmoleküle konkurrieren um den Rhesus-Gas-Kanal und behindern sich gegenseitig beim Durchtritt, wodurch die CO₂-Permeabilität herabgesetzt wird. Sowohl AQP-1 als auch Rhesus-Protein enthalten Blutgruppenantigene und wir haben daher in weiteren Experimenten Blutproben untersucht, denen jeweils eine Blutgruppe fehlte. In keiner dieser Blutproben konnten wir eine Reduktion der CO₂-Per-

meabilität gegenüber normalem Blut feststellen und der DIDS-Effekt auf PCO₂ entsprach in allen Fällen dem DIDS-Effekt auf normales Blut (Abb. 4). Also nur die beiden Blutgruppenproteine AQP-1 und Rh fungieren danach als Gaskanäle, was auch dadurch bestätigt wird, dass beide Kanäle jeweils etwa die Hälfte der Gesamtgaspermeabilität der Erythrozytenmembran ausmachen.

Die geringste CO₂-Permeabilität fanden wir bei diesen gesamten Untersuchungen für AQP-1-defiziente Erythrozyten, die mit DIDS behandelt wurden (PCO₂ = 0,015cm/s; s. in Abb. 4, Säule ganz rechts). Unter diesen Bedingungen fehlt einer der beiden CO₂-Kanäle und der andere ist durch DIDS fast vollständig blockiert. Daher nehmen wir an, dass dieser PCO₂ der durch die Lipidschicht bedingten „basalen“ CO₂-Permeabilität der Erythrozytenmembran entspricht. Die beiden CO₂-Kanäle vergrößern also die CO₂-Permeabilität der Erythrozytenmembran um den Faktor 10 und sind damit hauptverantwortlich für die sehr hohe CO₂-Durchlässigkeit dieser Membran.

Wir konnten durch Expression von AE1 in einer Zelllinie soeben zeigen, dass trotz des starken Effekts von DIDS auf die CO₂-Permeabilität in der Tat AE1 in keiner Weise am Transport von molekularem CO₂ beteiligt ist, sondern lediglich den Bikarbonat-Transport vermittelt.

Literatur

Endeward V, Musa-Aziz R, Cooper GJ, Chen LM, Pelletier MF, Virkki LV, Supuran CT, King LS, Boron WF, Gros G. (2006). Evidence that aquaporin 1 is a major pathway for CO₂ transport across the human erythrocyte membrane. *FASEB J.* 20:1974-1981.

Endeward V, Cartron JP, Ripoché P, Gros G. (2006). Red cell membrane CO₂ permeability in normal human blood and in blood deficient in various blood groups, and effect of DIDS. *Transfus Clin Biol*13:123-127.

Endeward V, Cartron JP, Ripoché P, Gros G. 2007. RhAG protein of the Rhesus complex is a CO₂ channel in the human red cell membrane. *FASEB J.* 2007 Sep 27; [Epub ahead of print] PMID: 17712059

■ Projektleiter: Volker Endeward, Gerolf Gros. Kooperation mit JP Cartron (Paris), WF Boron (Yale University, New Haven), LS King (Johns Hopkins, Baltimore). Förderung: DFG-Projekt CO₂-Permeabilität Gr 489/19

Weitere Forschungsprojekte

Die membrangebundenen Carboanhydrasen des Skelettmuskels

■ Projektleiter: Petra Wetzel, Renate Scheibe, Janine Hallerdei, Gerolf Gros. Kooperation mit W.S. Sly, St. Louis/USA; Förderung: DFG-Projekt Muskelcarboanhydrase We 1962/4-1

Elektromechanische Kopplung: Untersuchungen zur Struktur und Funktion des skelettmuskulären Dihydropyridinrezeptors

■ Projektleiter: Prof. Dr. Symeon Papadopoulos, Junior-Professor; Barbara Ritter; Förderung: VW-Vorab und DFG-Projekt „DHP-Rezeptor“ PA 801/3

Untersuchung des Einflusses von Kalziumkanälen auf das Muskelproteom unter Verwendung zweier Tiermodelle: „dysgenic“ und „dyspedic“ Mäuse im Vergleich zum Wildtyp

■ Projektleiter: Prof. Dr. Symeon Papadopoulos, Junior-Professor; Fabian Tenne; Förderung: DFG - GRK705 „Charakterisierung pathophysiologischer Versuchstiermodelle“

Muskelplastizität – Signale und intrazelluläre Mechanismen der metabolischen Anpassung der Muskelfasertypen bei der Weiß-Rot-Transformation

■ Projektleiter: Nina Hanke, Joachim Meissner, Renate Scheibe, Gerolf Gros. Kooperation: H.P. Kubis; Förderung: DFG-Projekt Muskelplastizität Gr 489/20

Promotorstudien zur Regulation der Genaktivität von Isoformen der schweren Myosinketten bei der Weiß-Rot-Transformation des Skelettmuskels

■ Projektleiter: Joachim Meißner, Renate Scheibe, Gerolf Gros. Kooperatoren: Patrick K. Umeda, Department of Medicine, University of Alabama, Birmingham, U.S.A. Kin-Chow Chang, Division of Animal Production & Public Health, University of Glasgow Veterinary School, Glasgow, U.K. Hans-Peter Kubis, School of Sport, Health and Exercise Sciences, University of Wales, Bangor, U.K. Angel R. Nebreda, CNIO (Spanish National Cancer Centre), Madrid, Spain; Förderung: DFG- Projekt Muskelplastizität Gr 489/20.

Carboanhydrase III des Skelettmuskels

■ Projektleiter : Cornelia Geers-Knörr, Petra Wetzels, Gerolf Gros. Kooperation: R. Levine, NIH/USA; Förderung: DFG-Projekt Muskelcarboanhydrase We 1962/4-1

Epitheliale CO₂-Barriere des Colon – Messungen mit einer CO₂-Mikroelektrode

■ Projektleiter: Anja Sommer, Volker Endeward, Gerolf Gros; Förderung: DFG-Projekt CO₂-Permeabilität Gr 489/19

Rolle des Myoglobin beim Sauerstofftransport in Herz- und Skelettmuskel

■ Projektleiter: Klaus-Dieter Jürgens, Gerolf Gros.

Originalpublikationen

**Scheibe RJ, Mundhenk K, Becker T, Hal-
lerdei J, Waheed A, Shah GN, Sly WS, Gros G,
Wetzel P.** 2007. Carbonic anhydrases IV and
IX - their subcellular localization and functional
role in mouse skeletal muscle. *Am J Physiol Cell
Physiol* 2007 Nov 14; [Epub ahead of print]
PMID: 18003750.

Endeward V, Cartron JP, Ripoché P, Gros G.
2007. RhAG protein of the Rhesus complex is a
CO₂ channel in the human red cell membrane.
FASEB J. 2007 Sep 27; [Epub ahead of print]
PMID: 17712059.

**Hanke N, Meissner JD, Scheibe RJ,
Endeward V, Gros G, Kubis H-P.** 2007.
Metabolic transformation of rabbit skeletal mus-
cle cells in primary culture in response to low
glucose. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*
Published online, doi:10.1016/j.bbamcr. 2007.
12.012.

**Meissner JD, Chang KC, Kubis HP, Nebreda
AR, Gros G, Scheibe RJ.** 2007. The p38alpha/
beta mitogen-activated protein kinases mediate
recruitment of CREB-binding protein to preserve
fast myosin heavy chain IId/x gene activity in
myotubes. *J Biol Chem* 282: 7265-7275.

**Meissner JD, Umeda PK, Chang KC, Gros
G, Scheibe RJ.** 2007. Activation of the beta
myosin heavy chain promoter by MEF-2D, MyoD,
p300, and the calcineurin/NFATc1 pathway. *J Cell
Physiol* 211:138-148.

da Costa N, Edgar J, Ooi PT, Su Y, **Meissner
JD, Chang KC.** 2007. Calcineurin differentially
regulates fast myosin heavy chain genes in oxi-
dative muscle fibre type conversion. *Cell Tissue
Res* 329: 515-27.

**Wetzel P, Scheibe RJ, Hellmann B, Hal-
lerdei J, Shah GN, Waheed A, Gros G, Sly
WS.** 2007. Carbonic anhydrase XIV in skeletal
muscle – subcellular localization and function
from wild-type and knockout mice. *Am J Physiol
Cell Physiol* 293: C358-C366.

Buchbeiträge

Jürgens KD. 2007. Energy turnover and oxy-
gen transport in the smallest mammal, the Etrus-
can shrew *Suncus etruscus*. In: W.C. Aird (Hrsg):
Endothelial Biomedicine, Cambridge University
Press, pp 107-111.

Huch R, **Jürgens KD** (Hrsg) *Mensch, Körper,
Krankheit*. 5. Auflage, Elsevier Urban & Fischer,
2007.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 5 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

G. Gros: Regelmäßiger Gutachter für mehrere
internationale Journale und als Sondergutachter
für die DFG, den MRC und NSF tätig. Präsident
der Deutschen Physiologischen Gesellschaft.

P. Wetzel und J. Meissner: Gutachter für interna-
tionale Journale.

Institut für Biophysikalische Chemie mit Forschungseinrichtung Strukturanalyse

■ Direktor: Prof. Dr. Dietmar J. Manstein

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

Forschungsprofil

Den Forschungsschwerpunkt des Instituts bilden Arbeiten an molekularen Motoren und motilen Prozessen, die u. a. im Rahmen der Exzellenzinitiative REBIRTH und der DFG-Forschergruppe „Molekulare Mechanismen der Zellmotilität“ gefördert werden. Ziel der am Institut für Biophysikalische Chemie durchgeführten Arbeiten ist es ein besseres Verständnis der Funktion und Regulation von Motorproteinen und ihren Bindungspartnern zu gewinnen. Neben ihrer essentiellen Rolle für eine Vielzahl von Transportprozessen spielen Motorproteine auch eine wichtige Funktion für verschiedene Signaltransduktionsprozesse und das korrekte Ablesen und die Erhaltung der Erbinformation. Krankhafte Veränderungen dieser Wechselwirkungen oder ihrer Regulation sind für eine Vielzahl von Erkrankungen verantwortlich. Zu den vererbaren Erkrankungen, die durch die Mutation einzelner Motorproteine verursacht werden, zählen zum Beispiel der fortschreitende Untergang von Nervenzellen und Nervenzellkontakten bei der Alzheimer-Krankheit, zu hypo- oder hypertrophen Kardiomyopathien führende Störungen des Herz-Kreislaufsystems, verschiedenen Formen von Immunschwäche, Störungen der Sinnesorgane, die zu Blindheit und Taubheit führen, und das ungebremste Zellwachstum bei Krebs. Die am Institut für Biophysikalische Chemie durchgeführten Forschungsprojekte haben deshalb sowohl die Beantwortung von Fragen der Grundlagenforschung wie auch die Verbesserung von Diagnose- und Therapieansätzen zum Ziel. Für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze sind die Entdeckung neuer Wirkstoffe und die Aufklärung ihres jeweiligen Bindungsmodus von besonderer Bedeutung. Ausgehend von der Entdeckung einer neuen Klasse von allosterischen Myosininhibitoren ist es uns gelungen die Bindungsstelle für mehrere Wirkstoffe im molekularen Detail aufzuklären. Mit Hilfe dieser Ergebnisse entwickeln wir nun eine neue Generation von Wirkstoffen, die gezielt die Motoraktivität derjenigen Myosinisoformen beeinflussen deren abberante Bewegungsaktivitäten ursächlich an der Entstehung von Krankheitsbildern beteiligt sind.

Die methodische Schwerpunkte, die auch durch eine entsprechende apparative Ausstattung im Laborbereich abgesichert sind, bilden: Röntgenkristallstrukturanalyse, zeitaufgelöste CD-, UV/VIS- und Fluoreszenz Spektroskopie, Einzelmolekülmikroskopie, hydrodynamische Methoden und Computermodellierung von Proteinen.

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

Forschungsprojekte

Die Bedeutung molekularer Motoren für die Zelladhäsion und die zelluläre Kommunikation

Innerhalb der letzten Jahre haben unsere Arbeiten zur schlüssigen Beantwortung von drei grundlegenden Fragen über den Mechanismus der Aktomyosin-abhängigen Produktion von Kraft und Bewegung geführt. (1) Wir konnten zeigen warum sich Myosin stets in eine Richtung bewegt, und die so genannte „Hebelarm-Hypothese“ bestätigen. Unsere Ergebnisse unterstützen ein Modell, wonach sich die Motordomänen von Aktin- und Mikrotubuli-abhängigen Motoren inhärent immer zum (+)-Ende der Filamente bewegen. Die Umkehr der Bewegungsrichtung, die man auch in natürlich vorkommenden Mitgliedern beider Motorproteinfamilien beobachten kann, kann durch den Einbau einer geeigneten Domäne im Nackenbereich der Motorproteine erreicht werden. (2) Wir zeigten wie spezifische Veränderungen in der zentralen β -Faltblattstruktur von Myosin, und die daraus resultierenden Veränderungen von Aktin- und Nukleotidbindungsstelle, eine 10.000-fache Erniedrigung der Aktinaffinität in Anwesenheit von ATP vermitteln und eine 10.000-fache Erniedrigung der ATP-Affinität in Anwesenheit von Aktin. (3) Weitere Untersuchungen zeigten den Einfluß physiologischer Veränderungen in der Konzentration freier Mg^{2+} -Ionen auf die Bewegungs- und Kraftentwicklung einiger unkonventioneller Myosine.

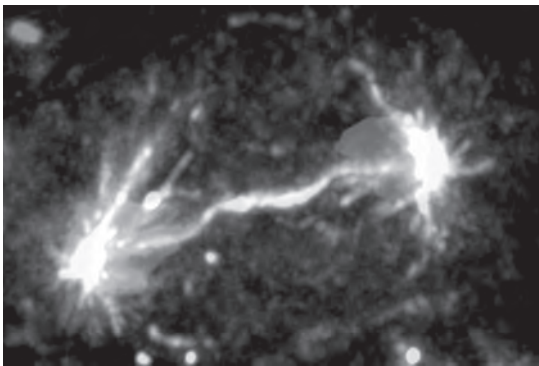


Abb. 1: Lokalisation von Myosin-1C (grün), Mikrotubuli (rot) und DNA (blau) während der Mitose. Myosine spielen nicht nur eine Rolle bei der Muskelkontraktion und dem Transport von Organellen. Zu den neu entdeckten Funktionen von Myosinen gehören die Assoziierung mit aktiven ribosomalen Genen als Teil des Nukleolaren-Remodellierungskomplexes B-WICH (WSTF-SNF2h) in der RNA-Polymerase I vermittelten Transkription, die Sensibilisierung von Transduktionskanälen in den sensorischen Haarzellen des Innenohrs. Außerdem besitzen mehrere Mitglieder der Myosinfamilie selbst Domänen mit deren Hilfe sie direkt in Signaltransduktionsprozesse eingreifen können. (Aufnahme: Agrani Rump)

Aktuelle Arbeiten im Rahmen der DFG-Forschergruppe 629 beschäftigen sich mit der Funktion von Myosinen bei der Zelladhäsion, der Bildung von Zellfortsätzen und der mechanischen Signaltransduktion zwischen Zellperipherie und Kern. Mitglieder von mindestens fünf Myosinklassen sind an diesen Prozessen beteiligt. Funktionelle Besonderheiten dieser Myosine können auf eine eng begrenzte Anzahl von Unterschieden in der Primärsequenz zurückgeführt werden. Die eingehende Untersuchung dieser Myosine verspricht daher wichtige neue Einsichten in den Mechanismus der chemomechanischen Kraftkopplung und seiner Regulation zu liefern. Wir sind besonders daran interessiert die Bedeutung und die strukturelle Grundlage für einen durch freie Mg^{2+} -Ionen vermittelten Regulationsmechanismus aufzuklären, der bisher für vier der von uns untersuchten Myosine nachgewiesen wurde. Gemeinsam mit unseren Partnern in der Forschergruppe untersuchen wir die Kraftentwicklung einzelner Myosine

and kleiner Gruppen von Myosinen, charakterisieren Myosin-Bindungspartner, und erforschen mechanische und biochemische Verbindungen zwischen Aktinfilamenten und Mikrotubuli.

Für unsere Untersuchungen produzieren wir rekombinante Myosine und Myosinmotoren mit spezifisch veränderten Eigenschaften in *Dictyostelium discoideum* oder in Insektenzellen. Ob die erzeugten Proteine die gewünschten und erwarteten Eigenschaften besitzen, können wir mit verschiedenen biochemischen, biophysikalischen und zellbiologischen Methoden bestimmen. In ausgewählten Fällen bestimmen wir zusätzlich die Struktur des Proteins mit Hilfe der Einkristallröntgenstrukturanalyse. Die Erzeugung von Myosin-Nullzellen und ihre Komplementation mit spezifisch veränderten Myosinen erlaubt es uns, deren Funktion direkt in lebenden Zellen zu testen. Phänotypische Veränderungen können dabei leicht mit Hilfe von mikroskopischen Techniken untersucht werden. Die zelluläre Lokalisation von Proteinen und ihren Bindungspartnern bestimmen wir mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie. Hierfür haben wir zum Teil auch eigene Instrumente für die Einzelmolekülbeobachtung entwickelt. Beim Einsatz konventioneller Lichtmikroskope können wir suprazelluläre und zelluläre Dimension bis hin zur beugungsbegrenzten Auflösung von einigen hundert Nanometern sichtbar machen. Gerade der Bereich der komplexen biologischen Makromoleküle und Zellorganellen mit typischen Abmessungen von etwa zehn bis einigen hundert Nanometern, der mit herkömmlichen Mikroskopsystemen nicht aufgelöst werden kann, ist jedoch von größter Bedeutung für die biomedizinische Forschung. In diesem Bereich können wir die vielfältigen, dynamischen Prozesse und schnelle Wechselwirkun-

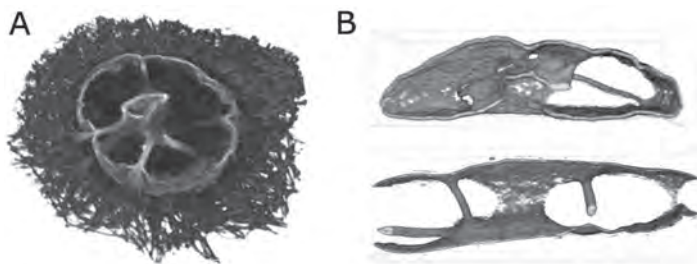


Abb. 2.: Die Hülle des Zellkerns trennt das von der DNA kodierte Erbgut von den Organellen und Protein-Komplexen, die für Stoffwechsel, Wachstum oder auch Zellteilung verantwortlich sind. Neue Aufnahmen mit hochauflösenden Laser-Scanning-Mikroskopen zeigen die Anwesenheit von Kanal-ähnlichen Strukturen im Kern. (A) Zellkern mit transnuklearen Kanälen. Die Anwesenheit von Mikrotubuli (rot) ist deutlich zu erkennen. GFP-Lamin A produzierende SW13/20 Zellen wurden zusätzlich nach Fixierung mit einem anti- β -Tubulin Antikörper markiert. (B) 4Pi-Mikroskopie mit SW13/20 HAC-Zellen die GFP-Lamin A produzieren. (Aufnahmen: Elena Korenbaum).

gen zwischen Zellorganellen oder Proteinkomplexen mit Hilfe eines 4Pi-Laser-Scanning-Mikroskops beobachten (Abb.2).

Die kinetischen Eigenschaften der Myosinmotoren untersuchen wir mit Hilfe schneller Mischmethoden, Temperatursprung und Blitzphotolyse. Motoraktivität, Kraftentwicklung und Schrittgröße pro umgesetztes Molekül Adenosintriphosphat (ATP) bestimmen wir direkt mit Hilfe von Einzelmolekülmessungen. Eigene Entwicklungen erlauben es uns diese Messungen mit zeitlichen und räumlichen Auflösungen von Mikrosekunden und Nanometern durchzuführen. Physiologisch wichtige Wechselwirkungen zwischen Proteinen werden von uns mit Hilfe der analytischen Zentrifugation untersucht. Für

diese Arbeiten steht uns ab 2008 eine analytische Ultrazentrifuge mit Fluoreszenzoptik zur Verfügung. Die zunächst als hinderlich angesehene Tatsache, dass in der analytischen Zentrifuge recht hohe Konzentrationen (μM bei Proteinen) eingesetzt werden müssen, erweist sich bei vielen Protein-Protein Wechselwirkungen als Vorteil. Physiologisch und regulatorisch wichtige Wechselwirkungen dürfen nämlich nicht zu stark sein, da nur so gewährleistet wird, dass eine einmal eingegangene Interaktion auch rechtzeitig wieder gelöst werden kann. Um schwache Wechselwirkungen überhaupt eingehen zu können, müssen die Konzentrationen der beteiligten Partner mindestens die Größenordnung der Dissoziationsgleichgewichtskonstante erreichen. Bei hohen Affinitäten dagegen müssen niedrige Konzentrationen eingesetzt werden; unter $1\mu\text{M}$ Proteinkonzentration ist dann die Empfindlichkeit von Absorptions- oder Interferenzdetektion zu gering. Verlässliche Daten kann man in dieser Situation mit Hilfe der Fluoreszenzdetektion erhalten. Für die Mikroskopie sind viele Techniken entwickelt worden, die eine spezifische und selektive Markierung bestimmter zellulärer Komponenten erlauben (z.B. green fluorescent proteins u. Ä.). Die Fluoreszenzdetektion in der analytischen UZ komplementiert damit fluoreszenzmikroskopische Techniken und kann direkt Auskunft geben über den Zustand und eventuelle Assoziationen der markierten Spezies. Wegen der hohen Selektivität von Fluoreszenzmessungen kann dabei auf eine Isolierung der reinen Komponenten verzichtet werden und es werden erstmals rohe Extrakte einer Untersuchung mit der analytischen UZ zugänglich. Zusätzlich lässt sich mit fluoreszenzmarkierten Substanzen der hohe Substanzbedarf, der bislang analytische Zentrifugation behinderte, drastisch reduzieren. Da bei einer Fluoreszenzdetektion Konzentrationen bis 1 nM und darunter detektierbar sind, wird bei der Untersuchung von Interaktionen der Bereich der analysierbaren Affinitäten um mehrere Größenordnungen gegenüber der Absorptions- und Interferenzdetektion ausgedehnt. Bei diesen Konzentrationen steht die analytische Ultrazentrifugation dann in direkter Konkurrenz zur Fluoreszenzautokorrelationspektroskopie (FACS).

Arbeiten, die in Zusammenarbeit mit Kollegen an der TU Dresden durchgeführt wurden, führten zur Entdeckung neuer Klassen kleiner Wirkstoffmoleküle und zur Bestimmung der Röntgenstrukturen von Myosinmotordomänen-Wirkstoff-Komplexen. Mit Hilfe des computergestützten Wirkstoffdesigns, entwickeln wir nun eine neue Generation von Isoform-spezifischen Inhibitoren, die es uns erlauben werden die physiologischen Aufgaben der 39 verschiedenen Myosine in unseren Zellen besser gegeneinander abzugrenzen.

■ Projektleiter: D.J. Manstein; Förderung: DFG-Sachbeihilfe

Weitere Forschungsprojekte

Struktur und Funktion von Dynamamin

■ Projektleiter: D.J. Manstein; Förderung: DFG

Funktion unkonventioneller Myosine

■ Projektleiter: D.J. Manstein; Förderung: DFG

Optimierung molekularer Motoren mit Hilfe von gelenkter Evolution

■ Projektleiter: G. Tsiavaliaris und D.J. Manstein; Förderung: DFG

Darstellung der Dynamik und Organisation subzellulärer Strukturen mit Hilfe der 4Pi-Laser-Scanning-Mikroskopie

■ Projektleiter: D.J. Manstein; Förderung: DFG

Exzellenzinitiative an der MHH

Basic Mechanisms of Tissue Formation

■ Projektleiter: M. Furch; Förderung: DFG

Forscherguppe 629: Molekulare Mechanismen zellulärer Motilität

■ Koordination: D.J. Manstein; Förderung: DFG

Die Bedeutung molekularer Motoren für die Zelladhäsion und die Bildung von Zelloberflächenfortsätzen

■ Projektleiter: D.J. Manstein; Förderung: DFG

Molekulare Analyse des Diaphanous-verwandten Formins dDia2 und seiner akzesorischen Proteine

■ Projektleiter: PD Dr. Hans Faix; Förderung: DFG

Prozessivität und Direktionalität von Myosinen

■ Projektleiter: Prof. Dr. Georgios Tsiavaliaris; Förderung: DFG

Originalpublikationen

Bueter W, Dammann O, Zscheppang K, **Korenbaum E**, Dammann CE. ErbB receptors in fetal endothelium-a potential linkage point for inflammation-associated neonatal disorders. *Cytokine*. 36, 2007; 267-275.

Chamorovsky, S. K., Chamorovsky, C. S., Knox, P. P., **Chizhov, I** and Zubov, B. V. Dynamics of electron transfer from high-potential cytochrome c to bacteriochlorophyll dimer in photosynthetic reaction centers as probed using laser-induced temperature jump. *Eur. Biophys. J.* 2007; 36: 601-608.

Hachikubo, Y., Ito, K., Schiefelbein, J., **Manstein, DJ.** and Yamamoto, K. Enzymatic activity and motility of recombinant Arabidopsis myosin XI, MYA1. *Plant Cell Physiol.* 2007; 48, 886-891

Kaus-Drobek M, Czapinska H, Sokołowska M, Tamulaitis G, Szczepanowski RH, **Urbanke C**, Siksnys V, Bochtler M. Restriction endonuclease MvaI is a monomer that recognizes its target sequence asymmetrically. *Nucleic Acids Res.* 2007; 35:2035-2046.

- Kalmbach, R, **Chizhov, I**, Schumacher, MC, Friedrich, T, Bamberg, E and Engelhard, M. Functional cell-free synthesis of a seven helix membrane protein: in situ insertion of bacteriorhodopsin into liposomes. *J Mol Biol.* 2007, 371: 639-648.
- Klare, J. P., Bordignon, E., Doebber, M., Fitter, J., Kriegsmann, J., **Chizhov, I.**, Steinhoff, H. J. and Engelhard, M. Effects of solubilization on the structure and function of the sensory rhodopsin II/transducer complex. 2007; *J Mol Biol.* 356: 1207-1221.
- Lübber M, Güldenhaupt J, Zoltner M, Deigweier K, Haebel P, **Urbanke C**, Scheidig AJ. Sulfate acts as phosphate analog on the monomeric catalytic fragment of the CPx-ATPase CopB from *Sulfolobus solfataricus*. *J. Mol. Biol.* 2007; 369: 368-385.
- Mennes, N., Klare, J. P., **Chizhov, I.**, Seidel, R., Schlesinger, R. and Engelhard, M. Expression of the halobacterial transducer protein HtrII from *Natronomonas pharaonis* in *Escherichia coli*. *FEBS Lett.* 2007; 581: 1487-1494.
- Nikonov, O**, Stolboushkina, E, Nikulin, A, Hasenohrl, D, Blasi, U, **Manstein, DJ**, **Fedorov, R**, Garber, M and Nikonov, S. New Insights into the Interactions of the Translation Initiation Factor 2 from Archaea with Guanine Nucleotides and Initiator tRNA. *J. Mol. Biol.* 2007; 373: 328-336.
- Rothballer, A., **Tzvetkov, N.** and Zwickl, P. Mutations in p97/VCP induce unfolding activity. *FEBS Lett.* 2007; 581: 1197-1201.
- Sokolowska M, Kaus-Drobek M, Czapinska H, Tamulaitis G, Szczepanowski RH, **Urbanke C**, Siksnys V, Bochtler M. Monomeric restriction endonuclease BcnI in the apo form and in an asymmetric complex with target DNA. *J. Mol. Biol.* 2007; 369:722-734.
- Sukackaite R, Lagunavicius A, Stankevicius K, **Urbanke C**, Venclovas C, Siksnys V. Restriction endonuclease BpuI specific for the 5'-CCCGT sequence is related to the archaeal Holliday junction resolvase family. *Nucleic Acids Res.* 2007; 35:2377-2389.
- Tsiavaliaris G**, **Fujita-Becker, S**, **Dürrewang, U**, **Diensthuber, RP**, Geeves, MA and **Manstein, DJ**. Mechanism, Regulation, and Functional Properties of Dictyostelium Myosin-1B. *J. Biol. Chem.* 2007, Dec. 7 [Epub ahead of print].
- Wierstra I** and **Alves J**. The central domain of transcription factor FOXM1c directly interacts with itself in vivo and switches from an essential to an inhibitory domain depending on the FOXM1c binding site. *Biol. Chem.* 2007; 388(8):805-818.
- Wierstra I** and **Alves J**. FOXM1c and Sp1 transactivate the P1 and P2 promoters of human c-myc synergistically. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 352:61-68.
- Witte, G**, **Fedorov, R** and **Curth, U**. Biophysical analysis of *Thermus aquaticus* single-stranded DNA binding protein. *Biophys J.* 2007, Dec. 17 [Epub ahead of print].

Übersichtsarbeiten

- Arasada, R, Gloss, A, Tunggal, B, Joseph, JM, Rieger, D, Mondal, S, **Faix, J**, Schleicher, M, & Noegel, AA. Profilin isoforms in *Dictyostelium discoideum*. *Biochim. Biophys. Acta*, 1773, 2007; 631-641.

Wierstra I and **Alves J.** FOXM1, a typical proliferation-associated transcription factor. *Biol. Chem.* 2007 Dec; 388(12):1257-74.

Buchbeiträge

Curth U, Urbanke C. Analytische Ultrazentrifugation: Quantitative Charakterisierung von Protein-Protein Interaktionen. *BIOspektrum* 2007; 13:643-645.

Klare, J. P., **Chizhov, I.** and Engelhard, M. (2007) Microbial Rhodopsins: Scaffolds for Ion Pumps, Channels, and Sensors. In *Results and Problems in Cell Differentiation*. 2007, Sep. 27 [Epub ahead of print].

Abstracts

2007 wurden insgesamt 25 Abstracts publiziert.

Promotionen

Leena Srivastava (Dr. rer. nat.): Structural and functional studies of actin binding proteins at the nuclear envelope.

Manuel H. Taft (Dr. rer. nat.): Mechanismus und Regulation eines prozessiven Klasse-V Myosins.

Diplome

Dennis Breitsprecher (Dipl. Biochem.) Universität Hannover: Einzelmolekülmessung Formin-vermittelter Akinpolymerisation durch TIRF-Mikroskopie.

Sarah Heißler (Dipl. Biochem.) Universität Hannover: Expression und Aufreinigung der humanen Mechanoproteine Dynamin I und Myosin VIIa mit dem Baculovirus-Expressionssystem.

Wiebke Schöffler (Dipl. Biochem.) Universität Hannover: Expression von eukaryotischen Genen im Bac-to-Bac Baculovirus Expressionssystem.

Katja Riedel (Dipl. Biochem.) Universität Hannover: Klonierung des human Myosin XVIII-A-Gens in pFastbac dual.

Bachelorarbeit

Maike Krause (BSc Biochem.) Ruhr Universität Bochum: Protein-Protein Interaktionen im bakteriellen Replisom: Wechselwirkungen von Primase und Clamploader mit Einzelstrang-DNA bindendem Protein aus *Escherichia coli*.

Patente

Manstein Dietmar J., Fedorov Roman, Tsiavaliaris Georgios, Knölker Hans-Joachim, Martin René, Kirst Juliane, Gutzeit Herwig, Böhl Markus: Means for treating myosin-related diseases. United States Patent Appl.: 60989773.

Stipendiaten

Dr. Igor Weber, Zagreb: Sachbeihilfe des DAAD (PPP-Kroatien 2006/2007; D/05/38853).

Dr. Oleg Nikonov, Moskau: INTAS Stipendium.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Dietmar J. Manstein: Gutachter für Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Royal Society, Wellcome Trust, Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC), German Israeli Foundation (GIF), Association Française contre les Myopathies (AFM); Editor des *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, Gutachter für *Biochemistry*, *Biophysical Journal*, *Journal of Biological Chemistry*, *Journal of Cell Biology*, *FEBS Journal*, *EMBO Journal*, *Nature*, *Nature Structural and Molecular Biology*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.

Jürgen Alves: Sprecher des Arbeitskreises Molekulare Biowissenschaften der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie und Mitglied der Sachverständigenkommission beim Institut für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen; Gutachter für Alexander von Humboldt-Stiftung und die Studienstiftung des Deutschen Volkes; Gutachter für Oncogene.

J. Hans Faix: Editorial Board Member - Cell Motility and the Cytoskeleton.

Institut für Klinische Biochemie

■ Direktor: Prof. Dr. Sigurd Lenzen

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

Forschungsprofil

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

- 1) der insulinsekretorischen Funktion der Beta-Zellen 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 Beta-Zellen des Pankreas, die dem insulinpflichtigen (Typ 1) und dem Altersdiabetes (Typ 2) zugrunde liegen;
- 3) der Entwicklung 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) incl. Graduiertenkolleg 705, Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur (MWK), Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Kommission der Europäischen Union, Brüssel

Forschungsprojekt

Posttranslationale Regulation des Glucosesensorenzyms Glucokinase in Beta-Zellen des Pankreas und der Leber

Der Glucokinase kommt die Rolle eines Glucosesensors zu. Zwar entspricht die Glucokinase als Enzym nicht der klassischen Beschreibung eines Sensors, aber ihre außerordentliche Funktion in Beta-Zellen des Pankreas und der Leber führte zu Recht zur Etablierung dieser Bezeichnung. Die Regulation der Blutglucosekonzentration in einem engen Bereich von 4-7 mmol/l ist für den Organismus essentiell. Sie wird neben den katabol regulierten biochemischen Prozessen primär durch das anabole Hormon Insulin gewährleistet, welches in den Beta-Zellen des Pankreas gebildet wird. Den Stimulus der Insulinsekretion stellt ein Anstieg der Blutglucosekonzentration dar. Genau hier fungiert die Glucokinase als Glucosesensor und koppelt den Anstieg der extrazellulären Glucosekonzentrationen an glykolytische Fluxänderungen in der Beta-Zelle. Durch den nachfolgenden Anstieg des ATP/ADP-Quotienten wird der ATP-sensitive Kaliumkanal der Zelle geschlossen und bewirkt eine Depolarisation der Plasmamembran. Die folgende Öffnung von spannungsabhängigen Calciumkanälen triggert den Einstrom von Calciumionen, der letztendlich zur Exozytose der Insulingranula führt. Durch Expression des Glucosetransporters GLUT2 entspricht sowohl in den Beta-Zellen des Pankreas als auch in der Leber

die intrazelluläre Glucosekonzentration der Blutglucosekonzentration. Der Leber kommt die Aufgabe zu, den Organismus trotz diskontinuierlicher Zufuhr von Nahrungsglucose stetig mit Glucose zu versorgen. Daher muss sie bei einem Anstieg der Blutglucosekonzentration in der Lage sein, Glucose mit entsprechender Kapazität zu phosphorylieren, um sie anschließend, durch Insulin stimuliert, in Form von Glykogen zu speichern. Diese Rolle übernimmt die Glucokinase, die als Glucosensoren in der Leber ist, ihre Phosphorylierungsleistung der zellulären Glucosekonzentration anzupassen. An Mäusen mit einem generalisierten Knockout des Glucokinasegens konnte die beschriebene Bedeutung der Glucokinase in Beta-Zellen des Pankreas und der Leber eindrucksvoll gezeigt werden. Homozygote Tiere waren nicht lebensfähig und heterozygote Tiere zeigten einen schweren Diabetes und eine gestörte Insulinsekretion.

Etwa 4-5 % der Bevölkerung in den westlichen Industrieländern leiden an einem Typ 2 Diabetes, der primär durch einen Insulinsekretionsdefekt der Beta-Zellen sowie eine Insulinresistenz der Zielorgane charakterisiert ist. Die Qualität der bisherigen Therapie ist begrenzt, so dass neue Arzneistoffe im Fokus der internationalen Diabetesforschung stehen. Dabei stellt die Glucokinase als Glucosensoren eine sehr vielversprechende Zielstruktur dar. Chemisch synthetisierte Glucokinase-Aktivatoren sind seit 2003 von unterschiedlichen Arbeitsgruppen beschrieben worden. Es konnte gezeigt werden, dass diese allosterischen Aktivatoren der Glucokinase in der Lage sind, die glucoseinduzierte Insulinsekretion in Beta-Zellen des Pankreas und die Glykogensynthese in der Leber zu steigern. Sie besitzen damit ein hohes Potential, eine krankheitsbedingt erhöhte Blutglucosekonzentration zu normalisieren. Die strukturelle Charakterisierung der allosterischen Bindungsstelle der Glucokinase-Aktivatoren sowie die weitere Aufklärung der posttranslationalen Glucokinase-Regulation muss in der Zukunft die Grundlage für die noch notwendige Optimierung dieser Wirkstoffe liefern.

Die Glucokinaseenzymaktivität wird in Beta-Zellen des Pankreas und in der Leber gewebespezifisch reguliert. In der Leber wird die Transkriptionsrate des Glucokinasegens durch Insulin stimuliert und durch Glucagon gehemmt. In den Beta-Zellen des Pankreas ist dagegen Glucose der Stimulator der Glucokinasegenexpression. Durch unterschiedliche Studien wurde allerdings deutlich, dass vor allem die posttranslationale Regulation der Glucokinase in beiden Geweben eine besondere Rolle spielt. Nur in der Leber wird die Glucokinase durch ein spezifisches Glucokinase Regulatorprotein durch kompetitive Hemmung der Enzymaktivität moduliert. Unsere Arbeitsgruppe konnte das bifunktionelle Enzym 6-Phosphofructo-2-kinase/Fruktose-2,6-bisphosphatase als Aktivator der Glucokinase in Beta-Zellen des Pankreas und der Leber beschreiben. Die Einbindung weiterer mobiler Proteine oder Strukturproteine in die Glucokinase-Regulation erscheint wahrscheinlich.

So wird in Beta-Zellen des Pankreas die Bindung der Glucokinase an zelluläre Matrixstrukturen diskutiert. Erste Hinweise auf eine solche Bindungsstelle wurden durch immunhistochemische Analysen und Fraktionierungsexperimente geliefert. Dabei wurden Insulingranula als Glucokinasebindungsstelle benannt. Während unterschiedliche Studien die Assoziation der Glucokinase mit Insulingranula klar bestätigen konnten, wird kontrovers diskutiert, ob diese Bindung durch Glucose und Insulin beeinflusst wird. Nachdem in Hepatozyten die Assoziation der Glucokinase und des Glucokinase Regulatorproteins an Mitochondrien gezeigt werden konnte, wurde diese Bindungsstelle auch für Beta-Zellen des Pankreas postuliert, aber trotz weiterführender Studien bislang noch nicht bewiesen. Interessante Hinweise

lieferte eine Studie, die auf Tubulin und Actin als mögliche Glucokinasebindungsstelle hinwies.

In Experimenten, die in diesem Berichtsjahr veröffentlicht wurden, haben wir daher die Assoziation der Glucokinase mit Insulingranula, Tubulinfilamenten und Mitochondrien in Beta-Zellen des Pankreas weiterführend untersucht. Dabei wurden zum einen Fluoreszenzfusionsproteine der Bindungspartner in insulinproduzierenden MIN6 Zellen überexprimiert und zum anderen immunhistochemische Analysen durchgeführt.

Um eine vergleichbare Expression eines ECFP-Glucokinase-Fusionskonstrukts in insulinproduzierenden MIN6 Zellen zu erreichen, wurde ein stabiler Zellklon generiert. Dieser wies einen signifikanten Anstieg der Glucokinaseenzymaktivität und der glucoseinduzierten Insulinsekretion auf. Somit konnte gezeigt werden, dass das Fluoreszenzprotein ECFP die kinetischen Eigenschaften der Glucokinase nicht beeinflusst und die überexprimierte Glucokinase in die Regulation des Glucosemetabolismus integriert wird. Daher konnte von einer der endogen exprimierten Glucokinase vergleichbaren Verteilung des ECFP-Glucokinase-Fusionskonstrukts in insulinproduzierenden MIN6 Zellen ausgegangen werden. Zur Markierung der zellulären Matrixstrukturen wurde eine transiente Transfektion mit EYFP-Fusionskonstrukten durchgeführt. Während nur eine geringe Colokalisation zwischen der Glucokinase und Mitochondrien festgestellt werden konnte, zeigte die Glucokinase interessanterweise eine deutliche Colokalisation mit Tubulinfilamenten. Um nicht nur eine Colokalisation zu zeigen, sondern die Interaktion zwischen der Glucokinase und Tubulinfilamenten nachzuweisen, wurden Fluorescence Resonance Energy Transfer Experimente durchgeführt. Mithilfe von Fluoreszenzlebenszeitmessungen konnte ein Energietransfer zwischen dem an die Glucokinase gebundenen ECFP und dem an Alpha-Tubulin gebundenen EYFP gezeigt und damit die Interaktion zwischen der Glucokinase und Tubulinfilamenten erstmals nachgewiesen werden. Die ebenfalls detektierte Interaktion zwischen der Glucokinase und Insulingranula bestätigt vorangegangene Studien und verifiziert die durchgeführten Experimente. Um die Bindung der Glucokinase an Tubulinfilamente durch weitere Experimente zu bestätigen, wurden immunhistochemische Analysen unter Verwendung verschiedener Cyanin Fluoreszenzfarbstoffe durchgeführt. Zum direkten Nachweis der Interaktion mittels Fluorescence Resonance Energy Transfer wurde die Akzeptorbleichmethode angewendet. Damit konnte die Interaktion zwischen der endogen in insulinproduzierenden MIN6 Zellen exprimierten Glucokinase und Alpha- und Beta-Tubulin gezeigt werden.

Somit konnte die Glucokinasebindung an Tubulinfilamente in Beta-Zellen des Pankreas erstmals nachgewiesen werden. Da zudem gezeigt werden konnte, dass die Glucokinase mit Kinesin, jedoch nicht mit Aktin kolokalisiert, liefert sie gleichzeitig die Grundlage für unsere weiterführenden Experimente. Die Bewegung von Insulingranula entlang der Tubulinfilamente wird nachweislich durch Kinesin vermittelt und Aktin stellt eine Barriere dieser Bewegung an der Zellmembran dar. Somit wäre es denkbar, dass die Assoziation der Glucokinase an Insulingranula und Tubulinfilamente über ein und dieselbe Bindungsstelle vermittelt wird und die Glucokinase eine regulatorische Funktion in der Insulingranulabewegung innehat. Hier könnte auch mit eine Ursache für Insulinsekretionsdefekt der Beta-Zellen im Typ 2 Diabetes liegen.

■ Projektleiter und Mitarbeiter: S. Baltrusch, S. Langer, H. Schmitt, M. Kaminski, S. Lenzen; Kooperationspartner: L. Agius (Newcastle upon Tyne), D. Okar (Minneapolis), A. Gloyn (Oxford)

Weitere Forschungsprojekte

Mechanismen der Betazell-Toxizität von proinflammatorischen Zytokinen und die Bedeutung von freien Radikalen für die Zytokintoxizität im Typ 1 Diabetes und Mechanismen der Zytoprotektion insulinproduzierender Zellen

■ Projektleiter: E. Gurgul-Convey, S. Lortz, I. Mehmeti, M. Elsner, M. Tiedge, K.L. Souza, A. Jörns, S. Lenzen

Mechanismen der Glucolipotoxizität gegenüber insulinproduzierenden Zellen im Typ 2 Diabetes

■ Projektleiter: E. Gurgul-Convey, M. Elsner, W. Gehrmann, S. Baltrusch, H. Schmitt, A. Jörns, S. Lenzen

Mechanismen der Beta-Zell-Toxizität und Diabetogenität von Schilddrüsenhormonen und Glucokortikoiden

■ Projektleiter und Mitarbeiter: A. Jörns, H.M. Ximenes, S. Lortz, S. Lenzen

Biochemische, molekularmorphologische, immunologische und genetische Charakterisierung der LEW.1AR1/Ztm-iddm Ratte, ein neues Tiermodell des Typ 1 Diabetes mellitus

■ Projektleiter und Mitarbeiter: A. Jörns, T. Arndt, H. Weiss, M. Elsner, S. Lenzen; Kooperationspartner: H.J. Hedrich, D. Wedekind, A. Bleich (Institut für Versuchstierkunde der MHH)

Mechanismen der selektiven Beta-Zell-Toxizität und Diabetogenität von Streptozotocin und Alloxan

■ Projektleiter und Mitarbeiter: M. Elsner, E. Gurgul-Convey, S. Lenzen

Gentherapie des Diabetes mellitus durch Etablierung einer extrapancreatischen Insulinersatzproduktion

■ Projektleiter und Mitarbeiter: M. Elsner, S. Lenzen

Bioengineering von Pankreasinsel-Mikroorganen aus differenzierten embryonalen Stammzellen zur Insulinersatztherapie des Diabetes mellitus

■ Projektleiter und Mitarbeiter: O. Naujok, M. Elsner, F. Francini, A. Jörns, S. Lenzen

Morphologische Charakterisierung von Pankreastransplantaten unter verschiedenen Preventionsansätzen zur Verhinderung der Organabstoßung und zur Verbesserung der Funktion

■ Projektleiter und Mitarbeiter: A. Jörns; Kooperationspartner: T. Becker, A. Meyer zu Vilsendorf (Allgemein-, Viszeral-, und Transplantationschirurgie der MHH)

Originalpublikationen

Baltrusch S, Lenzen S. Novel insights into the regulation of the bound and diffusible glucokinase in MIN6 beta-cells. *Diabetes* 2007, 56: 1305-1315.

Ximenes HM, Lortz S, Jörns A, Lenzen S. Triiodothyronine (T3)-mediated toxicity and induction of apoptosis in insulin-producing INS-1 cells. *Life Sci* 2007, 80: 2045-2050.

Smith WE, **Langer S**, Wu C, **Baltrusch S**, Okar DA. Molecular coordination of hepatic glucose metabolism by the 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase: glucokinase complex. *Mol Endocrinol* 2007, 21: 1478-1487.

Kappler-Tanudyaya N, **Schmitt H**, Tippkötter N, Meyer L, **Lenzen S**, Ulber R. Combination of biotransformation and chromatography for the isolation and purification of mannoheptulose. *Biotechnol J* 2007, 2: 692-699.

Baltrusch S, Lenzen S. Regulation of $[Ca^{2+}]_i$ oscillations in mouse pancreatic islets by adrenergic agonists. *Biochem Biophys Res Commun* 2007, 363: 1038-1043.

Callewaert H, Gysemans C, Cardozo AK, **Elsner M, Tiedge M**, Eizirik DL, Mathieu C. Cell loss during pseudoislet formation hampers profound improvements in islet lentiviral transduction efficacy for transplantation purposes. *Cell Transplant* 2007, 16: 527-537.

Becker T, Meyer zu Vilsendorf A, Taivankhuu T, Klempnauer J, **Jörns A.** Induction of heme oxygenase-1 improves survival of pancreas grafts by prevention of pancreatitis after transplantation. *Transplantation* 2007, 84:1644-1655.

Buchbeiträge

Lenzen S. Alloxan and streptozotocin diabetes. In: Peschke E, Herausgeber, *Endocrinology III lectures within the "time structures of endocrine systems" project framework*. [Endokrinologie III Vorträge im Rahmen des Projektes "Zeitstrukturen endokriner Systeme".] Abhandlung der Sächs. Akad. Wiss., Math-naturwiss Klasse.

Institut für Physiologische Chemie

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

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

Forschungsprofil

Innerhalb des Instituts werden Signaltransduktionsmechanismen, welche für Krebsentstehung, Entzündung und Infektabwehr relevant sind, auf verschiedenen Ebenen untersucht, mit dem Ziel, durch eine Modulation der Signalmechanismen Wege für eine effektive und rationale „Signaltransduktionstherapie“ von Erkrankungen zu eröffnen. Die Analyse von Proteinphosphorylierung und Proteinkinasen stellt einen übergreifenden Schwerpunkt des Instituts dar. Arbeiten zum Verständnis des Signallings von Rezeptortyrosinkinasen erfolgen in der Gruppe von Prof. Tamura, wobei Themen hinsichtlich Rezeptoraktivierung und Deaktivierung bearbeitet werden. Die Signalmechanismen von intrazellulären Proteinkinasen stehen im Mittelpunkt der Arbeiten der Gruppen von Prof. Gaestel/Dr. Kotlyarov, Prof. Holtmann, Dr. Niedenthal und Dr. Scheibe. Die Arbeiten der Gruppen von Prof. Gaestel/Dr. Kotlyarov und Prof. Holtmann (C3 „Biochemie der zellulären Signaltransduktion“) bilden dabei einen thematischen Schwerpunkt hinsichtlich der Erforschung von entzündungsrelevanten Mechanismen der p38 MAPK vermittelten Signaltransduktion inklusive der entsprechenden downstream-Mechanismen der post-transkriptionellen Genregulation. Die Arbeiten in der Gruppe von Dr. Niedenthal konzentrieren sich auf die Bedeutung von Proteinkonjugationprozessen wie SUMOylierung und Ubiquitinierung für die Signaltransduktion im Wechselspiel mit Proteinphosphorylierung und weiteren kovalenten Modifikationen. In der Gruppe von Dr. Scheibe steht die Rolle von Proteinkinasen, nukleären Hormonrezeptoren und Transkriptionsfaktoren bei der Muskeldifferenzierung und der Muskelplastizität im Mittelpunkt des Interesses. Die Forschungsarbeiten des Instituts werden abgerundet durch die Arbeiten der Gruppe Dr. Binz, welche die signalmodulierende Wirkung bakterieller Neurotoxine untersucht.

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

Forschungsprojekte

Nervenzellrezeptoren clostridieller Neurotoxine

Clostridielle Neurotoxine werden von sporenbildenden Bakterien der Gattung *Clostridium* gebildet. Neben Tetanusneurotoxin (TeNT) kennt man sieben Botulinustoxine (BoNT/A-G). BoNT ist als eines der sechs Agenzien mit höchstem bioterroristischem Bedrohungspotential klassifiziert worden. BoNT/A und B werden aber auch zur Behandlung von auf Hyperaktivität von cholinergen Neuronen beruhenden

Erkrankungen in der Klinik eingesetzt. Außerdem gewinnt BoNT/A unter der Markenbezeichnung Botox zunehmende Beliebtheit als Mittel zur Beseitigung von Gesichtsfalten.

Wir interessieren uns für die Frage, wie clostridiale Neurotoxine in Nervenzellen gelangen. Bei der Identifizierung von Rezeptoren ist unsere Arbeitshypothese, dass nach initialer Bindung an Ganglioside der Nervenzelloberfläche Proteine synaptischer Vesikel die Aufnahme vermitteln, weil die Stimulation von Motorneuronen die Aufnahmegeschwindigkeit steigert und zu einer schnelleren Blockade der Neurotransmitterfreisetzung führt. Wir haben systematisch integrale Vesikelproteine, von denen ein zumindest 20 Aminosäuren langer Abschnitt im Lumen des Vesikels lokalisiert ist, in „Pull-down“ Experimenten auf Wechselwirkung mit der Rezeptorbindungsdomäne der Neurotoxine getestet. Nur luminalen Abschnitte werden im Zuge der Exozytose von Neurotransmittern temporär auf der Oberfläche der Nervenzelle exponiert. Die Experimente zeigten, dass BoNT/A mit dem synaptischen Vesikelprotein 2 (SV2, insbesondere der Isoform C) und BoNT/G mit Synaptotagmin (Syt) interagiert. In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. H. Bigalke haben wir zum Nachweis der physiologischen

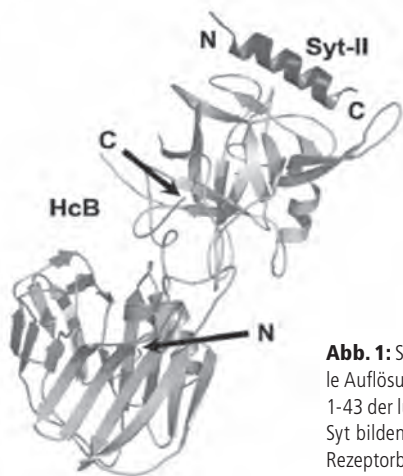


Abb. 1: Struktur des BoNT/B-Syt Komplexes. Der Proteinkristall lieferte eine maximale Auflösung von 2,15 Å. Es zeigte sich keine Elektronendichte für die Aminosäuren 1-43 der luminalen Domäne von Syt und einen Spacer. Die Aminosäuren 44-60 von Syt bilden eine α -Helix, die mit einer Bindungstasche am C-terminalen Ende der Rezeptorbindungsdomäne (HC) des Toxins in Wechselwirkung tritt.

Bedeutung dieser Wechselwirkungen Inhibitionsexperimente an Zwerchfellpräparationen der Maus durchgeführt. Diese wiesen nach, dass der isolierte intravesikuläre Abschnitt von Syt die Aktivität von BoNT/G inhibiert, sowie der von SV2 die Aktivität von BoNT/A. Die Peptide beeinträchtigten jedoch nicht die Aktivität anderer BoNTs und belegten damit die Spezifität der Wechselwirkungen. Weitere Bestätigung, dass SV2 als Proteinrezeptor von BoNT/A fungiert, lieferten RNAi Experimente an der neuronalen Zelllinie Neuro2A.

Informationen über die molekularen Details der Rezeptor-Toxin Interaktionen versuchen wir durch Kristallisation von Rezeptor-Toxin Komplexen und durch die Charakterisierung der Eigenschaften von Toxin- und Rezeptormutanten zu erhalten. Die Oberflächenanalyse der bekannten Struktur von BoNT/B mittels Computerprogrammen identifizierte zwei plausible Bindungstaschen für Makromoleküle. Die Analysen von Mutanten der beiden Taschen in „Pull-down“ Experimenten und am Zwerchfell der Maus zeigten, dass eine sattelartige Vertiefung, die in direkter Nachbarschaft zur Bindungstasche für den

Glykolipidkorezeptor an der distalen Spitze der Neurotoxins liegt, die Bindung des Proteinrezeptors vermittelt. Eine entsprechend positionierte Vertiefung konnte auch in einer für BoNT/G berechneten Struktur (eine experimentell ermittelte Struktur ist nicht verfügbar) identifiziert werden. Diese weist zwar eine sehr ähnliche Gestalt auf, die die Oberfläche bildenden Aminosäuren sind jedoch grundverschieden.

Basierend auf diesem Resultat haben wir verschiedene Fusionsproteine für Kristallisationsexperimente konstruiert, in denen ein kurzer Spacer und der intravesikuläre Abschnitt des Proteinrezeptors C-terminal an das Toxin angehängt wurden. Kontrollexperimente belegten, dass der Proteinrezeptoranteil tatsächlich an die mutmaßliche Rezeptorbindungstasche binden kann, da die Fusionsproteine in „Pull-down“ Experimenten schwache Wechselwirkung und am Zwerchfell sehr stark verminderte Aktivität aufwiesen. Die Kristallisation und Strukturaufklärung des Fusionsproteins aus BoNT/B und der Isoform II von Syt gelang in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Axel T. Brunger (Stanford). Die Strukturdaten bestätigten, dass die von uns zuvor ermittelte Bindungstasche die Interaktion

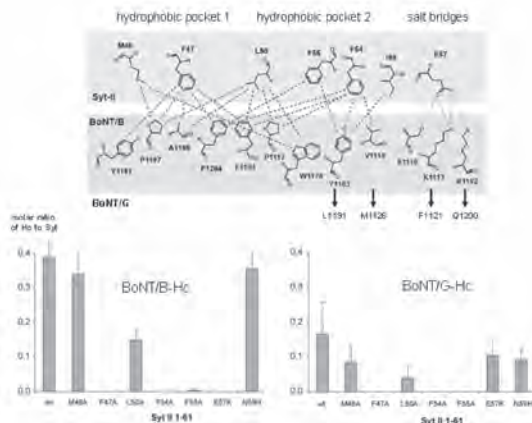


Abb. 2: Synaptotagmin Glu-57 spielt eine unterschiedliche Rolle bei der Bindung von BoNT/B und G. Oberes Feld: Die Wechselwirkung zwischen BoNT/B und Syt wird durch zwei hydrophobe Taschen und prominente Salzbrücken vermittelt. Die beiden an der Ausbildung der Salzbrücke beteiligten Lysine von BoNT/B sind in BoNT/G nicht konserviert. Unteres Feld: Während die Mutation Glu-57-Lys die Bindung von BoNT/B verhindert, hat sie keinen signifikanten Effekt auf die Affinität von BoNT/G. Da die Mutante BoNT/G-Gln-1200-Lys sehr geringe Affinität zu Syt aufweist, bedeutet dies, dass der Bindungsmodus der beiden Botulinustoxine unterschiedlich ist.

vermittelt. Sie zeigten zudem, dass der bindende Proteinrezeptoranteil eine α -helicale Konformation annimmt (Abb. 1).

Nach Circular dichroismus-Messungen besitzt der relevante Teil des isolierten Proteinrezeptors in Lösung keine Struktur. Daraus konnte geschlossen werden, dass die Bildung der α -Helix erst bei Kontakt mit dem Toxin induziert wird. Die Positionierung des Proteinrezeptors Syt-II in der Bindungstasche von BoNT/G scheint nicht identisch zu sein. Mutationen einzelner Aminosäuren in Syt-II hatten gleiche Auswirkungen auf die Affinität von BoNT/B und G, außer dass die Umwandlung von Glu-57, welches eine ionische Wechselwirkung mit Lys-1113 und Lys-1192 von BoNT/B eingeht, zu Lysin, die Bindung von BoNT/B völlig blockiert, die von BoNT/G hingegen kaum beeinträchtigt (Abb. 2). Dies steht in Einklang mit der Beobachtung, dass beide Lysine in BoNT/G durch andere Aminosäuren (Phe-1121 bzw. Gln-1200) ersetzt sind. Darüber hinaus führt die Umwandlung von Lys-1192 zu Glutamat, also die Aminosäure der entsprechenden Position in BoNT/B, sogar zu einem stark negativen Effekt auf die Bindung von Syt-II.

Nun ist es wichtig, für die übrigen Botulinustoxine Proteinrezeptoren samt Isoformspezifitäten zu ermitteln. Zusammen mit Daten über die Expression der Proteinrezeptorisoformen in verschiedenen Nervenzelltypen ließe sich das klinische Anwendungsspektrum für die Toxine möglicherweise ausweiten. Für die Entwicklung von wirksamen Neurotoxininhibitoren und für das generelle Verständnis der Aufnahme der Toxine ist es interessant herauszufinden, ob die Proteinrezeptorbindungstaschen aller Botulinustoxine vergleichbar lokalisiert und die Wechselwirkung ähnlich organisiert ist.

Rummel A, Eichner T, Weil T, Karnath T, Gutcaits A, Mahrhold S, Sandhoff K, Proia R, Acharya KR, Bigalke H, Binz T. Identification of the protein receptor binding site of botulinum neurotoxins B and G proves the double receptor concept. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104:359-64.

Jin R, Rummel A, Binz T, Brunger AT. Botulinum neurotoxin B recognizes its protein receptor with high affinity and specificity. Nature 2006; 444:1092-5.

Mahrhold, S., Rummel, A., Bigalke, H., Davletov, B., and Binz, T. The synaptic vesicle protein 2C mediates the uptake of botulinum neurotoxin A into phrenic nerves. FEBS Lett 2006; 580: 2011-4.

Rummel, A., Karnath, T., Henke, T., Bigalke, H., and Binz, T. Synaptotagmins I and II act as nerve cell receptors for botulinum neurotoxin G. J Biol Chem 2004; 279: 30865-70.

■ Projektleiter: T. Binz; Mitarbeiter: T. Henke, S. Jutzi, T. Karnath, S. Mahrhold; Kooperationen: H. Bigalke, Institut für Toxikologie der MHH; A.T. Brunger, Stanford University, Stanford, USA; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Die Signaltransduktionswege von c-Kit und verwandten Tyrosinkinasen

■ Projektleiter: T. Tamura-Niemann; Förderung: DFG SFB 566

Identifizierung zelltypischer Signalmoleküle im TrkA-Signalweg mit Hilfe von Anti-Phosphotyrosin-Antikörpern und SH2-Domänen-Profilen

■ Projektleiter: A. Koch; Förderung: DFG

Untersuchungen zur physiologischen Funktion der MAPK-aktivierten Proteinkinase 2 (MK2): Weitere Analyse des Phänotyps der MK2-knockout-Maus und ihrer Zellen

■ Projektleiter: M. Gaestel, A. Kotlyarov; Förderung: SFB 566

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

■ Projektleiter: A. Kotlyarov und M. Gaestel; Förderung: DFG

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

■ Projektleiter: M. Gaestel und N. Ronkina; Förderung: DFG

Identifizierung von differentiell exprimierten Genen mittels DNA-Microarrays

■ Projektleiter: M. Gaestel, Kooperation: M. Kracht MHH Pharmakologie und H. Hauser, Abt. Genregulation und Differenzierung, HZI; Förderung: SFB 566

Functional effects of SUMOylation on selected proteins involved in mitogenic signal transduction and cell cycle regulation using UFDS

■ Projektleiter: M. Gaestel, R. Niedenthal; Förderung durch Exzellenzinitiative REBIRTH

Stabilisierung von Cytokin-mRNAs durch den p38 MAP-Kinase Signalweg: Identifizierung von beteiligten Proteinen

■ Projektleiter: H. Holtmann; Förderung: SFB 566

Molekularer Mechanismus der mRNA-Stabilisierung durch ultraviolettes Licht

■ Projektleiter: H. Holtmann; Förderung: DFG

Deadenylierung, Polyadenylierung und Degradation von mRNA in Reaktion auf Zell-Stress

■ Projektleiter: H. Holtmann; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur/Niedersächsisch-Israelisches Forschungsvorhaben

Genregulation während der Muskelplastizität und des Stoffwechsels: Rolle der Nuklear Hormon Rezeptor- und p38 MAPK-Signaltransduktionswege

■ Projektleiter: R. Scheibe, Kooperation: J. Meißner, G. Gros, Vegetative Physiologie, MHH; Förderung: DFG

Funktion der Carboanhydrase Isoenzyme

■ Projektleiter: R. Scheibe, Kooperation: P. Wetzel, Vegetative Physiologie MHH; Förderung: DFG

Protease/Substrat-Interaktionen clostridieller Neurotoxin L-Ketten

■ Projektleiter: T. Binz, Kooperation: T. Galli, Institut Jacques Monod, Paris, F; S. Swaminathan, Brookhaven National Laboratory, Upton, USA.

Untersuchung der Funktion der SNARE-Proteine im vesikulären Transport

■ Projektleiter: T. Binz, Kooperation: T. Galli, Institut Jacques Monod, Paris, F; B. Davletov, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK

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

■ Projektleiter: R. Niedenthal; Förderung: HiF

Untersuchungen zur physiologischen Funktion der MAPK-aktivierten Proteinkinasen 2 und 3: Analysen des Skelett- und Herzmuskels der MK2/3-doppel-knockout-Maus

■ Projektleiter: R. Scheibe, Kooperation: Abteilung Physiologie, MHH, und Kardiologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Göttingen

Etablierung und Untersuchungen mit dem „Ubc9/substrate dimerisation dependent SUMOylation“ (USDDS) System

■ Projektleiter: R. Niedenthal

Etablierung der Trans-SUMOylierung zur Untersuchung von Protein-Protein Interaktionen

■ Projektleiter: R. Niedenthal

Untersuchungen zur SUMOylierung des hepatocyte derived growth factors (HDGF)

■ Projektleiter: R. Niedenthal, Kooperation: F. Dietz, Universität Bremen

Originalpublikationen

Jakobs A, Koehnke J, Himstedt F, Funk M, Korn B, Gaestel M, Niedenthal R. Ubc9 fusion-directed SUMOylation (UFDS): a method to analyze function of protein SUMOylation. *Nat Methods* 2007;4(3):245-50.

Jakobs A, Himstedt F, Funk M, Korn B, Gaestel M, Niedenthal R. Ubc9 fusion-directed SUMOylation identifies constitutive and inducible SUMOylation. *Nucleic Acids Res* 2007;35(17):20.

Mancini A, El Bounkari O, Norrenbrock AF, Scherr M, Schaefer D, Eder M, Banham AH, Pulford K, Lyne L, Whetton AD, Tamura T. FMIP controls the adipocyte lineage commitment of C2C12 cells by downmodulation of C/EBP alpha. *Oncogene* 2007;26(7):1020-7.

Niedenthal R. Ubc9 fusion-directed SUMOylation (UFDS). *Biochem Soc Trans.* 2007 Dec;35(Pt 6):1430-2.

Ronkina N, Kotlyarov A, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Hitti E, Milarski K, Askew R, Marusic S, Lin LL, Gaestel M, Telliez JB. The mitogen-activated protein kinase (MAPK)-activated protein kinases MK2 and MK3 cooperate in stimulation of tumor necrosis factor biosynthesis and stabilization of p38 MAPK. *Mol Cell Biol* 2007;27(1):170-81.

Winzen R, Thakur BK, Dittrich-Breiholz O, Shah M, Redich N, Dhamija S, Kracht M, Holtmann H. Functional analysis of KSRP interaction with the AU-rich element of Interleukin-8 and identification of inflammatory mRNA targets. *Mol Cell Biol* 2007;27:8388-400.

Scheibe RJ, Mundhenk K, Becker T, Hallerdei J, Waheed A, Shah GN, Sly WS, Gros G, Wetzel P. Carbonic anhydrases IV and IX - their subcellular localization and functional role in mouse skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;14:14.

- Rummel A, Eichner T, Weil T, Karnath T, Gutcaits A, Mahrhold S, Sandhoff K, Proia R, Acharya KR, Bigalke H, Binz T. Identification of the protein receptor binding site of botulinum neurotoxins B and G proves the double receptor concept. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:359-64.
- Meissner JD, Umeda PK, Chang KC, Gros G, Scheibe RJ. Activation of the beta myosin heavy chain promoter by MEF-2D, MyoD, p300, and the calcineurin/NFATc1 pathway. *J Cell Physiol* 2007;211(1):138-48.
- Meissner JD, Chang KC, Kubis HP, Nebreda AR, Gros G, Scheibe RJ. The p38alpha/beta mitogen-activated protein kinases mediate recruitment of CREB-binding protein to preserve fast myosin heavy chain IId/x gene activity in myotubes. *J Biol Chem* 2007;282(10):7265-75.
- Zaru R, Ronkina N, Gaestel M, Arthur JS, Watts C. The MAPK-activated kinase Rsk controls an acute Toll-like receptor signaling response in dendritic cells and is activated through two distinct pathways. *Nat Immunol* 2007;8(11):1227-35.
- Jin R, Sikorra S, Stegmann, CM, Binz T, Brunger AT. Structural and biochemical studies of botulinum neurotoxin serotype C1 light chain protease: implications for dual substrate specificity. *Biochemistry* 2007; 46: 10685-93.
- Wetzel P, Scheibe RJ, Hellmann B, Hallerdei J, Shah GN, Waheed A, Gros G, Sly WS. Carbonic anhydrase XIV in skeletal muscle: subcellular localization and function from wild-type and knockout mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;293(1):C358-66.
- Wu Y, Zhan L, Ai Y, Hannigan M, Gaestel M, Huang CK, Madri JA. MAPKAPK2-mediated LSP1 phosphorylation and FMLP-induced neutrophil polarization. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;358(1):170-5.
- Thuraisingam T, Xu YZ, Moisan J, Lachance C, Garnon J, Di Marco S, Gaestel M, Radzioch D. Distinct role of MAPKAPK-2 in the regulation of TNF gene expression by Toll-like receptor 7 and 9 ligands. *Mol Immunol* 2007;44(14):3482-91.
- Sousa AM, Liu T, Guevara O, Stevens J, Fanburg BL, Gaestel M, Toksoz D, Kayyali US. Smooth muscle alpha-actin expression and myofibroblast differentiation by TGFbeta are dependent upon MK2. *J Cell Biochem* 2007;100(6):1581-92.
- Nagy N, Shiroto K, Malik G, Huang CK, Gaestel M, Abdellatif M, Tosaki A, Maulik N, Das DK. Ischemic preconditioning involves dual cardioprotective axes with p38MAPK as upstream target. *J Mol Cell Cardiol* 2007;42(5):981-90.
- Martinka P, Lai EY, Fahling M, Jankowski V, Jankowski J, Schubert R, Gaestel M, Persson AE, Persson PB, Patzak A. Adenosine Increases Calcium Sensitivity Via Receptor-Independent Activation of the P38/Mk2 Pathway in Mesenteric Arteries. *Acta Physiol* 2007;14:14.
- Liu T, Warburton RR, Guevara OE, Hill NS, Fanburg BL, Gaestel M, Kayyali US. Lack of MK2 inhibits myofibroblast formation and exacerbates pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;37(5):507-17.
- Jagavelu K, Tietge UJ, Gaestel M, Drexler H, Schieffer B, Bavendiek U. Systemic deficiency of the MAP kinase-activated protein kinase 2 reduces atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Circ Res* 2007;101(11):1104-12.
- Gorska MM, Liang Q, Stafford SJ, Goplen N, Dharajiya N, Guo L, Sur S, Gaestel M, Alam

R. MK2 controls the level of negative feedback in the NF-kappaB pathway and is essential for vascular permeability and airway inflammation. *J Exp Med* 2007;204(7):1637-52.

Ehltling C, Lai WS, Schaper F, Brenndorfer ED, Matthes RJ, Heinrich PC, Ludwig S, Blackshear PJ, **Gaestel M**, Haussinger D, Bode JG. Regulation of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) mRNA stability by TNF-alpha involves activation of the MKK6/p38MAPK/MK2 cascade. *J Immunol* 2007;178(5):2813-26.

Übersichtsarbeiten

Gaestel M, Mengel A, Bothe U, Asadullah K. Protein kinases as small molecule inhibitor targets in inflammation. *Curr Med Chem* 2007;14(21):2214-34.

Asadullah K and **Gaestel M**. Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Inflammation - An Overview.

Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly **Current Medicinal Chemistry** - Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents) 2007; **6** (1):3-4.

Tamura T and **Koch A**. Tyrosine Kinases as Targets for Anti-Inflammatory Therapy. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry* - Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents) 2007; **6** (1):47-60.

Hitti E and **Kotlyarov A**. The ERK and p38MAPK Pathways as Targets for Anti-Inflammatory Therapy. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry* - Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents) 2007; **6** (1): 85-97.

Buchbeiträge

Binz T, Rummel A, **Karnath T**, **Mahrhold S**, and Bigalke H. Cell entry strategy of botulinum neurotoxins. In: Goudey-Perrière F, Benoit É, Marchot P, Popoff M, editors. *Toxines émergentes: nouveaux risques*. Cachan, Lavoisier; 2007. p. 89-96.

Kotlyarov A and **Gaestel M**. Protein kinases as substrates for SAPKs. In: Posas F and Nebreda AR, editors. *Topics in Current Genetics* 20: Stress-activated protein kinases. Springer, Heidelberg, 2007, p. 243-260.

Buch-Herausgeberschaft

Asadullah K and **Gaestel M**. Hot Topic: Kinase Targets and Inhibitors in Inflammation. Special Issue of *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry - Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)*, Volume 6, Number 1, February 2007, Bentham Science Publishers.

Asadullah K and **Gaestel M**. Kinase Targets and Inhibitors in Inflammation. *Transworld Research Network, Kerala*, 2007, ISBN: 81-7895-257-2.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 17 Abstracts publiziert.

Promotionen

Tino Karnath (Dr. rer. nat.): Produktion rekombinanter Neurotoxine und Charakterisierung ihrer Wechselwirkungen mit Proteinrezeptoren.

Meera Shah (Ph. D.): Control of IkBa mRNA degradation.

Basant K. Thakur (Ph. D.): Involvement of KSRP protein in the AU-rich element-dependent degradation of IL-8 mRNA.

Anastassiiia Vertii (Ph. D.): Analysis of properties of heat shock protein Hsp25/27 in MK2-deficient cells and description of stress-induced Hsp25/27-containing nuclear stress granules.

Diplome

Heidi Duske (Dipl. Biol.): Kontrolle des Abbaus von messenger RNA durch das regulatorische Protein KSRP.

Kerstin Kuhn (Bachelor, Life Science): Ubch8 abhängige, fusionsbedingte ISGylierung.

Stipendiaten

Stefan Jutzi (cand. med.): Stipendium im Rahmen der strukturierten Doktorandenausbildung der MHH.

Basant K. Thakur (M. Sc.): Stipendium des MD/PhD-Programms der HBRS.

Jessica Schwermann (Dipl.-Biotechn.): Stipendium des MD/PhD-Programms der HBRS.

Ratnesh Kumar Srivastav (M. Sc.): Stipendium des MD/PhD-Programms der HBRS.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Thomas Binz: Gutachter für die Human Frontier Science Organization.

Matthias Gaestel: Sondergutachter der DFG, Gutachter für Deutsche Krebshilfe, EMBO, Wellcome Foundation (UK), Alliance for Cellular Signalling (Nature), Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada und diverse Zeitschriften, Koordinator des EU-Netzwerks „Modulation of Signalling for the Treatment of Cancer, Diabetes and Inflammation“. Managing Editor: *Frontiers in Biosciences*; Editorial Advisory Board Member: *Current Medicinal Chemistry*; Consulting Editor: *J. Leukocyte Biology*.

Helmut Holtmann: Sondergutachter der DFG, Gutachter für MINERVA (Max-Planck-Gesellschaft), Medical Research Council (UK), German-Israeli Foundation, Israel Science Foundation und diverse Zeitschriften.

Renate Scheibe: Gutachterin für die TELETHON-Foundation, Italien, und diverse Zeitschriften.

Teruko Tamura-Niemann: Gutachterin für die Human Frontier Science Organization.

Institut für Zelluläre Chemie

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

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

Forschungsprofil

Die wissenschaftlichen Themen meiner Gruppe werden durch das Interesse an der Biosynthese und Funktion zellulärer Glycoconjugate gebündelt. Als Glycocalyx (über Proteine und Lipide gebunden) bilden die Zucker den äußeren Saum der tierischen Zelle und im Wesentlichen das „Vokabular“, mit dessen Hilfe die Zelle in Kommunikation mit ihrer Umgebung tritt. Veränderungen im Glycosylierungsmuster können schnell erreicht werden und begleiten die Steuerung zahlreicher (mit hoher Wahrscheinlichkeit aller) biologischen Prozesse. Einige Beispiele im Vertebraten sind: die Ausbildung ontogenetischer Muster, Adhärenz- und Wanderung von Entzündungs- und Nervenzellen, Entwicklung und Vermehrung von Tumorzellen. Im letzteren Falle werden Glycotope auch genutzt, um „Tarnkappen“ auszubilden, die die Tumorzellen vor dem Immunsystem schützen. Schließlich ist die Empfindlichkeit eines Organismus für Pathogene im Wesentlichen über die anwesenden Zuckerdeterminanten bestimmt.

Wir konzentrieren uns auf die Darstellung von Glycosylierungswegen im Verlauf zellulärer Entwicklungsprogramme, um so biologische Schalter zu definieren, über deren Beeinflussung das Differenzierungsprogramm von Zellen unterbrochen, in seiner Richtung verändert, oder, wie im Falle regenerativer Vorgänge gefordert, umgekehrt werden kann. In einem zweiten Schwerpunkt, der Glycoparasitologie, steht die Darstellung von Unterschieden in den Glycosylierungswegen von Wirt und eukaryontischen Pathogenen (*Aspergillus fumigatus*; *Leishmania major*) im Mittelpunkt. Mit der Aufdeckung von Unterschieden sollen Zielstrukturen für den therapeutischen Angriff definiert werden. Ein dritter Schwerpunkt widmet sich dem Studium der Evolution von Bakteriophagen. Studienobjekte sind dabei Phagen, die bekapselte humanpathogene Bakterien befallen. Neben dem Erkenntnisgewinn zur Entwicklung von Wirtsspezifitäten besteht das langfristige Ziel dieser Arbeiten in der Erarbeitung neuer, Phagen-basierter Therapiekonzepte zur Bekämpfung bakterieller Infektionen.

Forschungsprojekt

Bedeutung der Polysialyltransferasen ST8SialII und ST8SialIV: zwei Enzyme für das Finetuning zellulärer Interaktionen

Kohlenhydratstrukturen auf Proteinen und Lipiden der Zelloberfläche stellen wichtige Kommunikationsstrukturen für die Entwicklung und den Erhalt des Nervensystems dar. Ein herausragendes Beispiel ist das saure Polysaccharid Polysialinsäure, das aus über fünfzig α 2,8-glykosidisch verknüpften Sialinsäureeinheiten bestehen kann. Als charakteristische posttranslationale Modifikation des neuronalen Zelladhäsionsmoleküls (NCAM) übernimmt Polysialinsäure (PolySia) eine Schlüsselfunktion in der

Regulation NCAM-vermittelter zellulärer Interaktionen (s. Abb. 1). Die raumfordernden, negativ-geladenen Polysialinsäure-Ketten verdecken das darunter liegende Protein, so dass die Funktion des NCAM vollständig verändert und aus einem Adhäsionsmolekül ein anti-adhäsiver Faktor wird. Entsprechend spielt die polysialylierte Form des NCAMs eine wichtige Rolle in verschiedenen dynamischen Prozessen wie der Wanderung neuronaler Vorläuferzellen, der Ausbildung von Axonen, der Synaptogenese sowie der für Lern- und Gedächtnisleistungen wichtigen synaptischen Plastizität.

Für die Biosynthese von Polysialinsäure hat die Natur gleich zwei Enzyme bereitgestellt: die Polysialyltransferasen ST8SialI und ST8SialIV. Durch die Generierung genetisch veränderter Mäuse, denen beide Enzyme fehlen, konnten wir erstmals zeigen, dass der Verlust von PolySia mit schwerwiegenden Hirndefekten, postnataler Wachstumsretardierung und frühzeitigem Tod einhergeht [1]. Verursacht wird dieser letale Phänotyp durch unphysiologisch auftretendes „nacktes“, d.h. PolySia-freies NCAM.

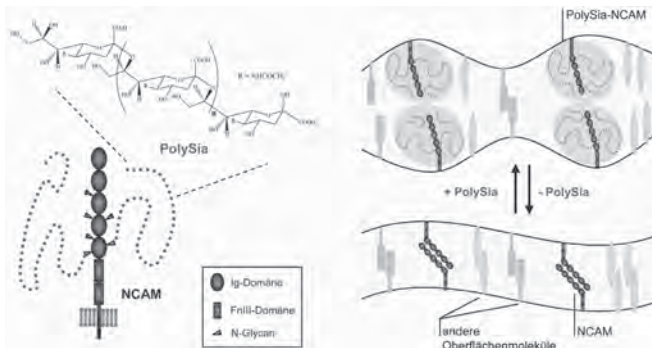


Abb. 1: Aufbau von polysialyliertem NCAM (PolySia-NCAM) und Modell zur biologischen Relevanz von PolySia an Zell-Zell-Kontakten.

Dieses kann offensichtlich „unerwünschte“ Wechselwirkungen mit anderen Molekülen eingehen, die während der normalen Entwicklung durch vorübergehende Polysialylierung des NCAMs unterbunden werden. Nachdem wir die essentielle Bedeutung der PolySia als Regulator der NCAM-Wechselwirkungen herausgearbeitet hatten, haben wir uns der Rolle der einzelnen Polysialyltransferasen zugewandt. Sowohl ST8SialI als auch ST8SialIV können unabhängig von einander NCAM polysialylieren und zeigen während der Hirnentwicklung zeitweise vollständig überlappende Expressionsmuster. Durch Analyse der NCAM-Polysialylierung in perinatalem Gehirn von neun Mauslinien, die sich nur in der Zahl der funktionellen Polysialyltransferase-Allele unterscheiden (s. Abb. 2), konnten wir zeigen, dass über die Expressionshöhe der beiden Enzyme nicht nur die Gesamtmenge an PolySia sondern auch das Kettenlängenmuster, die Zahl der PolySia-Ketten je NCAM-Molekül sowie das Verhältnis von polysialyliertem zu nicht polysialyliertem NCAM gesteuert wird [2]. Die koordinierte Interaktion von ST8SialI und ST8SialIV ermöglicht somit eine Feineinstellung der NCAM-Polysialylierung. Da die Dimensionen des Kohlenhydratpolymers die Zugänglichkeit des darunterliegenden NCAM-Proteins bestimmen, eröffnet sich über die Steuerung der Kettenlänge und der Zahl der Ketten je NCAM-Molekül die Möglichkeit zur flexiblen Regulation zellulärer Interaktionen.

Da seit langem bekannt war, dass der PolySia-Spiegel nach der Geburt dramatischen Veränderungen unterliegt, haben wir die NCAM-Polysialylierung während der ersten drei Wochen der postnatalen

Maushirnentwicklung verfolgt. In diesem Zeitfenster erfolgt eine rapide Zunahme der Hirngröße, die Bildung einer riesigen Zahl von Interneuronen, die Proliferation von Gliazellen, die neuronale Reifung von Axonen und Neuriten sowie die Myelinisierung von Nervenzellen. Unsere Studie lieferte nun erstmals einen genauen und umfassenden Überblick über die entwicklungsabhängigen Veränderungen des Polysialylierungsstatus des NCAMs [3]. In den ersten neun Tagen hält die PolySia-Biosynthese mit der Verdreifachung der Hirnmasse Schritt und der gesamte NCAM-Pool wird in der polysialylierten Form gehalten. Nach dem 9. postnatalen Tag und damit parallel zum Abschluss wichtiger morphogenetischer Prozesse kommt es innerhalb einer Woche zu einem dramatischen Abfall der PolySia-Menge, der mit einem Wechsel von polysialyliertem zu nicht-polysialyliertem NCAM verbunden ist. Im Erwachsenenstadium finden sich schließlich nur noch 10% der PolySia-Menge des perinatalen Gehirns. In ST8SialV-defizienten Mäusen folgte der PolySia-Spiegel dem gleichen zeitlichen Verlauf wie in Wildtyp-Mäusen.

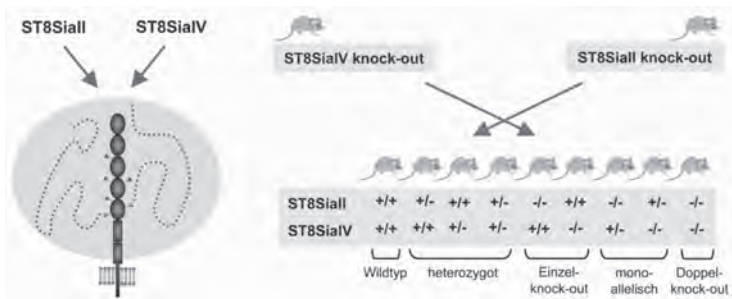


Abb. 2: Genetische Mausmodelle zur Analyse der Rolle der beiden Polysialyltransferasen ST8SialI und ST8SialIV

Allerdings wurde eine Verschiebung im Kettenlängenmuster hin zu mehr kürzeren Ketten beobachtet, was zeigt, dass ST8SialIV für die Struktur der PolySia einen wichtigen Beitrag leistet. Der Verlust von ST8SialI führte zu deutlichen Veränderungen im zeitlichen Verlauf des postnatalen PolySia-Abfalls. So konnten wir in Hirnen von ST8SialI-knock-out-Mäusen bereits zum Zeitpunkt der Geburt 40% und am postnatalen Tag 9 sogar 60% weniger PolySia beobachtet. Dieser verfrühte Abfall des PolySia-Spiegels war mit dem verfrühten Auftreten von PolySia-freiem NCAM verbunden. Dieses unphysiologische „nackte“ NCAM korrelierte mit dem Auftreten struktureller Defekte im Hippocampus und verschiedenen Fasertrakten, die nur in ST8SialI- nicht jedoch in ST8SialIV-knock-out-Mäusen auftreten. In einer aktuellen, noch nicht publizierten Studie konnten wir über die Analyse von weiteren Mauslinien, die sich außer in der Expression von ST8SialI und ST8SialIV auch in der Anzahl funktioneller NCAM-Allele unterscheiden, zeigen, dass die Menge an unphysiologisch auftretendem „nacktem“ NCAM exakt mit dem Ausmaß der in den unterschiedlichen Linien beobachteten Hirndefekte korreliert. Insgesamt belegen diese Studien eindrücklich die koordinierte Kontrolle der NCAM-Polysialylierung durch zwei unabhängig von einander regulierte Enzyme und die Bedeutung dieses zellulären Regulationsmechanismus für die geordnete Entwicklung des Säugerhirns.

Literaturzitate:

[1] Weinhold B, Seidenfaden R, Röckle I, Mühlhoff M, Schertzinger F, Conzelmann S, Marth JD,

Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H. Genetic ablation of polysialic acid causes severe neurodevelopmental defects rescued by deletion of the neural cell adhesion molecule. J. Biol. Chem. 2005;280:42971-77.

[2] Galuska SP, Oltmann-Norden I, Geyer H, Weinhold B, Kuchelmeister K, Hildebrandt H, Gerardy-Schahn R, Geyer R, Mühlenhoff M. Polysialic acid profiles of mice expressing variant allelic combinations of the polysialyltransferases ST8SialI and ST8SialIV. J. Biol. Chem. 2006;281:31605-15.

[3] Oltmann-Norden I, Galuska SP, Hildebrandt H, Geyer R, Gerardy-Schahn R, Geyer H, Mühlenhoff M. Impact of the polysialyltransferases ST8SialI and ST8SialIV on polysialic acid synthesis during postnatal mouse brain development. J. Biol. Chem. 2008;283:1463-71.

Nature Featured Article. <http://www.functionalglycomics.org/fg/update/2008/080110/full/fg.2008.2.shtml>

■ Beteiligte Wissenschaftler: Dr. Martina Mühlenhoff, Imke Oltmann-Norden, Prof. Herbert Hildebrandt, Dr. Birgit Weinhold, Prof. Rita Gerardy-Schahn; Kooperationspartner: Dr. Hildegard Geyer und Prof. Rudolf Geyer, Biochemisches Institut, Justus-Liebig-Universität Gießen; Förderung: DFG; EU PROMEMORIA

Weitere Forschungsprojekte

Rebirth: Regenerative Biology and Reconstructive Therapy. Junior Research Group zum Thema: "Glycomics"

■ Projektleiter: Prof. Dr. Rita Gerardy-Schahn; Förderung: DFG-Exzellenz-Cluster

Polysialinsäure: Evaluation eines neuen Werkstoffs als Gerüstsubstanz für die Herstellung artifizierender Gewebe. Teilprojekt zum Thema: „Purification and recombinant production of polysialic acid“

■ Projektleiter: Prof. Dr. Rita Gerardy-Schahn; Förderung: DFG-Forschergruppe

Polysialinsäure: Evaluation eines neuen Werkstoffs als Gerüstsubstanz für die Herstellung artifizierender Gewebe. Teilprojekt zum Thema: „Studies on the controlled degradation of polysialic acid scaffolds“

■ Projektleiter: Prof. Dr. Rita Gerardy-Schahn; Förderung: DFG-Forschergruppe

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

■ Projektleiter: Prof. Dr. Rita Gerardy-Schahn; Förderung: DFG-Forschergruppe

PROMEMORIA "From cell-cell recognition to memory formation. New strategies for the treatment of dysfunctional plasticity, learning and memory"

■ Projektleiter: Prof. Dr. Rita Gerardy-Schahn; Förderung: EU Teilprojekt im Rahmen eines Integrated Projects (IP).

Studies on the significance of nuclear localisation of the murine CMP-N-acetylneuraminic acid synthetase

■ Projektleiter: Dr. Anja-Katharina Münster-Kühnel; Förderung: DFG-Normalverfahren

Charakterisierung der Glykosylierungseigenschaften der Polysialyltransferasen ST8SialI und ST8SialIV

■ Projektleiter: Dr. Martina Mühlenhoff; Kooperationen: Dr. Hildegard Geyer, Biochemisches Institut, Universität Gießen; Förderung: DFG-Normalverfahren

Funktionelle Charakterisierung der Polysialinsäure-modifizierenden O Acetyltransferasen von Neisseria meningitidis und Escherichia coli K1

■ Projektleiter: Dr. Martina Mühlenhoff; Kooperationen: Prof. Ulrich Vogel, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Universität Würzburg; Förderung: DFG-Normalverfahren

Regulation des Wachstums- und Metastasierungspotentials von Neuroblastomen durch Expression und Modifikation des neuronalen Zelladhäsionsmoleküls (NCAM)

■ Projektleiter: Dr. Martina Mühlenhoff und Prof. Herbert Hildebrandt; Kooperationen: Prof. Sylvia Glüer, Kinderchirurgie, MHH und Prof. Udo Schumacher, Anatomie II, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Förderung: Deutsche Krebshilfe im Rahmen des Förderschwerpunkts „Zelladhäsion, Invasion und Metastasierung: Molekulare Grundlagen und klinische Bedeutung bei der Tumorprogression“

Aspergillus fumigatus: Identifizierung von Enzymen im Biosyntheseweg der Galactofuranose

■ Projektleiter: Dr. Hans Bakker, Prof. Dr. Françoise Routier; Förderung: DFG im Rahmen des Graduiertenkollegs „Mukosale Erreger-Wirt-Interaktionen“, Sprecher Prof. Dr. P. Valentin-Weigand, Tierärztliche Hochschule Hannover

Gerichtete Inaktivierung des bifunktionellen Zuckernucleotid Transportproteins für UDP-Xylose und UDP-N-Acetylglucosamin

■ Projektleiter: Dr. Birgit Weinhold, Dr. Hans Bakker; Förderung: DFG im Rahmen des Graduiertenkollegs „Charakterisierung pathophysiologischer Versuchstiermodelle“, Sprecher Prof. Dr. H-J. Hedrich, Medizinische Hochschule Hannover

Originalpublikationen

- Bergfeld AK**, Claus H, Vogel U, **Mühlenhoff M**. Biochemical characterization of the polysialic acid specific O-acetyltransferase NeuO of Escherichia coli K1. J. Biol. Chem.2007; 282(30):22217-27.
- Curreli S, Arany Z, **Gerardy-Schahn R**, Mann D, and Stamatou NM. Polysialylated neuropilin-2 is expressed on the surface of human dendritic cells and modulates dendritic cell-T lymphocyte interactions. J. Biol. Chem.2007; 282(42):30346-56.
- Freiberger F**, Claus H, **Günzel A**, **Oltmann-Norden I**, Vionnet J, **Mühlenhoff M**, Vogel U, Vann WF, **Gerardy-Schahn R**, **Stummeyer K**. Biochemical characterization of a Neisseria meningitidis poly-sialyltransferase reveals novel functional motifs in bacterial sialyltransferases. Mol. Microbiol. 2007;65(5):1258-75.
- Galuska SP, Geyer R, **Mühlenhoff M**, Geyer H. Characterization of Oligo- and Polysialic Acids by MALDI-TOF-MS. Anal. Chem.2007;79(18):7161-9.
- Galuska SP, Geyer R, **Gerardy-Schahn R**, **Mühlenhoff M**, Geyer H. Enzyme-dependent variations in the polysialylation of the neural cell adhesion molecule NCAM in vivo. J. Biol. Chem. 2008;283(1):17-28 [Epub Nov 6, 2007].
- Haile Y., Haastert K, Cesnulevicius K, **Stummeyer K**, Timmer M, Berski S, Dräger G, **Gerardy-Schahn R**, Grothe C. Culturing of glial and neuronal cells on polysialic acid. Biomaterials 2007;28(6):1163-73.
- Haselhorst T, **Münster-Kühnel AK**, **Oschlies M**, Tiralongo J, **Gerardy-Schahn R**, Itzstein MV. Direct detection of ligand binding to Se-pharose-immobilised protein using saturation transfer double difference (STDD) NMR spectroscopy. Biochem. Biophys. Res. Commun.2007; 359(4):866-70.
- Jensen M, Klehr M, Vogel A, Schmitz S, Tawadros S, **Mühlenhoff M**, Pluck A, Fischer T, Schomacker K, Schultze JL, Berthold F One step generation of fully chimeric antibodies using Cgamma1- and Ckappa mutant mice. J. Immunother. 2007;30(3):338-349.
- Klecza B**, **Lamerz AC**, van Zandbergen G, Wenzel A, **Gerardy-Schahn R**, Wiese M, **Routier FH**. Targeted gene deletion of Leishmania major UDP-galactopyranose mutase leads to attenuated virulence. J. Biol. Chem. 2007;282(14):10498-505.
- Krylov V, Ustyuzhanina N, Grachev A, **Bakker H**, Nifantie. Stereoselective Synthesis of the 3-Aminopropyl Glycosides of α -D-Xyl-(1->3)- β -D-Glc and α -D-Xyl-(1->3)- α -D-Xyl-(1->3)- β -D-Glc and of Their Corresponding N-Octanoyl Derivatives. Synthesis 2007;20:3147-3154.
- Leiman PG, Battisti AJ, Bowman VD, **Stummeyer K**, **Mühlenhoff M**, **Gerardy-Schahn R**, Scholl D, Molineux IJ. The Structures of Bacteriophages K1E and K1-5 Explain Processive Degradation of Polysaccharide Capsules and Evolution of New Host Specificities. J. Mol. Biol.2007; 371(3):836-49.
- Maggioni A, von Itzstein M, **Gerardy-Schahn R**, Tiralongo J. Targeting the expression of functional murine CMP-sialic acid transporter to the E. coli inner membrane. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007;362(3):779-84.

Markram K, **Gerardy-Schahn R**, Sandi C. Selective learning and memory impairments in mice deficient for polysialylated NCAM in adulthood. *Neuroscience* 2007;144(3):788-96.

Marx M, Rivera-Milla E, **Stummeyer K**, **Gerardy-Schahn R**, Bastmeyer M Divergent evolution of the vertebrate polysialyltransferase Stx and Pst genes revealed by fish-to-mammal comparison. *Dev. Biol.* 2007;306(2):560-571.

Oltmann-Norden I, Galuska SP, **Hildebrandt H**, Geyer R, **Gerardy-Schahn R**, Geyer H, **Mühlenhoff M**. Impact of the polysialyltransferases ST8SialI and ST8SialIV on polysialic acid synthesis during postnatal mouse brain development. *J. Biol. Chem.* 2008;283(3):1463-71 [Epub Nov 28, 2007].

Pekcec A, **Mühlenhoff M**, **Gerardy-Schahn R**, Potschka H. Impact of the PSA-NCAM system on pathophysiology in a chronic rodent model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol. Dis.* 2007; 27(1):54-66.

Rouwendaal GJ, Wuhrer M, Florack DE, Koeleman CA, Deelder AM, **Bakker H**, Stoop GM, van Die I, Helsper JP, Hokke CH, Bosch D. Efficient introduction of a bisecting GlcNAc residue in tobacco N-glycans by expression of the gene encoding human N-acetylglucosaminyltransferase III. *Glycobiology* 2007;17(3):334-44.

Schwarzer D, **Stummeyer K**, **Gerardy-Schahn R**, **Mühlenhoff M**. Characterization of a novel intra-molecular chaperone domain conserved in endosialidases and other bacteriophage tail spike and fiber proteins. *J. Biol. Chem.* 2007; 282(5):2821-2831.

Steiner T, **Lamerz AC**, Hess P, Breithaupt C, Krapp S, Bourenkov G, Huber R, **Gerardy-Schahn R**, Jacob U. Open and closed struc-

tures of the UDP-glucose pyrophosphorylase from *Leishmania major*. *J. Biol. Chem.* 2007; 282(17):13003-10.

Stolz A, Haines N, Pich A, Irvine KD, Hokke CH, Deelder AM, **Gerardy-Schahn R**, Wuhrer M, **Bakker H**. Distinct contributions of beta4GalNAcTA and beta4GalNAcTB to *Drosophila* glycosphingolipid biosynthesis. *Glycoconj. J.* 2007 Sep 18; [Epub ahead of print]

Tiralongo J, Fujita A, Sato C, Kitajima K, Lehmann F, **Oschlies M**, **Gerardy-Schahn R**, **Münster-Kühnel AK**. The rainbow trout CMP-sialic acid synthetase utilises a nuclear localization signal different from that identified in the mouse enzyme. *Glycobiology* 2007;17(9):945-54.

Übersichtsarbeiten

Hildebrandt H, **Mühlenhoff M**, **Weinhold B**, **Gerardy-Schahn R**. Dissecting polysialic acid and NCAM functions in brain development. *J. Neurochem* 2007;103(Suppl.1): 56-64.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 35 Abstracts publiziert.

Promotionen und Diplomarbeiten

Jutta Fuhlrott (Dr. rer. nat.): Funktionelle Inaktivierung eines UDP-Xylose spezifischen Transportproteins über homologe Rekombination.

Myriam Elschami (Dipl. biochem.): Biochemische Charakterisierung der polysialinsäurespezifischen O-Acetyltransferase aus *Neisseria meningitidis* Serogruppe W-135 und Y.

Benjamin Kraft (Dipl. biochem.): Topologiestudien zum DHHc-Protein aus *Drosophila melanogaster*.

Manuela Rollenhagen (Dipl. biochem.): Charakterisierung Bakteriophagen-assoziiertes K5 Kapselpolysaccharid-Lyase.

Wiebke Schaper (Dipl. biochem.): In vitro Evolution pro- und eukaryotischer CMP-Sialinsäure-Synthetasen.

Meike Scharenberg (Dipl. biochem.): Charakterisierung der β 4GalNAcTA und der DHHC-Protein abhängigen β 4GalNAcTB aus *Drosophila melanogaster*.

Miriam Schiff (Dipl. biochem.): Bedeutung von Polysialinsäure und NCAM für die Migration neuroektodermaler Tumorzellen.

Sonja Wilke (MA Sc.): Untersuchung von Struktur/Funktionsbeziehungen der UDP-Glucose Pyrophosphorylase aus *Leishmania major*.

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

■ Direktor: Prof. Dr. Michael P. Manns

Tel.: 0511 / 532-3305 • E-Mail: manns.michael@mh-hannover.de • www.99.mh-hanover.de/kliniken/gastro/gastro.htm

Forschungsprofil

Die Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie zeichnet sich hepatologische, gastroenterologisch, endokrinologische, ernährungsmedizinische, infektiologische, intensivmedizinische und gastroenterologisch-onkologische klinische Schwerpunkte aus. Hepatologische Schwerpunkte beinhalten die Hepatitis und Lebertransplantation und die gastroenterologischen Schwerpunkte beinhalten einerseits die endoskopische Diagnostik und Therapie, sowie der diagnostische, invasive und endoskopische Ultraschall.

Neben der klinischen Forschung gibt es eine Reihe von Arbeitsgruppen, die Grundlagen orientierte Forschung auf dem Gebiet der Gastroenterologie und Hepatologie, Endokrinologie, Diabetologie, gastrointestinalen Onkologie und Immunologie. Darüber hinaus gibt es intensive Aktivitäten auf dem Gebiet der Stammzellforschung und der Zelltherapie. Die wissenschaftlichen Arbeiten werden zum Großteil durch nationale Fördereinrichtungen (Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB, Klinische Forschergruppe, Graduiertenkolleg und Einzelanträge) und das BMBF unterstützt. Darüber hinaus werden einzelne Projekte auch international gefördert (Bill and Melinda Gates Foundation). Seit Mitte 2007 wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft ein neuer SFB unter Beteiligung mehrerer Arbeitsgruppen der Abteilung mit dem Titel „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“ gefördert, dessen Sprecher Herr Prof. Dr. Manns ist.

Forschungsprojekte

Immuntherapie des HCC

Das hepatozelluläre Karzinom gehört weltweit zu den 5 häufigsten Tumoren mit einer jährlichen Neuerkrankungsrate von 1 Million Fällen weltweit. HCCs entstehen zu ca. 80% auf dem Boden einer Leberzirrhose, die wiederum verschiedene Ursachen haben kann. Am häufigsten kommen hier virale Hepatitiden sowie Alkoholkonsum vor. Die Prognose des unbehandelten HCC ist schlecht und wird im wesentlichen durch die Größe des Tumors, die Anzahl der Tumorherde, den Schweregrad der Leberfunktionsstörung, das Ausmaß einer Tumorkachexie und eine möglichen Einbruch in die Pfortader beeinflusst. Die mittlere Überlebensrate für Patienten mit fortgeschrittenem HCC beträgt 3.2 Monate.

Derzeitige Therapieoptionen beinhalten chirurgische (Resektion und Lebertransplantation als

potentiell kurativ Therapiemaßnahmen) sowie nicht-chirurgische Verfahren (transarterielle Chemoembolisation und lokalablativ Verfahren wie perkutane Ethanolinstillation oder Radiofrequenzablation). Lokalablativ Therapieverfahren haben in der Vergangenheit eine hohe Wirksamkeit zur Behandlung des HCC gezeigt. Konventionelle zytotoxische Chemotherapien zur Behandlung des HCC konnten bisher keinen Erfolg zeigen. Erst im vergangenen Jahr zeigt die molekulare Therapie mit einem Multi-Tyrosinkinase Inhibitor erste Erfolge in der systemischen Therapie des HCC, jedoch konnte auch hier noch ein Verlängerung des mittleren Überlebens um wenige Monate erreicht werden. Aus diesem Grund werden alternative Verfahren intensiv erforscht. Hierzu gehören die Gentherapie und Immuntherapie.

Immunologische Therapiemaßnahmen werden bereits seit vielen Jahren zur Behandlung verschiedener Tumore untersucht. Es gibt verschiedene Hinweise, dass auch beim HCC eine starke Immunantwort gegen den Tumor die Prognose von Patienten mit HCC stark beeinflussen kann. In einer retrospektiven Untersuchung an chirurgisch entfernten HCCs zeigte sich, dass solche Patienten, bei denen sich eine

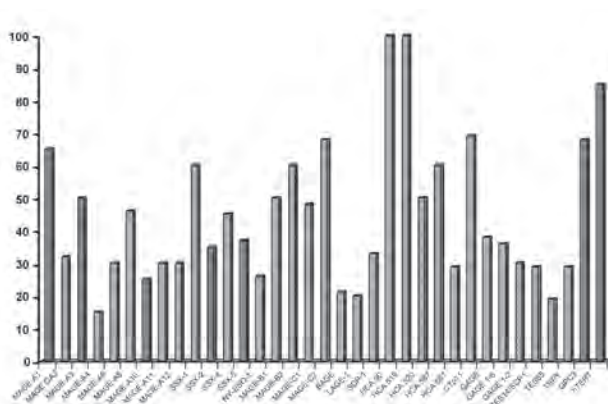


Abb. 1: Expression von Tumorantigenen und spontane Immunantworten bei HCC Patienten.

ausgeprägte Infiltration von CD4+ und CD8+ T Zellen im HCC nachweisen lässt, eine signifikant erhöhte 5-Jahres-Überlebensrate aufwiesen. In einer anderen Untersuchung wurden Patienten nach Resektion ihres HCC mit in vitro aktivierten Lymphozyten behandelt. Auch wenn es sich bei dieser Untersuchung um eine Therapie mit unspezifisch stimulierten Lymphozyten handelte, so zeigte sich trotzdem bei den Patienten mit Therapie ein verlängertes tumorfreies Überleben.

Tumor-spezifische Immuntherapien erscheinen daher zur Therapie des HCC aus einer Reihe verschiedener Gründe sehr sinnvoll:

1. Systemische molekulare Therapien können das mittlere Überleben von Patienten mit HCC nur um wenige Monate verlängern. Damit bleibt die Prognose der Erkrankung infaust und alternative Therapieverfahren werden dringend gebraucht.
2. Patienten mit Leberzirrhose haben ein geschätztes Risiko von bis zu 20% in den 5 Jahren ein HCC zu entwickeln, damit handelt es sich bei dieser Patientenkollektiv, für das in Zukunft auch prophylaktische Impfungen in Frage kommen werden.
3. Es konnte gezeigt werden, dass Immunologische Reaktionen das Überleben von Patienten mit HCC verbessern.

4. Mögliche Tumor-spezifische Antigene beim HCC sind bekannt und erlauben eine Tumor-spezifische Impfung.

5. Derzeit werden Patienten mit HCC mittels lokal-ablativer Therapieverfahren behandelt. Es ist durchaus möglich, dass diese Therapien eine immunologische Tumor-spezifische Reaktion hervorrufen, die durch eine Impfung dann noch zusätzlich verstärkt werden kann.

Die Arbeitsgruppe von Greten und Korangy beschäftigt sich seit mehreren Jahren damit, immunbasierte Therapiestrategien zu entwickeln. Diese Arbeiten wurden zunächst in Form von DFG Einzelanträgen unterstützt und werden jetzt im Rahmen der an der MHH etablierten Forschergruppe Molekulare Grundlagen und konsekutive Therapieansätze beim hepatozellulären Karzinom gefördert. Im Rahmen dieser Förderung wird einerseits untersucht, wie die Entstehung eines HCC die Tumor-spezifische Immunantwort bei Patienten mit HCC unterdrücken kann und andererseits, ob es möglich ist die Suppression durch gezielte immunologische Therapien wieder aufzuheben.

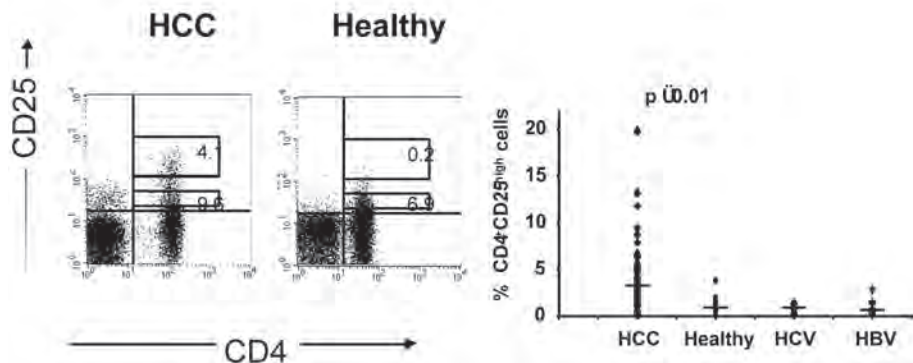


Abb.2: Nachweis von regulatorischen T Zellen im peripheren Blut von Gesunden und HCC Patienten mit Hilfe der Durchflusszytometrie (links). Kumulative Analyse von peripherem Blut von Patienten mit HCC, gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit anderen Lebererkrankungen.

So konnte erstmals gezeigt werden, dass Patienten mit HCC ohne eine spezifische immunologische Therapie erhalten zu haben Tumor-spezifische CD8⁺ und CD4⁺ T-Zellantworten aufweisen. Interessanterweise zeigte sich, gleichzeitig dass von 189 getesteten Patienten mit einem HCC 19 Patienten gegen das Tumorantigen NY-ESO spezifische Antikörperantworten aufwiesen. Dies bedeutet, dass bei einer Expressionsrate für NY-ESO-1 mit 25% die Hälfte aller Patienten mit NY-ESO-1 exprimierenden Tumoren auch eine spontane Immunantwort aufweist. Diese Daten zeigen somit, dass anders als ursprünglich erwartet, Tumor-spezifische Immunreaktionen bei einem großen Teil der Patienten mit HCC auch ohne spezifische immunologische Therapie nachzuweisen sind. Da diese Tumor-spezifischen Immunantworten jedoch den Verlauf der Erkrankung nicht wesentlich zu beeinflussen scheinen, haben wir untersucht, ob es immunologische Ursachen gibt, die zu einer Suppression der Tumor-spezifischen Immunantwort führen können.

Eine mögliche Ursache für die Immunsuppression ist die Vermehrung von regulatorischen CD4⁺CD25⁺ T-Zellen. Aus Untersuchungen an verschiedenen Mausmodellen gibt es zahlreiche Hinweise dafür, dass diese Zellen eine potente Tumor-spezifische Immunantwort unterdrücken. Aus

diesem Grund wurden regulatorische T Zellen im peripheren Blut von 84 Patienten mit HCC untersucht, und es konnte gezeigt werden, dass die Frequenz ungefähr dem dreifachen des gesunden Kontrollkollektiv entspricht und diese Zellen voll funktionell aktiv sind. Weiterhin fanden sich diese Zellen auch im Tumor sowie im Aszites von HCC Patienten, was die Vermutung nahe legt, dass diese Zellen lokal/peritumoral Immunantworten unterdrücken.

Im Rahmen einer aktuell laufenden klinischen Studie wird untersucht, ob es möglich ist diese regulatorischen T-Zellen einerseits zu eliminieren bzw. andererseits, ob die Elimination von regulatorischen T Zellen zu einer Verstärkung der Tumor-spezifischen Immunantwort führt. Zusammen gefaßt zeigt dieses Projekt eindrücklich, wie aus im Labor erhobenen immunologischen Untersuchungen neue Therapiekonzepte etabliert werden und ist damit ein sehr gutes Beispiel für translationale Forschungsansätze.

■ Projektleiter: T.Greten; F. Korangy; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Klinische Forschergruppe KFO 119: Molekulare Grundlagen und konsekutive Therapieansätze beim hepatozellulären Karzinom.

Weitere Forschungsprojekte

Regulation des Na⁺/HCO₃⁻-Kotransporters (NBC) in der Kolonschleimhaut

■ Projektleiter: O. Bachmann; Förderung: DFG

Regulation des Na⁺/HCO₃⁻-Kotransporters (NBC) in der Kolonschleimhaut: Pathophysiologische Bedeutung der basolateralen Anionenaufnahmemechanismen bei Mausmodellen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

■ Projektleiter: O. Bachmann; Förderung: DFG, Fortsetzungsantrag

Stellenwert der transienten Elastographie nach Lebertransplantation

■ Projektleiter: M. J. Bahr; Förderung: Novartis Pharma GmbH

Nachweis von Apoptosemarkern im Serum von HCV Patienten

■ Projektleiter: H. Bantel; Förderung: Firma Pfizer GmbH

Monitoring der Chemotherapieeffizienz durch neue Apoptosemarker

■ Projektleiter: H. Bantel; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Einfluss von Immunsuppressiva auf die Replikation und Infektiosität von Hepatitis C Virus in der Zellkultur.

■ Projektleiter: S. Ciesek; Förderung: HILF Antrag der MHH

Hepatitis-C-Virus (HCV)-spezifisches CD8 T-Zell-Rezeptor (TZR)-Repertoire: Bedeutung für Ausheilung oder chronischen Verlauf einer akuten HCV-Infektion

■ Projektleiter: M. Cornberg; Förderung: HILF MHH

Impact of heterologous immunity and CD8 T-cell cross-reactivity on the immunopathogenesis of acute HCV infection

■ Projektleiter: M. Cornberg; Förderung: DFG

Role of heterologous immunity for natural resistance to HCV infection (Verbundprojekt im HCV-Verbund 01KI0788)

■ Projektleiter: M. Cornberg; Förderung: BMBF

**Kompetenznetz Hepatitis
Projekt 1.1 und Projekt 3.6**

■ Projektleiter: M. Cornberg; Förderung: BMBF

Novel Mouse Models for Testing HIV and HCV Vaccines

■ Projektleiter: R. Balling; Förderung: Bill and Melinda Gates Foundation

Prospektive randomisierte Thyrosampler®

■ Projektleiter: M. Frass; Diagnostikstudie (AKH Wien, MHH)

Strukturiertes, maskenbasiertes, systematisches, SAP- taugliches Befundungssystem für die Sonographie

■ Projektleiter: Gebel; Förderung: Fa. MEDIBER., Stellung der Software und Softwareentwicklung durch MEDIBER

Alternative ein- und zweidimensionale Verfahren zur eindimensionalen dynamischen transienten Elastographie

■ Projektleiter: Boozari; Förderung: Fa. Zonare, Fa. Siemens, Stellung der Software durch Siemens

Identifikation von immunologisch relevanten Tumorantigenen

■ Projektleiter: T. Greten; Förderung: DFG, Klinische Forschergruppe KFO 119: Molekulare Grundlagen und konsekutive Therapieansätze beim hepatozellulären Karzinom

Tumorvakzine zur Therapie des Pankreaskarzinoms

■ Projektleiter: T. Greten; Förderung: DFG

Identification and characterization of CD4+ T cell antigens

■ Projektleiter: T. Greten; Förderung: Association for International Cancer Research

Herstellung von Tumor-spezifischen CD8+ T Zellen mit Hilfe von artifiziiellen Peptid-MHC-SC exprimierenden APC

■ Projektleiter: T. Greten; Förderung: Fresenius Stiftung

Der Effekt der Misteltherapie zur Behandlung des hepatozellären Karzinoms auf Überleben und tumorspezifische Immunreaktionen

■ Projektleiter: T. Greten; Förderung: H.W. & J. Hector Stiftung

CD4+CD25+ regulatorische T Zellen bei Patienten nach Lebertransplantation – immunologische und klinische Konsequenzen

■ Projektleiter: T. Greten; Förderung: DFG, Teilprojekt B2 im SFB 738 „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“

Hepatic Autoantigens in APS-1 Syndrome

■ Projektleiter: E. Jaeckel; Förderung: EU-Network EURAPS im 6 Rahmenprogramm

Dominant tolerance in type I diabetes

■ Projektleiter: E. Jaeckel; Förderung: Juvenile Diabetes Research Foundation / European Foundation for the Study of Diabetes

Negativer Selektion GAD65 reaktiver T Zellen im Typ I Diabetes

■ Projektleiter: E. Jaeckel; Förderung: Deutsche Diabetes Stiftung

Antigenspezifische regulatorische T Zellen zur Therapie der allogenen Transplantat-abstossung

■ Projektleiter: E. Jaeckel; Förderung: DFG, SFB 738 Teilprojekt B4

Identifikation, molekulare Charakterisierung und Isolation regulatorischer T Zellen

■ Projektleiter: E. Jaeckel; Förderung: DFG, SFB 738 Teilprojekt Z1

Immune tolerance in regenerative medicine. Arbeitsgruppe Immuntoleranz Exzellenz-cluster Rebirth

■ Projektleiter: E. Jaeckel; Förderung: DFG, Exzellenzinitiative

Influence of Prometheus treatment on plasma ADMA levels

■ Projektleiter: J. Kielstein; Förderung: Fresenius Medical Care Deutschland AG, Bad Homburg

Coagulation Studies under Prometheus Liver Support Therapy

■ Projektleiter: P. Krisper; Förderung: Fresenius Medical Care Deutschland AG, Bad Homburg

Molekulare Therapie des akuten Leberversagens durch siRNA vermittelte Hemmung proapoptotischer Mediatoren und Transduktion antiapoptotischer Fusionsproteine

■ Projektleiter: S. Kubicka; Förderung: DFG

Verbesserung der Virotherapie durch Rezeptor-unabhängige Infektion von soliden Tumoren

■ Projektleiter: S. Kubicka; Förderung: DFG

Induktion einer Immunantwort durch tumorspezifisch replikative adenovirale Vektoren zur Therapie des hepatozellulären Karzinoms

■ Projektleiter: S. Kubicka; Förderung: DFG

Gentherapeutische Strategien und Toleranzinduktion zur Verbesserung der Hepatozyten-Transplantation

■ Projektleiter: S. Kubicka; Förderung: DFG, SFB 738

Entwicklung von molekularen Therapiestrategien beim HCC

■ Projektleiter: S. Kubicka; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Hochselektiv tumorspezifisch replizierende Viren durch RNAi und Nutzung der tumorspezifischen Eigenschaften der p53- und Telomerase-Signaltransduktionswege

■ Projektleiter: S. Kubicka; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Design and Engineering of Gene Networks to respond to Alterations in Signal Transduction

■ Projektleiter: F. Kühnel; Förderung: EU Grant, NETSENSOR Pathways

Identifizierung des molekularen Mechanismus durch den p27kip1 die Differenzierung von Kolonkarzinom beeinflusst

■ Projektleiter: N.P. Malek; Förderung: DFG Einzelantrag

Hepatozelluläres Karzinom: Kontrolle proteolytischer Mechanismen zur Aufrechterhaltung der Gewebshomöostase in Leberepithelien

■ Projektleiter: N.P. Malek; Förderung: DFG

Gentherapeutische Strategien zur Verbesserung der Hepatozyten-Transplantation

■ Projektleiter: N.P. Malek; Förderung: DFG, SFB 738

Das F-Box Protein skp2 als potentielles Target innovativer Tumorthérapien

■ Projektleiter: N.P. Malek; Förderung: Deutsche Krebshilfe, Max Eder Gruppe

Exzellenzcluster REBIRTH Leitung der AG Zellproliferationskontrolle

■ Projektleiter: N.P. Malek; Förderung: DFG

Mechanismen der Cyclin E induzierten genetischen Instabilität in der Entstehung maligner Tumoren

■ Projektleiter: N.P. Malek; Förderung: Sander Stiftung

Identifizierung, funktionelle Analyse und Entwicklung von medizinischen Wirkstoffkandidaten

■ Projektleiter: N.P. Malek; Förderung: BMBF, BioRegio

Parenterale Ernährung mit olivenöl-basierte versus MCT/LCT- Fettemulsionen bei Patienten nach gastrointestinalen chirurgischen Eingriffen

■ Projektleiter: M. Momma; Förderung: Firma Baxter

Insulintherapie unter parenteraler Ernährung

■ Projektleiter: M. Momma; Förderung: B.Braun

Entwicklung und klinische Anwendung eines humanen Leberzelltransplantates

■ Projektleiter: M.Ott; Förderung: Cytonet GmbH & Co KG, Weinheim, Deutschland

Verbund: Standardisierung für die regenerative Medizin; Charakterisierung und Qualitätskontrolle von primären Hepatozyten und hepatischen Progenitorzellen durch standardisierte Analyse von Markern des hepatischen Phänotyps und Parametern der zellulären hepatischen Funktion

■ Projektleiter: M.Ott; Förderung: BMBF

Verbund: Genomische und funktionelle Analyse hepatozytärer Differenzierung multipotenter Stammzellpopulationen

■ Projektleiter: M.Ott; Förderung: BMBF, Bioprofilinitiative für die Region Braunschweig, Göttingen, Hannover

Lentiviral induzierte insertionelle Mutagenese in der Gentherapie von hereditären Lebererkrankungen

■ Projektleiter: M. Ott; Förderung: DFG, Teilprojekt C3 im SFB „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“

Prometheus European Liver Disease Outcome Study (HELIOS-Study; LIV-Prom-01-EU)

■ Projektleiter: K. Rifai; Förderung: Fresenius Medical Care Deutschland AG, Bad Homburg, Principal Investigator

Influence of Prometheus treatment on plasma ADMA levels

■ Projektleiter: J. Kielstein; Förderung: Fresenius Medical Care Deutschland AG, Bad Homburg

Molekulare Grundlagen der mukosalen Regulation humaner UDP-Glukuronosyltransferasen (UGT)

■ Projektleiter: C. P. Straßburg; Förderung: DFG, SFB 621 Projekt C3

Ambulante Portinfektionen unter heimparenteraler Ernährung

■ Projektleiter: A. Schneider; Förderung: Travacare

Evaluation des enteraler Kostaufbau mittels Duodenalsondenanlage auf Intensivstationen der MHH

■ Projektleiter: A. Schneider; Förderung: Fresenius Kabi

Enteraler Kostaufbau bei Sepsis/SIRS mit Intestamin®

■ Projektleiter: A. Schneider; Förderung: Fresenius Kabi

Molekulare Ursachen der Defektregulation der intestinalen Salzresorption bei Mukoviszidose und sekretorischer Diarrhöe – Rolle von PDZ-Domain bindenden Adapterproteinen

■ Projektleiter: U. Seidler; Förderung: DFG, SFB 621, Teilprojekt C9 „Pathobiologie der intestinalen Mukosa“

Zelluläre Regulation der intestinalen Bikarbonatsekretion

■ Projektleiter: U. Seidler; Förderung: DFG

Molecular Dysregulation of Intestinal Salt Absorption during Mucosal Inflammation

■ Projektleiter: U. Seidler; Förderung: UCB Pharma GmbH

German Immunology Network to study adaptation of Hepatitis C Virus from the 1978/79 single Source Outbreak to HLA-restricted Immune Responses in the German Population

■ Projektleiter: U. Spengler; Förderung: BMBF, Kompetenznetz Hepatitis

Charakterisierung der Rolle von Metabolisierungsenzym- und Transporterpolymorphismen beim hepatozellulären Karzinom

■ Projektleiter: C.P. Straßburg; Förderung: DFG

Molekulare Grundlagen der mukosalen Regulation humaner UDP-Glukuronosyltransferasen UGT

■ Projektleiter: C. P. Straßburg; Förderung: DFG, SFB 621 Projekt C3

Bedeutung der Transkriptionsfaktoren Nrf-2 und cJun für die hepatozelluläre Karzinogenese

■ Projektleiter: A. Vogel; Förderung: Deutsche Krebshilfe, Max-Eder-Nachwuchsprogramm

Bedeutung des Transkriptionsfaktors Nrf-2 für die Hämochromatose und die alkoholische Lebererkrankungen

■ Projektleiter: A. Vogel; Förderung: DFG

Bedeutung von Bid für die Fibrogenese und Karzinogenese in der Leber

■ Projektleiter: A. Vogel; Förderung: DFG, Klinische Forschergruppe KFO 119: Molekulare Grundlagen und konsekutive Therapieansätze beim hepatozellulären Karzinom

Regulation der Genexpression durch den Transkriptionsfaktor Nrf2: Bedeutung für hepatozelluläre Entzündungsreaktionen

■ Projektleiter: A. Vogel; Förderung: DFG

Influenza-HCV T cell cross-reactivity: Consequences for vaccination and antiviral therapy

■ Projektleiter: H. Wedemeyer; Förderung: Europäische Union „VIRGIL“-network-Working Platform 3, EU 6 Framework, EU

Clearance of HCV viremia in the absence of adaptive immunity: Frequency, clinical course and role of innate immune responses

■ Projektleiter: H. Wedemeyer; Förderung: BMBF, Netzwerk: Host and viral determinants for susceptibility and resistance to hepatitis C virus infection, Teilprojekt I

Therapy of acute and chronic hepatitis C virus infection: Immunological mechanisms of viral clearance

■ Projektleiter: H. Wedemeyer; Förderung: BMBF, Kompetenznetz Hepatitis, Teilprojekt 10.2.2

Untersuchung der Rolle von Mastzellen in der intestinalen Karzinogenese

■ Projektleiter: J. Wedemeyer; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Originalpublikationen

- Bachmann O**, Heinzmann A, Mack A, **Manns MP**, **Seidler U**. Mechanisms of secretion-associated shrinkage and volume recovery in cultured rabbit parietal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G711-7.
- Boozari B**, Nashan B, Hecker H, **Kubicka S**, Klempnauer J, **Strassburg C**, **Manns M**, **Gebel MJ**. The type of arterial anastomosis influences hepatic hemodynamics and overall survival in liver graft recipients. *Ultraschall Med* 2007; 28: 587-92.
- Broere, N. **J. Hillesheim**, **B. Tuo**, H. Jorna, A. B. Houtsmuller, S. Shenolikar, E.J. Weinman, M. Donowitz, **U. Seidler**, H. R. de Jonge, und Boris M. Hogema. CFTR is dysregulated in the intestine of NHERF-1 but not of NHERF-2 adaptor protein deficient mice. *J. Biol. Chem.*, Dec 28;282(52):37575-84, 2007.
- Choudhury AR**, Ju Z, **Djojsubroto MW**, **Schienke A**, **Lechel A**, **Schaetzlein S**, **Jiang H**, **Stepczynska A**, Wang C, Buer J, Lee HW, von Zglinicki T, Ganser A, Schirmacher P, Nakauchi H, **Rudolph KL**. Cdkn1a deletion improves stem cell function and lifespan of mice with dysfunctional telomeres without accelerating cancer formation. *Nat Genet* 2007; 39: 99-105.
- Ciesek S**, **Liermann H**, **Hadem J**, **Greten T**, **Tillmann HL**, **Cornberg M**, **Aslan N**, **Manns MP**, **Wedemeyer H**. Impaired TRAIL-dependent cytotoxic activity of CD1c-positive dendritic cells in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepatitis* 2008; online Dec 09 2007.
- Cinar A**, **Chen M**, **Riederer B**, **Bachmann O**, Wiemann M, **Manns M**, Kocher O, **Seidler U**. NHE3 inhibition by cAMP and Ca²⁺ is abolished in PDZ-domain protein PDZK1-deficient murine enterocytes. *J Physiol* 2007; 581: 1235-46.
- Cooksley H, Chokshi S, Maayan Y, **Wedemeyer H**, Andreone P, Gilson R, Warnes T, Paganin S, Zoulim F, Frederick D, Neumann AU, Brosgart CL, Naoumov NV. Hepatitis B e Antigen Loss During Adefovir Dipivoxil Therapy Is Associated With Enhanced Virus-Specific CD4+ T-Cell Reactivity. *Antimicrob Agents Chemother* 2007.
- Cornberg M**, Sheridan BS, Saccoccio FM, Brehm MA, Selin LK. Protection against vaccinia virus challenge by CD8 memory T cells resolved by molecular mimicry. *J Virol* 2007; 81: 934-44.
- Deterding K**, **Suneetha PV**, **Schlaphoff V**, **Hadem J**, **Metzler F**, **Bahr MJ**, **Manns MP**, **Cornberg M**, **Wedemeyer H**. Acute delta hepatitis associated with clearance of chronic HCV infection. *Infection* 2007; Epub ahead of print.
- Deterding K**, **Pothakamuri SV**, **Schlaphoff V**, **Hadem J**, **Metzler F**, **Bahr MJ**, **Manns MP**, **Cornberg M**, **Wedemeyer H**. Clearance of Chronic HCV Infection During Acute Delta Hepatitis. *Infection* 2007. (Case report)
- El-Armouche A, Gocht F, **Jaekel E**, Wittköpper K, Peeck M, Eschenhagen T. Long-term beta-adrenergic stimulation leads to downregulation of protein phosphatase inhibitor-1 in the heart. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9(11):1077-80.
- Fyttili P**, Tiemann C, **Wang C**, **Schulz S**, Schaffer S, **Manns MP**, **Wedemeyer H**. Frequency of very low HCV viremia detected by a highly sensitive HCV-RNA assay. *J Clin Virol* 2007; 39: 308-11.

Gamrekelashvili J, Krüger C, von Wasielewski R, Hoffmann M, Huster KM, Busch DH, **Manns MP, Korangy F, Greten TF**. Necrotic tumor cell death in vivo impairs tumor-specific immune responses. *J Immunol* 2007; 178: 1573-80.

Hadem J, Cornberg M, Langer F, **Schedel I**, Kirchhoff T, Niedermeyer J, **Manns MP**, Schofl C. Making sense of muscle fatigue and liver lesions. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 609-11. (Case report)

Hadem J, Westerkamp V, Trautwein C, Winkler M, **Manns MP**, Hafer C. Hepatic gas gangrene following liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 468-9. (Case report)

Hafer A, Kramer S, Duncker S, **Krüger M, Manns MP, Bischoff SC**. Effect of oral lactulose on clinical and immunohistochemical parameters in patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 36.

Herkel J, **Manns MP**, Lohse AW. Selenocysteine, soluble liver antigen/liver-pancreas, and autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2007; 46: 275-7.

Hillesheim, J. B. Riederer, B. Tuo, M. Chen, M. Manns, J. Biber, C. Yun, O. Kocher, und U. Seidler. Downregulation of small intestinal ion transport in PDZK1 (CAP70/NHERF3) deficient mice. *Pflügers Arch.* 2007 Jul;454(4):575-86, 2007.

Ju Z, Choudhury AR, Rudolph KL. A dual role of p21 in stem cell aging. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1100: 333-44.

Ju Z, Jiang H, Jaworski M, Rathinam C, **Gompf A**, Klein C, Trumpp A, **Rudolph KL**. Telomere

dysfunction induces environmental alterations limiting hematopoietic stem cell function and engraftment. *Nat Med* 2007; 13: 742-7.

Kirchhoff TD, **Bleck JS, Dettmer A**, Chavan A, Rosenthal H, Merkesdal S, Frericks B, **Zender L, Malek NP, Greten TF, Kubicka S, Manns MP**, Galanski M. Transarterial chemoembolization using degradable starch microspheres and iodized oil in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: evaluation of tumor response, toxicity, and survival. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 259-66.

Korf M, Meyer A, Jarczak D, Beger C, **Manns MP, Krüger M**. Inhibition of HCV subgenomic replicons by siRNAs derived from plasmids with opposing U6 and H1 promoters. *J Viral Hepat* 2007; 14: 122-32.

Kubitschke A, Bader C, Tillmann HL, **Manns MP, Kuhn S, Wedemeyer H**. [Injuries from needles contaminated with hepatitis C virus: how high is the risk of seroconversion for medical personnel really?]. *Internist (Berl)* 2007; 48: 1165-72.

Kubitschke A, Bahr MJ, Aslan N, Bader C, Tillmann HL, Sarrazin C, **Greten T**, Wiegand J, **Manns MP, Wedemeyer H**. Induction of hepatitis C virus (HCV)-specific T cells by needle stick injury in the absence of HCV-viraemia. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 54-64.

Lechel A, Holstege H, **Begus Y, Schienke A**, Kamino K, Lehmann U, **Kubicka S**, Schirmacher P, Jonkers J, **Rudolph KL**. Telomerase deletion limits progression of p53-mutant hepatocellular carcinoma with short telomeres in chronic liver disease. *Gastroenterology* 2007; 132: 1465-75.

Lehmann U, Wingen LU, Brakensiek K, **We-**

demeyer H, Becker T, Heim A, Metzsig K, Hasemeier B, Kreipe H, Flemming P. Epigenetic defects of hepatocellular carcinoma are already found in nonneoplastic liver cells from patients with hereditary haemochromatosis. *Human Molec Genet* 2007; 16: 1335-42.

Malmberg, E.K., T. Pelaseyed, A. Petersson, **U.E. Seidler**, H. de Jonge, J.R. Riordan, und G.C. Hansson. The transmembrane MUC17 mucin C-terminus binds to the scaffold protein PDZK1 that stably localizes it to the enterocyte apical membrane in the small intestine. *Biochem. J.* eprint Nov. 8th., 2007

Manns MP, Foster GR, Rockstroh JK, Zeuzem S, Zoulim F, Houghton M. The way forward in HCV treatment--finding the right path. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 991-1000.

Justina D. McEvoy, **Uta Kossatz**, **Nisar Malek** and Jeffrey D. Singer, Constitutive turnover of cyclin E by Cul3 maintains quiescence. *Molecular Cellular Biology* 2007 May;27(10):3651-66.

McHutchison JG, **Manns MP**, Brown RS, Jr., Reddy KR, Shiffman ML, Wong JB. Strategies for managing anemia in hepatitis C patients undergoing antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 880-9.

Meier PN, **Nietzschmann T**, Akin I, Klose S, **Manns MP**. Improvement of objective GERD parameters after radiofrequency energy delivery: a European study. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 911-6.

Meyer J, Rhein M, Schiedlmeier B, Kustikova O, Rudolph C, Kamino K, Neumann T, Yang M, Wahlers A, Fehse B, Reuther GW, Schlegelberger B, Ganser A, Baum C, Li Z. Remarkable leukemogenic potency and quality of a constitutively active neurotrophin receptor, deltaTrkA. *Leukemia* 2007; 21: 2171-80.

Meyer MF, Lehmann M, **Cornberg M**, **Wiegand J**, **Manns MP**, Klade C, **Wedemeyer H**. Clearance of low levels of HCV viremia in the absence of a strong adaptive immune response. *Virology* 2007; 4: 58.

Meyer MF, Handke GU, **Wiegand J**, **Manns MP**, **Wedemeyer H**, Lehmann M. Verbesserung des objektiven und subjektiven Gesundheitszustandes von Drogenabhängigen nach Inhaftierung: Eine prospektive Untersuchung in der Jugendanstalt Hameln. *Suchtmedizin* 2007; 9: 113-121.

Meyer MF, **Wedemeyer H**, Monazahian M, Dreesman J, **Manns MP**, Lehmann M. Prevalence of hepatitis C in a German prison for young men in relation to country of birth. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 274-80.

Murtazina R., Kovbasnjuk O, Zachos NC, Li X, Chen Y, Hubbard A., Hogema BM, Steplock D, **Seidler U**, Hoque KM, Tse CM, De Jonge HR, Weinmann EJ, Donowitz M. Tissue-specific regulation of sodium/proton exchanger isoform 3 activity in Na(+)/H(+) exchanger regulatory factor 1 (NHERF1) null mice. cAMP inhibition is differentially dependent on NHERF1 and exchange protein directly activated by cAMP in ileum versus proximal tubule. *J. Biol. Chem.* 282(34):25141-51, 2007.

Obermann S, **Petrykowska S**, **Manns MP**, **Korangy F**, **Greten TF**. Peptide-beta2-microglobulin-major histocompatibility complex expressing cells are potent antigen-presenting cells that can generate specific T cells. *Immunology* 2007; 122: 90-7.

Ockenga J, Tietge UJ, Boker KH, **Manns MP**, Brabant G, **Bahr MJ**. Distinct roles of free leptin, bound leptin and soluble leptin receptor

during the metabolic-inflammatory response in patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1301-9.

Plentz RR, Park YN, Lechel A, Kim H, **Nellesen F**, **Langkopf BH**, Wilkens L, Destro A, Fi-amengo B, **Manns MP**, Roncalli M, **Rudolph KL**. Telomere shortening and inactivation of cell cycle checkpoints characterize human hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2007; 45: 968-76.

Porschen R, Arkenau HT, **Kubicka S**, Greil R, Seufferlein T, Freier W, Kretzschmar A, Graeven U, Grothey A, Hinke A, Schmiegel W, Schmoll HJ; AIO Colorectal Study Group. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4217-23.

Potthoff A, **Deterding K**, Trautwein C, Flemming P, **Strassburg CP**, **Manns MP**, **Wedemeyer H**, **Bahr MJ**. Steroid treatment for severe acute cryptogenic hepatitis. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 15-9.

Potthoff A, **Deterding K**, Trautwein C, **Rifai K**, **Manns MP**, **Wedemeyer H**. Sustained HCV-RNA response and hepatitis Bs seroconversion after individualized antiviral therapy with pegylated interferon alpha plus ribavirin and active vaccination in a hepatitis C virus/hepatitis B virus-coinfected patient. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 906-9. (case report)

Pradat P, Tillmann HL, Sauleda S, Braconier JH, Saracco G, Thursz M, Goldin R, Winkler R, Alberti A, Esteban JI, Hadziyannis S, Rizzetto M, Thomas H, **Manns MP**, Trepo C. Long-term follow-up of the hepatitis C HENCORE cohort: response to therapy and occurrence of liver-related complications. *J Viral Hepat* 2007; 14: 556-63.

Richter A, Grabhorn E, Helmke K, **Manns MP**, Ganschow R, Burdelski M. Clinical relevance of autoantibodies after pediatric liver transplantation. *Clin Transplant* 2007; 21: 427-32.

Rifai K, **Wedemeyer H**, **Rosenau J**, Klemptner J, **Strassburg CP**, **Manns MP**, Tillmann HL. Longer survival of liver transplant recipients with hepatitis virus coinfections. *Clin Transplant* 2007; 21: 258-64.

Rosenau J, **Hooman N**, **Hadem J**, **Rifai K**, **Bahr MJ**, Philipp G, Tillmann HL, Klemptner J, **Strassburg CP**, **Manns MP**. Failure of hepatitis B vaccination with conventional HBsAg vaccine in patients with continuous HBIG prophylaxis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 367-73.

Rosenau J, **Kreutz T**, **Kujawa M**, **Bahr MJ**, **Rifai K**, **Hooman N**, Finger A, Michel G, Nashan B, Kuse ER, Klemptner J, Tillmann HL, **Manns MP**. HBsAg level at time of liver transplantation determines HBsAg decrease and anti-HBs increase and affects HBV DNA decrease during early immunoglobulin administration. *J Hepatol* 2007; 46: 635-44.

Ruthotto F, **Papendorf F**, **Wegener G**, **Unger G**, **Dlugosch B**, **Korangy F**, **Manns MP**, **Greten TF**. Participation in screening colonoscopy in first-degree relatives from patients with colorectal cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 1518-22.

Schaetzlein S, **Kodandamireddy NR**, **Ju Z**, **Lechel A**, **Stepczynska A**, Lilli DR, Clark AB, **Rudolph C**, **Kuhnel F**, Wei K, Schlegelberger B, Schirmacher P, Kunkel TA, Greenberg RA, Edelmann W, **Rudolph KL**. Exonuclease-1 deletion impairs DNA damage signaling and prolongs lifespan of telomere-dysfunctional mice. *Cell* 2007; 130: 863-77.

- Schlaphoff V**, Klade CS, Jilma B, Jelovcan SB, **Cornberg M**, Tauber E, **Manns MP**, **Wedemeyer H**. Functional and phenotypic characterization of peptide-vaccine-induced HCV-specific CD8+ T cells in healthy individuals and chronic hepatitis C patients. *Vaccine* 2007; 25: 6793-806.
- Schneider, A.; Wedemeyer, J.**; Meier, P. N.; Mengel, M.; **Manns, M. P.**; Krüger, M. Immunsuppressive Therapie bei steroidrefraktärem Pemphigoid des Ösophagus. *Endoskopie heute*; 01, 2007.
- Seidler, U. I. Rottinghaus, J. Hillesheim, M. Chen, B. Riederer**, M. Wiemann, Z. Wang, S. Barone, **M. P. Manns**, and Manoocher Soleimani. Sodium and chloride absorptive defects in the small intestine in Slc26a6 null mice. *Pflügers Arch.* Epubl. September 1st, 2007.
- Suess T, Bokemeyer M, Schomerus G, Donnerstag F, **Manns MP**, Klempnauer J, Kolbe H, Weissenborn K. Video documented follow-up of liver transplantation in Wilson's disease with predominant neurological manifestation. *Mov Disord* 2007; 22: 1036-8.
- Tacke F, Amini-Bavil-Olyae S, Heim A, Luedde T, **Manns MP**, Trautwein C. Acute hepatitis B virus infection by genotype F despite successful vaccination in an immune-competent German patient. *J Clin Virol* 2007; 38: 353-7.
- Tacke F, Gabele E, Bataille F, Schwabe RF, Hellerbrand C, Klebl F, Straub RH, Luedde T, **Manns MP**, Trautwein C, Brenner DA, Scholmerich J, Schnabl B. Bone morphogenetic protein 7 is elevated in patients with chronic liver disease and exerts fibrogenic effects on human hepatic stellate cells. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 3404-15.
- Tischendorf JJ, Hecker H, Krüger M, Manns MP, Meier PN**. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 107-14.
- Tischendorf JJ, Meier PN, Schneider A, Manns MP, Krüger M**. Transpapillary intraductal ultrasound in the evaluation of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1011-7.
- Trebst C, **Wedemeyer H, Manns MP**, Tillmann H, Windhagen A. Treatment of hepatitis C virus-associated inflammatory polyneuropathy with pegylated interferon-alpha and ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 91-2.
- Tuo, B.**, G. Wen, und **U. Seidler**. 2007. Phosphatidylinositol-3 kinase is involved in prostaglandin-E2-mediated murine bicarbonate secretion. *Am. J. Physiol.*: 293(1):G279-87, 2007.
- Ukena, S.N., **A.K. Singh, U. Dringenberg, R. Engelhardt, U. Seidler**, W. Hansen, A. Bleich, D. Bruder, G. Rogler, S. Suerbaum, J. Buer, F. Gunzer und A. M Westendorf. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal. *PLoS One*, Dec 12;2(12): e1308, 2007.
- Veldt BJ, Heathcote EJ, **Wedemeyer H**, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, **Manns MP**, Hansen BE, Schalm SW, Janssen HL. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 677-84.
- Volkman X**, Fischer U, **Bahr MJ, Ott M**, Lehner F, Macfarlane M, Cohen GM, **Manns**

MP, Schulze-Osthoff K, **Bantel H**. Increased hepatotoxicity of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in diseased human liver. *Hepatology* 2007; 46: 1498-5088.

Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection--not a vanishing disease in Europe! *Hepatology* 2007; 45: 1331-2.(research letter)

Wiegand J, Cornberg M, Aslan N, Schlaphoff V, Sarrazin C, Kubitschke A, Buggisch P, Ciner A, Jaeckel E, Manns MP, Wedemeyer H. Fate and function of hepatitis-C-virus-specific T-cells during peginterferon-alpha2b therapy for acute hepatitis C. *Antivir Ther* 2007; 12: 303-16.

Wilke N, Janssen H, Fahrenhorst C, Hecker H, **Manns MP, Brabant EG**, Troger HD, Breitmeier D. Postmortem determination of concentrations of stress hormones in various body fluids--is there a dependency between adrenaline/noradrenaline quotient, cause of death and agony time? *Int J Legal Med* 2007; 121: 385-94.

Übersichtsarbeiten

Boozari B, Lotz J, Galanski M, **Gebel M**. Diagnostic imaging of liver tumours. Current status. *Internist (Berl)* 2007; 48(1):8.

Cantz T, Manns MP, Ott M, Stem cell in liver regeneration and therapy, *Cell Tiisue Res*. 2008; 331: 271-282.

Ciesek S, Manns MP, Wedemeyer H. Viral hepatitis after liver transplantation. Which immunosuppressive drugs should be recommended? *Minerva Gastroenterol Dietol* 2007; 53:337-50.

Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, Peter-

sen J, **Wedemeyer H**, Berg T, Jilg W, Erhardt A, Wirth S, Schirmacher P, Fleig WE, Manns MP. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus (HBV) infection: the german guidelines for the management of HBV infection1. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 1281-328.

Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, Petersen J, **Wedemeyer H**, Berg T, Jilg W, Erhardt A, Wirth S, Schirmacher P, Fleig WE, Manns MP. [Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis-B-Virus-(HBV-) Infection: upgrade of the guideline, AWMF-Register 021/011]. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 525-74. (S3-Leitlinie)

Cornberg M, Deterding K, Manns MP. Neue Behandlungsansätze in der Therapie der Hepatitis C. *Die Medizinische Welt* 2007; 58: 101-104.

Kossatz, U., and Malek, N.P. (2007). p27: tumor suppressor and oncogene ...? *Cell Res* 17, 832-833.

Krüger C, Greten TF, Korangy F. Immune based therapies in cancer. *Histol Histopathol* 2007; 22: 687-96. (peer review)

Malek NP, Greten T, Kubicka S. Systemic treatment of liver and biliary tumors. *Internist (Berl)* 2007; 48: 46-50.

Nickeleit, I., Zender, S., Kossatz, U., and Malek, N.P. (2007). p27kip1: a target for tumor therapies? *Cell Div* 2, 13.

Rifai K, Tetta C, Ronco C. Prometheus: from legend to the real liver support therapy. *Int J Artif Organs*. 2007; 30:858-63.

Rifai K. Leberunterstützungsverfahren. *Lebenslinien* 2007; 01/07: 21-22.

Schneider A, Momma M, Manns MP.

[Indication for artificial nutrition: enteral and parenteral nutrition]. *Internist (Berl.)* 2007; 48: 1066-75.

Schneider, A.; Momma, M. Ernährung bei Lebererkrankung. *Ernährung & Medizin*; 03, 2007.

Sharma AD, Cantz T, Manns MP, Ott M. The role of stem cells in physiology, pathophysiology, and therapy of the liver. *Stem Cell Rev.* 2006;2(1):51-8.

Wedemeyer H, Cornberg M, Protzer U, Berg T, Dollinger H. Die aktualisierte Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Hepatitis B“. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 1775-1782.

Wedemeyer H, Erhardt A. Natürlicher Verlauf und Therapie der chronischen Hepatitis D. *Med Welt* 2007; 58: 105-110.

Weissenborn K, **Manns MP.** Introduction. *Metab Brain Dis* 2007; 22:197.

Zender L, Kubicka S. Suppression of apoptosis in the liver by systemic and local delivery of small-interfering RNAs. *Methods Mol Biol.*; 361:217-26, 2007.

Buchbeiträge

Bahr MJ, Böker KHW, **Manns MP.** Lebertransplantation und Anschlusstherapie. In: *Medizinische Therapie 2007 | 2008*, 3. Aufl. (Schölmerich J ed.). Springer Verlag, Heidelberg; 2007. p. 930-931.

Bahr MJ. Nichtinvasive und invasive Diagnostik des Fibrorestadiums bei Patienten mit Virushepatitis. In: *Virushepatitis als Berufskrankheit - Ein Leitfaden zur Begutachtung*, 3. Aufl. (Selmair H, Manns MP eds.). Ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg; 2007. p.57-69.

Cornberg M, Manns MP, Protzer U. Leber. In: Marre R, Mertens T, Trautmann M, Zimmerli W, eds. *Klinische Infektiologie*. München: Urban und Fischer Verlag; 2007. p.465-504.

Diehl AM, Hayashi N, **Manns MP,** Sauerbruch T editors in: *Proceedings of the Falk Symposium 157, Chronic Hepatitis: Metabolic, Cholestatic, Viral and Autoimmune*. Springer and Falk Foundation e.V.; 2007.

Gershwin M, Vierling JM, **Manns MP** editors in: *Liver Immunology. Principles and Practice*. 2007 Humana Press Inc.

Hadem J, Manns MP. Allgemeine und spezielle Labor- und Funktionsdiagnostik. In: Riemann JF, Fischbach W, Galle PR, Mössner J (Hrsg.). *Gastroenterologie*. Thieme-Verlag Stuttgart; 2007. p.148-167.

Hadem J, Manns MP. Primär biliäre Zirrhose. In: Riemann JF, Fischbach W, Galle PR, Mössner J (Hrsg.). *Gastroenterologie*. Thieme-Verlag Stuttgart; 2007. p.1387-1392.

Hadem J, Manns MP. Immune Response to hepatitis A and E viruses: role in disease pathogenesis and viral elimination. In: Gershwin ME, Vierling JM, Manns MP (Eds.) *Liver Immunology*. Humana Press, New Jersey; 2007.

Hadem J, Stiefel P, **Bahr MJ,** Tillmann HL, **Rifai K,** Klempnauer J, **Wedemeyer H, Manns MP, Schneider AS.** Prognostic implications of lactate, bilirubin, and etiology in german patients with acute liver failure. *Intensiv Care Medicine* 2007; 33: Abstract 1028.

Manns MP, Selmair H. Herausgeber in: *Virushepatitis als Berufskrankheit*, 3. Auflage 2007, ecomed MEDIZIN Landsberg.

Rifai K. Liver support devices. In: Bachmann C, Häberle J, Leonard J, editors. *Symposia Proceedings: Pathophysiology and Management of Hyperammonemia* (1st edition). Heilbronn: SPS Verlagsgesellschaft; 2007. p.185-197.

Selmeir H, **Manns MP.** Virushepatitis als Berufskrankheit. Ein Leitfaden zur Begutachtung. *Eco Med. Medizin.*

Strassburg CP, Manns MP Prevalence and Significance of Autoantibodies in Acute and Chronic Liver Diseases and Hepatocellular Carcinoma, Kapitel 8 in Gershwin ME, Vierling JM, Manns MP, Editoren: *Liver Immunology. Principles and Practice.* 2. Auflage, Humana Press, USA; 2007. Kapitel 8, p. 95-110.

Strassburg CP, Vogel A, Manns MP. Akute und chronische nichtvirale Hepatitiden: Autoimmunerkrankungen, Medikamente und Toxine. In Schölmerich J. *Medizinische Therapie 2007/2008*, 3. Auflage, Springer, Heidelberg; 2007. p. 910-915.

Strassburg CP, Manns MP Autoimmunhepatitis. In M. Fuchs Hrsg. *Hepatitiden – Rationale Diagnostik und Therapie.* Kapitel 2, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mgH Stuttgart; 2007. p. 131-152.

Wedemeyer H, Cornberg M, Manns MP. Immune Responses in Acute and Chronic Hepatitis C: Implications for Prognosis and Therapy. In: Gershwin ME, Vierling JM, Manns MP (eds): *Liver Immunology, 2nd Edition.* Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc.; 2007.

Wedemeyer H, Yurdaydin C. Delta Hepatitis. In: Tillmann HL (editor): *Handbuch Hepatitis B – Diagnostik, Verlauf, Therapie.* Bremen - London - Boston: Uni-Med Verlag; 2007. p. 96-102.

Wiegand J, **Wedemeyer H.** Immunpathogenese der Hepatitis B-Infektion. In: Tillmann HL (editor): *Handbuch Hepatitis B – Diagnostik, Verlauf, Therapie.* Bremen - London - Boston: Uni-Med Verlag; 2007. p. 48-53.

Wedemeyer H. Hepatitis D – Hepatitis D Virus. In: Peck-Radosavljevic M (editor): *Leitfaden der chronischen Infektionskrankheiten der Leber.* Bremen: Bremen - London - Boston: Uni-Med Verlag; 2007. p. 103-111.

Abstracts

2007 wurden insgesamt insgesamt 100 Abstracts publiziert.

Habilitationen

PD Dr. med. N.P. Malek

PD Dr. K. Rifai

Promotionen

U. Kossatz Böhlert (Dr. rer.nat.): Die Funktion von Cyclin E und skp2 in der Regulation der Proliferation und genetischen Instabilität in Hepatozyten der Maus.

A. Cinar (Dr.med.): NHE3 Inhibition by cAMP and Ca²⁺ is abolished in PDZ-domain protein PDZK1-deficient murine enterocytes.

K. Deterding (Dr. med.): Klinischer und virologischer Verlauf einer akuten Hepatitis A bei chronischer Hepatitis C.

S. Eilermann (Dr. med.): Differentielle Regulation der Glukuronidierung in Kolonkarzinomen: Implikationen für die Therapie mit Irinotecan.

T. Fühner (Dr. med.): Die UDP-Glukuronosyltransferasen der neugeborenen Ratte: Expressionsmuster und enzymatische Aktivitäten.

J. Gamrekelashvili (Dr. rer.nat.): Influence of tumor cell death on anti-tumor immune responses.

F. Helfritz (Dr. med.): Okkulte Hepatitis B nach Lebertransplantation: Klinische, virologische und immunologische Untersuchungen.

A. Kubitschke (Dr. med.): Identifizierung und Charakterisierung neuer immunodominanter HCV Epitope

M. Meyer (Dr. med.): Hepatitis C Infektion in jungen Erwachsenen: Epidemiologie, Klinik und Bedeutung zellulärer Immunantworten.

S. Obermann (Dr. vet.): Herstellung artifizierender Zellen zur adoptiven Immuntherapie bei Tumorpatienten.

L.R. Ormandy (Dr. med.): Tumorabhängige Immunreaktionen bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom.

N. Seidel (Dr. med.): Caspasen-Aktivierung: Ein neuer Serumbiomarker für Leberzellverfettung bei chronischer Hepatitis C Virus Infektion.

B. Vermeer (Dr. rer.nat.): Tumour-specific immune responses and tumor stroma analysis in a murine model of pancreatic adenocarcinoma.

T. Wohlberedt (Dr. med.): Das hepatozelluläre Karzinom: Eine retrospective Untersuchung der im Zeitraum von 1998 bis 2003 an der MHH behandelten Patienten zur Überlebenszeitanalyse und Identifikation von Prognosefaktoren.

Wissenschaftspreise

H. Bantel (PD Dr.med.): Marie Curie Actions Scholarship verliehen durch die European Cell Death Organisation (07/07); Forschungspreis anlässlich des 13. Symposiums der Hochschulinternen Leistungsförderung (04/07); Forschungs-

preis Klinische Infektiologie verliehen durch die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI); 04/07; Pro Scientia-Förderpreis verliehen durch die Eckhart-Buddecke-Stiftung (03/07).

S. Ciesek (Dr.med.): Travel Award 2007 European Association for the the Study of the Liver.

K. Deterding (Dr.med.): Travel award 2007 European Association for the study of the liver.

T. Erichsen (Dr.med.): Travel Award 2007 European Association for the Study of the Liver.

T. Greten (Prof. Dr.med.): Präventionspreis der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin; Burda Award für Medical Prevention.

F. Jeffe (Dr.med.): Travel Award 2007 European Association for the Study of the Liver.

A. Kubitschke (Dr.med.): Travel Award 2007 European Association for the Study of the Liver.

T. Lankisch (Dr.med.): GSK-Travel Award für die American Association for the Study of the Liver (AASLD)-Tagung.

M.F. Lehmann (Dr.med.): Dissertationspreis der Medizinischen Hochschule Hannover.

M.P. Manns (Prof. Dr.med.): Recognition Award of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Barcelona, Spain.

M.F. Meyer (Dr.med.): Ismar-Boas Dissertationspreis der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten; Travel Award 2007 European Association for the Study of the Liver.

L. Ormandy (Dr.med.): Travel Award European Association for the Study of the Liver.

S. Pischke (Dr.med.): 1. Preis – Dietmar-Wurbs-Gedächtnis-Preis beim Kasuistik-Wettbewerb

– Der besondere gastroenterologische Fall des Eröffnungsabends der Vortragsreihe "Von Menschen und Meerschweinchen" (Kapitel: "Immunopathogenesis of extrahepatic manifestations in HAV, HBV and HCV Infections: Importance of recognition and Therapy" Buch „Liver Immunology“).

A. Singh (M.Sc. MDPHd Stipendiat): Novartis Travel Award der European Cystic Fibrosis Foundation.

K. Stegmann (M.Sc.): Travel Award 2007 European Association for the Study of the Liver.

C. P. Straßburg (Prof. Dr.med.): Paul-Martini-Preis .

J. Wedemeyer (Dr.med.): 1. Preis Kasuistikenwettbewerb Endo Club Nord.

H. Wedemeyer (PD Dr.med.): Presidential Poster of Distinction American Association for the Study of Liver Diseases.

Patente

C. P. Straßburg (Prof.), M. P. Manns (Prof.): United States Patent Nr. 7,264,928 " Method for the prediction of the risk potential for cancerous diseases and inflammatory intestinal diseases and corresponding tests".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

O. Bachmann (Dr.med.): Gutachter für folgende Zeitschriften: Eur J Physiology, Acta Physiologica.

M. J. Bahr (PD Dr.med.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Gastroenterology, Hepatology, Journal of Hepatology, Liver Transplantation, European Journal of Gastroenterology and Hepatology, Clinical Gastroenterology and Hepatology, American Journal of Transplantati-

on, Zeitschrift für Gastroenterologie; National Medical Research Council Singapore, Marohn-Stiftung Universität Erlangen-Nürnberg, Stiftung Pathobiochemie Molekulare Diagnostik, Abstract Review Committee der European Association for the Study of the Liver (EASL); Mitglied der Konsensuskonferenz zur Erstellung der S3-Leitlinie (AWMF Reg.-Nr. 021/011) „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und des Kompetenznetzes Hepatitis; Mitglied der Konsensuskonferenz zur Erstellung der S3-Leitlinie (AWMF Reg.-Nr. 021/012) „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und des Kompetenznetzes Hepatitis.

H. Bantel (PD Dr.med.): Gutachterin für folgende Fachzeitschriften: Gastroenterology, Hepatology, J Hepatology, GUT, Blood, Oncogene, Liver Transplantation, Scan J Gastroenterol, Am J Gastroenterol.

M. Cornberg (Dr.med.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: J. Hepatology, Journal of Virology, Alimentary Pharmacology & Therapeutics; Gutachtertätigkeit für die DFG; Geschäftsführer des Kompetenznetz Hepatitis Programmkomitee 4. Hep-Net Symposium; Medizinischer Geschäftsführer der Deutschen Leberstiftung; Koordinationsleitung der S3-Leitlinie zum Management der Hepatitis B-Virusinfektion; Mitglied im Koordinationsgremium der S3-Leitlinie zum Management der Hepatitis C-Virusinfektion.

M. Gebel (Prof. Dr.med.): Gutachter für wissenschaftliche Zeitschriften: GUT; J. Ultrasound Med. & Biol, Ultraschall Med, Zeitschrift für Gastroenterologie; Mitglied des wissenschaftlichen

Beirats der Ultraschall Med.. Weitere Tätigkeiten in der Forschung und Service für Societies: Vorsitzender des Beirats des Kompetenzzentrums Medizin Technik Ruhr (KMT) des BMBF; Delegierter der DEGUM bei der AWMF, Stellvertretender Sprecher des neu gegründeten Arbeitskreis „Virtuelle Sonographie“ der DEGUM; Mitglied der Arbeitsgruppe Diagnostik der DGVS/AWMF S3-Leitlinie „Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen“; Mitglied der Arbeitsgruppe Diagnostik der DGVS/AWMF S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Pankreatitis“; Mitglied der Arbeitsgruppe zur Erstellung der DEGUM/AWMF S3-Leitlinie „Sonographische Untersuchung der Gallenwege“.

T. Greten (Prof. Dr.med.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Gastroenterology, Hepatology, J. Hepatology, Journal of Immunology, Cancer Journal Immunotherapy, International Journal of Cancer, Cancer Research, Human Immunology, Clinical Cancer Research, Z. Gastroenterol.; Sprecher der Arbeitsgruppe hepatobiliäre Karzinome der AIO und Vorsitzender des Auswahlkomitees für den Bereich Onkologie der DGVS.

E. Jaeckel (Dr.med.): 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.

S. Kubicka (Prof. Dr.med.): Leiter der Klinischen Forschergruppe: Molekulare Pathogenese und konsekutive Therapie des hepatozellulären Karzinoms (DFG KFO119).; Faculty member of the European Society of Medical Oncology (ESMO) for hepatobiliary cancer; Editorial Board member: Journal of RNAi and Gene Silencing; World Journal of Gastroenterology; 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); Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Gastroenterology, Hepatology, J. Hepatology, World Journal Gastroenterology, Z. Gastroenterol. 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).

N.P. Malek (PD Dr.med.): Reviewer für folgende Zeitschriften: EMBO, Molecular Biology of the Cell, Oncogene, EMBO Reports, Glia, CellCycle.

M.P.Manns (Prof. Dr.med.): Sprecher Sonderforschungsbereich 738 der DFG „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“; Sprecher KFO der DFG „Molekulare Grundlagen und konsekutive Therapieansätze beim hepatozellulären Karzinom“; Sprecher Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net) des BMBF; Mitglied: Senatsausschuss für Sonderforschungsbereiche der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, Akademie der Wissenschaften zu Göttingen, Aufsichtsrat des Universitätsklinikums Erlangen, Aufsichtsrat der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Expertenkommission für Hochschulmedizin in Nordrhein Westfalen; Vorsitz: Arbeitsgruppe Infektionskrankheiten für die Road Map Gesundheitsforschung des BMBF; Ehrenmitglied: Argentinische Gesellschaft für Hepatologie seit 2005 und Ungarische Gesell-

schaft für Gastroenterologie seit 2006; Editor: Der Internist, Der Gastroenterologe; Associate Editor: Journal of Hepatology, Seminars in Liver Disease; Board Member: Journal of Gastroenterology, Medizinische Klinik, Liver Transplantation, Journal of Viral Hepatitis; Gutachter: Nature Medicine, Hepatology, Gastroenterology, Lancet, New Engl. J. Med.; Proc. Nat. Acad. Sci USA, u.a.; Gutachter: Deutsche Krebshilfe, Schweizer Nationalfond, Wellcome Trust UK, Irish Research Fund, INSERM u.a. regelmäßiger Gutachter bei der Besetzung von Lehrstühlen und ähnlichen akademischen Positionen im In- und Ausland, vor allem USA und England; Vorsitzender des Kuratoriums des Johann-George-Zimmermann Vereins, Hannover; Mitglied im Kuratorium der GSK Stiftung Göttingen, Mitglied im Vorstand der Paul Martini Stiftung Berlin; Vorstandsmitglied und Koordinator der Surveillance Platform des europäischen Kompetenznetzwerks zur Erforschung viraler Resistenzen - VIRGIL.

M. Ott (Prof. Dr.med.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: J.Hepatology, Hepatology, Nature Methods, Stem Cells, Z. Gastroenterol.; Stellvertretender Sprecher des BmbF-Verbundes Start-MSK; Fachgutachter der German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development, Jerusalem; Fachgutachter des Wellcome-Trust, London; Tutor im MD/PhD – Programm der MHH.

K. Rifai (PD Dr.med.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Artificial Organs, European Surgical Research, Nephrology, Dialysis & Transplantation, Pharmacoepidemiology & Drug Safety, Therapeutic Apheresis & Dialysis.

U. Seidler (Prof. Dr.med.): Seit Januar 2007: GI Section Editor von "Acta Physiologica"; Digestive Disease Week 2007, Committee Chair des

Abstract-Review Committees: "Esophageal, Gastric and Duodenal Disease: Mucosal defenses, microcirculation and bicarbonate secretion"; Fachgutachter der DFG, für das Wilhelm Roux Nachwuchsförderungsprogramm, für den Österreichischen Jubiläumsfonds, die Deutsche Krebshilfe, die Hungarian Academy of Sciences, Fortüne-Programm der Universität Tübingen, Externer Gutachter für Promotionen und Habilitationen, Gutachter für Promotionen an der MHH; Seit 2006 Mitglied des Hochschulauswahlgremiums der Deutschen Studienstiftung, seit 2007 Vertrauensdozent der Deutschen Studienstiftung; 2007: Reviewer für folgende Zeitschriften: Am. J. Physiol. Cell Physiology, Am. J. Physiol. Gastroint. Liver, Gastroenterology, J. Physiol. (Lond), Pflügers Archives, Acta Physiologica, Life Sciences.

C. P. Straßburg (Prof. Dr.med.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Hepatology, Journal of Hepatology, Drug Metabolism and Disposition, Pharmacogenetics and Genomics, Liver International, Z Gastroenterologie, Liver Transplantation; Gutachter für die DFG; Mitglied Genetics Committee der International Autoimmune Hepatitis Group; Editorial board World Journal of Gastroenterology.

C. Terkamp (Dr.med.): Gutachter für Fachzeitschrift: J. Hepatology.

A. Vogel (Dr.med.): Gutachter für American Journal of Physiology, Digestion, Expert Review of Clinical Immunology, Hepatology, Journal of Hepatology, Journal of Inherited Metabolic disease, Liver transplantation, Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology, World Journal of Gastroenterology.

H. Wedemeyer (PD Dr.med.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Antiviral Therapy;

Alimentary Pharmacology & Therapeutics, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Gastroenterology, GUT, Journal of Clinical Investigation, Journal of General Virology, Journal of Immunology, Journal of Infectious Diseases, Journal of Hepatology, Journal of Medical Virology, Journal of Viral Hepatitis, Journal of Virology, Liver International, Zeitschrift für Gastroenterologie; Reviewer Panel für die European Association for the Study of the Liver (EASL); Member of Referee Panel, Research Council of the Research Fund for the Control of Infectious Diseases, Government of Hong Kong; Leiter der AG-3 („Therapie der Hepatitis B“) der Deutschen Konsensuskonferenz zur Hepatitis B 2006/7; Leiter der AG-2 („Prophylaxe und akute Hepatitis C“) der Deutschen Konsensuskonferenz zur Hepatitis C 2007/8; Koordinator der Modellregion Nord des Kompetenznetzes Hepatitis; Editorial Board Journal of Hepatology; Faculty of 1000 Medicine. Section Liver Failure & Liver Disease.

Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

■ Direktor: Prof. Dr. Arnold Ganser

Tel.: 0511 / 532-4874 • E-Mail: eder.matthias@mh-hannover.de; pribbenow.karin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/250.html

Forschungsprofil

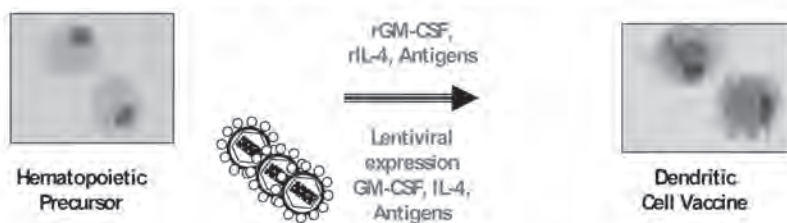
Die Abteilung forscht anwendungs- und grundlagenbezogen in den Bereichen der Hämatologie (hier insbesondere Leukämie- und Transplantationsforschung), Hämostaseologie und Onkologie. Die mit Frau Prof. M. Scherr besetzte Professur für molekulare Hämatologie befasst sich mit der Regulation der Genexpression durch kleine nicht-kodierende RNAs (RNA-Interferenz, miRNAs) und untersucht mittels lentiviralem Gentransfer Differenzierungsvorgänge in normalen und malignen hämatopoetischen Stammzellen (Arbeitsgruppenleiter: Prof. Scherr, Prof. Eder). Diese Arbeitsgruppe hat auf ihren Gebieten methodologisch einen Vorsprung, der weltweite Kooperationen begünstigt. In der Leukämieforschung ebenfalls aktive Arbeitsgruppen befassen sich außerdem mit der Bedeutung von Signalwegen bei der malignen Entartung (PD Dr. Reuter, Dr. rer. nat. Venturini) bzw. mit der Bedeutung von gestörten Protein/DNA-Interaktionen in der Differenzierung (PD Dr. Krauter, Dr. K. Wagner). Diese präklinischen Untersuchungen werden komplementiert durch die großen klinischen multizentrischen Studien zur akuten myeloischen Leukämie und myelodysplastischen Syndromen, die von der Abteilung geleitet werden (Prof. Ganser, PD Dr. Krauter, Dr. Dr. Stadler) und die von Untersuchungen zur Modulation des knochenmarkständigen Immunsystems begleitet werden (Prof. Mischak-Weissinger). In der Transplantationsforschung ergänzen sich präklinische Projekte zur GvHD (Prof. Mischak-Weissinger, Prof. Franzke) und GvL (Prof. univ. Mischak-Weissinger) und klinische Studien zu neuen Konditionierungsverfahren (Dr. Dr. Stadler, Prof. Mischak-Weissinger, Prof. Ganser). Die prädiktiven Proteomanalysen bei stammzelltransplantierten Patienten (Prof. univ. Mischak-Weissinger) sind international wegweisend. Im Rahmen der Exzellenzinitiative REBIRTH untersucht die Arbeitsgruppe von Frau PD Dr. Stripecke den Einsatz lentiviral programmierter dendritischer Zellen zur tumor- und infektionsspezifischen Therapie in präklinischen Modellen. Schwerpunkte der hämostaseologischen Forschung sind innerhalb dieses größten Zentrums in Norddeutschland Untersuchungen zur Entstehung und Behandlung der Hemmkörperhämophilie (Dr. Tiede, Dr. Eisert) und die klinische Versorgung von Patienten mit seltenen angeborenen und erworbenen Störungen der Blutgerinnung. Die onkologische Forschung konzentriert sich auf translationale Forschung (Dr. Grünwald, PD Dr. Reuter) sowie klinische Phase I-III-Studien z. B. innerhalb der EORTC (PD Dr. Reuter, Dr. Grünwald). In der Lymphomforschung werden sowohl translationale Projekte als auch innovative neue Therapien, z.B. Radioimmuntherapien, erfolgreich bearbeitet (Prof. Peest, Dr. Kofahl-Krause, Dr. Könecke).

Forschungsprojekte

Genetic programming of dendritic cells for immunotherapy

Background: Our task is the understanding and targeted manipulation of the immune system to be applied in the cure of human diseases. Our approach is to genetically program blood cells with designed viral vectors, such that they can be used in the treatment of diseases like cancer and chronic infections, where the immune responses have been severely abrogated. We utilize lentiviral vectors derived from HIV-1 that deliver ectopic expression of cytokines and antigens into hematopoietic precursors, which are then capable to self-differentiate into antigen presenting cells. This concept is currently being developed for immunotherapy of melanoma, leukemia, HCV and AIDS.

Figure 1: Gene transfer (GT) approaches for programming DCs:



1. Conventional DCs: Precursors → 7-14 days ex vivo → GT → Ex vivo generated DC vaccine
2. Lentivirus-programmed DCs: Precursors ex vivo → GT → 1 day → DC vaccine self-differentiated in vivo
3. Lentivirus-vaccines: Lentiviral vector → in vivo GT → DC vaccine self-differentiated in vivo

Genetic programming the differentiation of dendritic cells

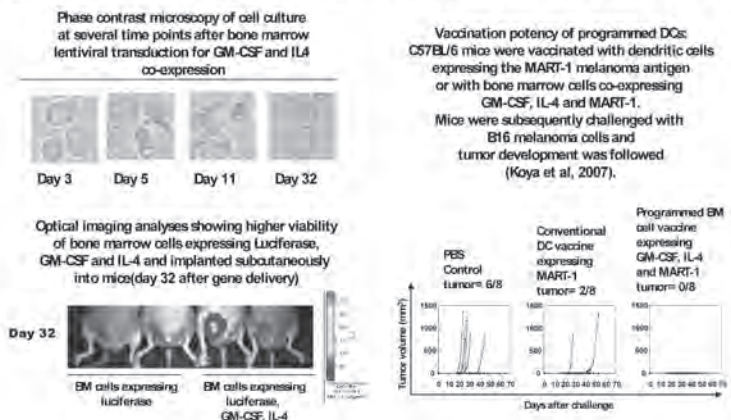
With the advent of stem cell research, gene delivery systems for simultaneous co-expression of trans-genes allowing self-differentiation, monitoring and targeted elimination of genetically programmed cells and tissues in vivo will become an important field.

Our model system for genetic programming of hematopoietic cells and hematopoietic precursors for development of cell therapeutic products is based on dendritic cells (DCs). DCs are the most powerful antigen-presenting-cells of the body and they coordinate the initiation of immune responses by naïve T cells and B cells. DC-based immunotherapy for the treatment of patients with cancer has been pursued by multiple centers worldwide. Myeloid DC precursors derived from peripheral blood, bone marrow or cord blood are routinely differentiated ex vivo with recombinant growth factors and used for immunization with peptides, protein, cDNA, RNA or cell extracts. Since blood is the most accessible tissue for clinical studies, various protocols have been developed using peripheral blood mononuclear cells (PBMC) for the in vitro production of DCs. Recombinant Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor (GM-CSF) and Interleukin 4 (IL-4) added to peripheral blood monocytes in culture promote the generation of immature monocyte DCs within 5-10 days.

Ways to improve the potential of DC immunization include optimizing their differentiation/activation, enhancing their antigen presentation capability or increasing their viability. In addition, a practical problem for production of conventional DC vaccines for larger clinical trials is the need for one to two weeks ex vivo culture to generate patient-customized vaccines, which presents problems with regard to variable cell viability, total yield, and preparation-to-preparation consistency. We are currently exploring ex vivo and in vivo gene delivery approaches that can result in autonomous production of the activation factors and antigens for DC autonomous differentiation in vivo and long-lasting maintenance of the DC properties (Figure 1).

Hematopoietic precursors self-differentiated into dendritic cells are long-lived and potent. We have developed a lentiviral gene delivery approach that allows self-differentiation of DCs. Lentiviral vector-mediated co-expression of GM-CSF and IL-4 in purified human CD14+ monocytes triggered their differentiation into cells with typical morphological, immunophenotypic and functional characteristics of DCs (Koya et al, 2004). We recently confirmed and extended this approach into the mouse system for elucidation of the properties of self-differentiated DCs in vivo (Koya et al, 2007).

Figure 2: Lentivirus-programmed precursors self-differentiate into DCs



Mouse bone marrow (BM) non-adherent cells co-expressing GM-CSF and IL-4 displayed morphologic and immunophenotypic characteristics of DCs and demonstrated robust viability in vitro and in vivo (Figure 2). BM cells injected subcutaneously one day after GM-CSF/IL-4 transduction engrafted efficiently in the dermis and survived for long periods of time in the skin (>1 month). We showed in a mouse melanoma immunotherapy model that DCs self-differentiated in vivo and co-expressing a melanoma associated antigen (MART-1) were significantly better vaccines than conventional DCs. Our hypothesis is that the limited time of manipulation for gene transfer (1 day) associated with autocrine and paracrine effects leading to self-differentiation of DCs in vivo enhances their engraftment and viability leading to a higher immunologic potency. Therefore, due to the ease of generation, prolonged survival and potency of DC/LVs, we foresee a broad applicability and translatability of this technology to immunotherapy clinical trials.

We are currently developing self-differentiated DCs co-expressing the leukemia-associated antigen Wilm's tumor protein 1 (WT1). Our goal is to test the hypothesis that long-lived dendritic cells capable of potent presentation of the WT1 to autologous or allogeneic T cells will facilitate the expansion and maintenance of a graft-versus-leukemia effect in the context of allogeneic stem cell transplantation. In addition, we are advancing towards novel, safer modalities of multicistronic lentiviral vectors for DC engineering containing APC-specific promoters and co-expressing suicide genes and siRNAs.

Lentiviral vaccines for in situ programming of dendritic cells

Lentiviral vectors are potential tools for genetic vaccination per se and can be used in the future to instruct DC self-differentiation and antigen presentation in situ. We evaluated the selectivity, bio-distribution, persistence of expression and immune potency of VSV-G pseudotyped lentiviral vectors (Kimura et al, 2007).

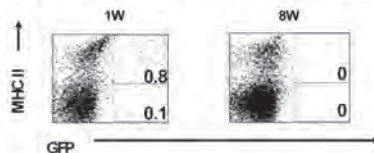
Bio-distribution studies after intravenous injections of LVs expressing GFP or luciferase were conducted by a combination of flow cytometry, immunofluorescence, RT-Q-PCR and whole body bioluminescence

Figure 3: Lentiviral vector systemic vaccines: transduction of antigen-presenting-cells of the spleen and potent immune stimulation

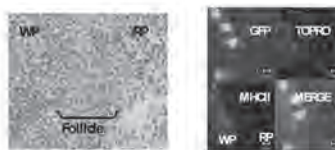
A lentiviral vector containing the CMV promoter and driving the expression of luciferase was injected i.v. into C57BL/6 mice at a dose of approx. 10e8 particles. Optical imaging analyses shows luciferase expression in the spleen and liver. Expression is transient in immunocompetent mice, lasting approximately 24 weeks.



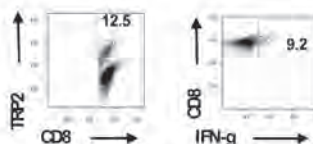
A lentiviral vector containing the CMV promoter driving the expression of GFP was injected i.v. into C57BL/6 mice at a dose of approx. 10e8 particles. Flow cytometry analysis of splenocytes shows expression in MHCII+ antigen presenting cells. Expression is transient, disappearing at 8 weeks post-injection.



Spleen was harvested 7 days after i.v. injection with the vector expressing GFP. H&E staining of cryopreserved spleen sections demonstrates inflammation, with the typical appearance of follicles in the marginal zone, between the white pulp (WP) and red pulp (RP). The same material was analyzed by confocal fluorescence, showing co-localization of GFP with MHCII in cell clusters located within the marginal zone.



A lentiviral vector containing the CMV promoter driving the expression of the melanoma antigen TRP2 was injected i.v. twice weekly into C57BL/6 mice at a dose of approx. 10e8 particles. A week after vaccination, splenocytes were harvested for TRP2-specific tetramer analyses and TRP2 peptide restimulation and intracellular detection of IFN-g. A frequency of 10% CD8+ T cell response against TRP2 is observed, which correlated with significant protective responses against B16 melanoma challenge (Kimura et al, 2007).



analyses (Figure 3). Long-term optical imaging analyses of C57BL/6 mice injected with LV-CMV-LUC showed diminishing luciferase expression in the liver and spleen over time. GFP-expressing vectors showed selective expression in MHCII+ cells of spleen and produced noticeable spleen inflammation.

Vaccination/boost with LV-CMV expressing the melanoma antigen TRP2 yielded dose-dependent antigen-specific CD8+ T cell reactivity and high protection against B16 melanoma challenge. These studies reveal that APC transduction by LVs lead to immune reactivity providing a relevant paradigm for vaccination approaches.

We have generated lentiviral vectors expressing HIV and HCV proteins, which we plan to test pre-clinically as prophylactic and therapeutic vaccines. In addition, we will progress towards non-integrating lentiviral vector systems that will allow transient expression of growth factors and antigens for in situ DC programming.

■ Beteiligte Wissenschaftler: MS Bala Sai Sundarasetty, BS Mudita Pincha, PD Dr. Renata Stripecke; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft/ REBIRTH

Weitere Forschungsprojekte

Klinische Studien der AMLSG zur Therapieoptimierung bei akuter myeloischer Leukämie (AML)

■ Projektleiter: Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter; Förderung: BMBF, Carreras-Stiftung, Kompetenznetzwerk „Akute und chronische Leukämien“, Teilprojekt 13

Immunmodulatorische Therapie der myelodysplastischen Syndrome (ATG/CsA)

■ Projektleiter: Prof. Dr. A. Ganser, Dr. Dr. M. Stadler, Dr. Ch. Dobbstein; Förderung: BMBF, Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“, Teilprojekt 15, Multicenterstudie

A multicenter, randomized, double-blind-placebo-controlled, 3-arm study of the efficacy and safety of 2 doses of lenalidomide versus placebo in red blood cell (RBC) transfusion-dependent subjects with low- or intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes (MDS) associated with a deletion (del) 5q[31]cytogenetic abnormality (CC-5013-MDS-004)

■ Projektleiter: Prof. Dr. A. Ganser; Förderung: Celgene

A phase II study of efficacy of rabbit antithymoglobulin (rATG) in patients with low and intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome

■ Projektleiter: Prof. Dr. A. Ganser; Förderung: Genzyme

Phase II study of low-dose intravenous decitabine in patients aged > 60 years with acute myeloid leukemia who are not eligible for standard induction chemotherapy

■ Projektleiter: Prof. Dr. M. Lübbert (Freiburg); Involvierte Ärzte an der MHH: Prof. Dr. A. Ganser, Dr. C. Dobbstein

Intravenöses niedrig-dosiertes Decitabine verglichen mit optimierter supportiver Therapie bei älteren Patienten mit primärem myelodysplastischem Syndrom (MDS), sekundärem MDS oder chronisch myelomonozytärer Leukämie, bei denen eine intensive Chemotherapie nicht möglich ist: eine randomisierte Phase III-Studie der EORTC – Deutsche MDS-Studiengruppe

■ Involvierte Ärzte an der MHH: Prof. Dr. A. Ganser, Dr. C. Dobbstein

Intergroup-Metaanalysen zur Bedeutung zytogenetischer und molekularer Aberrationen für die Prognose akuter myeloischer Leukämien

■ Projektleiter: PD Dr. J. Krauter, Dr. K. Wagner, Prof. Dr. A. Ganser; Kooperation innerhalb der AML-Intergroup des BMBF-Kompetenznetzwerkes „Akute und chronische Leukämien“

Funktionelle Genom- und Proteom-Analysen zur Identifikation von Zielstrukturen und Interaktionspartnern des leukämiespezifischen Fusionsproteins AML1/MTG8

■ Projektleiter: PD Dr. J. Krauter (Gemeinschaftsprojekt mit PD Dr. O. Heidenreich und Prof. Dr. A. Nordheim, Abteilung Molekularbiologie der Universität Tübingen); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Einfluss des leukämiespezifischen Fusionsproteins AML1/MTG8 auf Differenzierung und Wachstum von t(8;21) positiven Leukämiezellen. Analyse mittels spezifischer RNA-Interferenz

■ Projektleiter: PD Dr. J. Krauter (Gemeinschaftsprojekt mit PD Dr. O. Heidenreich, Abteilung Molekularbiologie der Universität Tübingen); Förderung: Wilhelm-Sander-Stiftung

Ein modellbasiertes hierarchisches Prognosesystem für erwachsene Patienten mit akuter myeloischer Leukämie

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter (Gemeinschaftsprojekt mit der Abt. Innere Medizin III der Universitätsklinik Ulm); Förderung: BMBF

Untersuchung und Validierung massenspektrometrischer Marker im Urin zur Diagnostik und Prognoseabschätzung bei der akuten myeloischen Leukämie

■ Projektleiter: PD Dr. J. Krauter, Dr. K. Wagner, Prof. Dr. E. Mischak-Weissinger; Förderung: Deutsche Krebshilfe

A phase III randomized, double-blind study of induction (Daunorubicin/Cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy + Midosaturin (PKC412) (IND 'TBD) or placebo in newly diagnosed patients <60 years of age with FLT3 mutated acute myeloid leukemia (AML)

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter; Förderung: Novartis

Identifikation von leukämischen Stammzellen im NOD/SCID-Maustransplantationsmodell

■ Projektleiter: Dr. K. Wagner; Förderung: Dieter-Schlag-Stiftung

An open, randomised clinical phase I/IIa trial to investigate the maximum tolerated dose, efficacy, safety and pharmacokinetics of repeated three-week courses of a single dose i.v. BI 2536 on day 1 in comparison to single doses i.v. BI 2536 on days 1, 2 and 3 in patients over 60 years of age with refractory or relapsed acute myeloid leukemia

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter; Förderung: Boehringer Ingelheim

Phase II study of low-dose intravenous decitabine in patients aged >60 years with acute myeloid leukemia who are not eligible for standard induction chemotherapy

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter

Transkriptionsfaktoren in der Pathogenese der Leukämien

■ Projektleiter: Dr. K. Wagner

Inhibition von Histondeacetylasen bei der Akuten Promyelozytenleukämie

■ Projektleiter: Dr. K. Wagner, PD Dr. J. Krauter

A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase III study to evaluate corticosteroid-reduction and –sparing effects of Mepolizumab 750 mg intravenous in subjects with Hypereosinophilic Syndromes (HES), and to evaluate the efficacy and safety of Mepolizumab in controlling the clinical signs and symptoms of HES over nine months

■ Projektleiter: Prof. Dr. A. Ganser, Dr. K. Wagner; Förderung: GlaxoSmithKline

A Phase I dose-escalation study of PHA-739358 administered as a 3-hour infusion daily for 3 consecutive days in a 14-day cycle in adult Patients with relapsed/refractory acute Leukemia

■ Involvierte Ärzte an der MHH: Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter, K. Mävers

A Phase I Study of PHA-739358 administered as a 3-hour IV infusion in a 14-day cycle in patients with relapsed/refractory hematological malignancies

■ Involvierte Ärzte an der MHH: Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter, K. Mävers

An open-label, multicenter, expanded access study of oral AMN 107 in adult patients with Imatinib- resistant or –intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis, accelerated phase or chronic phase

■ Involvierte Ärzte an der MHH: Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter, K. Mävers, Dr. A. Trummer

Phase II-Studie zu Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit All-trans-Retinol, hochdosiertem Cytarabin und Mitoxantron bei Patienten mit primär refraktärer akuter myeloischer Leukämie

■ Involvierte Ärzte an der MHH: Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter, K. Mävers

Randomisierte Phase II-Studie zu All-trans-Retinol bei der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie Pegfilgrastim in der Konsolidierungstherapie bei jüngeren Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AMLSG 07-04)

■ Involvierte Ärzte an der MHH: Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter, K. Mävers

Glivec (Imatinib mesylate) in Kombination mit einer Chemotherapie aus Mitoxantron, Topotecan und AraC (MTC) bei Patienten mit refraktärer oder rezidivierter akuter myeloischer Leukämie (AMLSG R1)

■ Involvierte Ärzte an der MHH: Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter

Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphatischen Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 Jahren (GMALL 07/2003) - Therapieoptimierung durch Evaluation der minimalen Resterkrankung -

■ Projektleiter an der MHH: H. Diedrich; Studienleitung: Prof. Dr. Hoelzer, Frankfurt

Regulatorische RNAs und Target-Identifizierung bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML)

■ Projektleiter: Prof. Dr. M. Eder, Prof. Dr. M. Scherr; Förderung: DFG (SFB 566)

Generierung lentiviral kodierter randomisierter si/shRNA- Bibliotheken zur funktionellen Genanalyse in hämatopoetischen Zellen

■ Projektleiter: Prof. Dr. M. Scherr, Prof. Dr. M. Eder; Förderung: DFG

Exzellenzinitiative REBIRTH an der MHH

■ Projektleiter: Dr. H. Hauser, Prof. Dr. M. Scherr, Prof. Dr. M. Eder; Förderung: DFG

Entwicklung bifunktionaler lentiviraler Vektoren zur Untersuchung der Pathogenese myeloischer Systemerkrankungen

■ Projektleiter: Prof. Dr. M. Eder, Prof. Dr. M. Scherr; Förderung: Wilhelm Sander Stiftung

Target-Identifizierung und Validierung mit Hilfe von kleinen RNA Molekülen

■ Projektleiter: Prof. Dr. M. Scherr, Prof. Dr. M. Eder; Förderung: H. & W. Hector Stiftung

Sequentielle Untersuchungen der Evolution des T-Zell Rezeptor Repertoires sowie der myeloischen Hämatopoese bei myelodysplastischen Syndromen unter immunsuppressiver Therapie mit Antithymozyten Globulin und Cyclosporin A

■ Projektleiter: Prof. Dr. E. Mischak-Weissinger; Projektleiter: Dr. Tanja Momot, Dipl.-Ing. Jana König; Förderung: Deutsche Krebshilfe (Mildred-Scheel-Stiftung)

Proteomanalysen von Plasma/Urin von Patienten nach HSZT: prospektive Evaluierung eines etablierten Musters zur Früherkennung der GvHD (akuten Graft-versus-Host-Erkrankung)

■ Projektleiter: Prof. Dr. E. Mischak-Weissinger; Projektleiter: Dipl.-Dok. Julia Kotsendorn; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämienstiftung

Proteomanalysen zum Verständnis der Ätiologie der chronischen Graft-versus-Host Erkrankung (cGvHD) nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation

■ Projektleiter: Prof. Dr. E. Mischak-Weissinger; Projektleiter: Dr. Andreas Hahn, Birgit Grabow (MTA); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) / seit Juni 2007 SFB 758

Proteomics angewandt zur Erforschung der Toleranz und der Pathophysiologie der Graft versus Host Erkrankung nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation

■ Projektleiter: Prof. Dr. E. Mischak-Weissinger; Prof. Dr. A. Ganser; Projektleiter: Dr. Andreas Hahn, Birgit Grabow (MTA); Förderung: SFB-758

Generierung Antigen-spezifischer T-Zelllinien zur therapeutischen Anwendung bei Infektions- und Tumorkrankheiten

■ Projektleiter: Prof. Dr. E. Mischak-Weissinger; Projektleiter: Sylvia Borchers, Seoung Pautsch (BTA) Förderung: BMBF (Kooperationsprojekt mit der Firma Cytonet)

Proteomanalyse zur Erkennung von Komplikationen nach Transplantation bei Kindern und Erwachsenen: Organtransplantation (Leber, Lunge, Niere) und hämatopoetische Stammzelltransplantation

■ Projektleiter: Prof. Dr. E. Mischak-Weissinger; Projektleiter: Steve Ehrlich, Susanne Luther (MTA); Förderung: FuE Land Niedersachsen: Verbundprojekt

Randomisierte Phase III-Studie zum Vergleich von intensiver und dosisreduzierter Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation bei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie in 1. kompletter Remission

■ Projektleiter an der MHH: Dr. Dr. M. Stadler, Prof. Dr. E. M. Weissinger; Studienleitung: Prof. Dr. M. Bornhäuser, Univ. Dresden

Phase I/II-Studie zum Einsatz einer Radioimmunotherapie mit 90Y-Ibritumomab Tiuxetan in der nicht-myeloablativen Konditionierung zur allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation von HLA-identen Spendern bei Patienten mit fortgeschrittenem Non-Hodgkin-Lymphom

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. Knapp (Nuklearmedizin, MHH), Dr. Dr. M. Stadler; Studienleitung: Dr. W. Bethge, Universität Tübingen

Pilotstudy on allogeneic stem cell transplantation following conditioning with fludarabine and alkylating agent in patients with high risk chronic lymphocytic leukemia - CLL3X protocol of the German CLL Study Group

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. M. Eder, Dr. Dr. M. Stadler; Studienleitung: PD Dr. Dreger, Heidelberg

Behandlung der chronischen Graft-versus-Host-Krankheit mit Rapamycin und Steroiden - Phase II-Studie

■ Projektleiter an der MHH: Dr. Dr. M. Stadler; Studienleitung: Dr. D. Wolff, Rostock

Upfront versus MRD-triggered STI571 bei Patienten mit Ph+/BCR-ABL+ akuter lymphatischer Leukämie nach allogener Stammzelltransplantation

■ Projektleiter an der MHH: Dr. Dr. M. Stadler; Studienleitung: PD Dr. O. G. Ottmann, Frankfurt/Main

A randomized, multicenter phase III-study to compare the efficacy and safety of early pre-emptive versus minimal residual disease (MRD)-triggered administration of Imatinib Mesylate (STI571, Glivec) after stem cell transplantation for Ph+/BCR-ABL+ acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL)

■ Projektleiter an der MHH: Dr. Dr. M. Stadler; Studienleitung: Prof. Dr. Hoelzer, Frankfurt

Quantifizierung und Charakterisierung von zellulären Mikropartikeln bei Patienten im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation

■ Projektleiter: Prof. Dr. A. Ganser, Dr. R. Eisert, Dr. A. Trummer

Induktion und Regulation von Graft versus Leukaemiereaktivität nach Transplantation T-Zell depletierter allogener Blutstammzellen

■ Projektleiter: Prof. Dr. E. M. Weissinger / Prof. Dr. B. Hertenstein / Dr. Dr. M. Stadler; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung

Prospektive multizentrische Phase II-Studie zur allogenen Blutstammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung bei Patienten mit rezidiviertem folliculärem oder Mantelzell-Lymphom (MCL)

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. A. Ganser / Dr. Dr. M. Stadler; Studienleitung: Deutsche Studiengruppe für niedrig maligne Lymphome (GLSG) / EBMT

Phase 2a randomized, controlled, multi-center, open-label dose ranging proof of concept study to evaluate the safety, tolerability and antiviral activity of AIC-001 over 14 days of dosing in patients with positive HCMV viremia under the conditions of a preemptive strategy

■ Projektleiter an der MHH: Dr. Dr. M. Stadler; Förderung: Aicuris

Untersuchungen zur Transkriptionskontrolle regulatorischer T-Zellen in der allogenen Immunreaktion

■ Projektleiter: Prof. Dr. A. Franzke; Förderung: DFG (SFB 738), Teilprojekt A1

Lymphatic Cell Therapy (Exzellenzcluster Rebirth)

■ Projektleiter: PD Dr. Renata Stripecke; Förderung: DFG

Präklinische Evaluation von Inhibitoren des RAS-Signaltransduktionsweges als mögliche Chemotherapeutika im Multiplen Myelom

■ Projektleiter: PD Dr. C. Reuter; Projektleiter: Dr. M.A. Morgan, F. Onono, MS; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Analyse der Inzidenz und Rolle von Mutationen der R-RAS Familie in myeloischen Leukämien

■ Projektleiter: PD Dr. C. Reuter; Projektleiter: Dr. M.A. Morgan, F. Onono, MS; Förderung: Deutsche José-Carreras-Leukämie-Stiftung

Identifizierung und Charakterisierung von Targetproteinen von Prenylierungsinhibitoren in myeloischen Leukämiezellen

■ Projektleiter: PD Dr. C. Reuter; Projektleiter: Dr. M.A. Morgan, F. Onono, MS; Förderung: Deutsche José-Carreras-Leukämie-Stiftung

Pathophysiologie der erworbenen Hämophilie

■ Projektleiter: Dr. A. Tiede; Projektleiter: Dr. S. Werwitzke, Dr. M. von Hornung; Förderung: Biotest GmbH

Analyse der Gerinnungsaktivierung in der xenogenen Nierentransplantation

■ Projektleiter: Dr. A. Tiede in Kooperation mit den Abteilungen Viszeral- und Transplantationschirurgie und Anästhesiologie der MHH; Förderung: DFG-TransRegio Forschergruppe FOR 535/2

Diagnostik und Therapieentscheidung bei klinischem Verdacht auf erworbenes von Willebrand-Syndrom

■ Projektleiter: Dr. A. Tiede in Kooperation mit Prof. Dr. U. Budde (Labor Arndt und Käser, Hamburg); Projektleiter: Dr. R. Eisert, Dr. S. Werwitzke; Förderung: CSL Behring GmbH

Erworbene Koagulopathie bei Patienten nach Polytrauma

■ Projektleiter: Dr. A. Tiede in Kooperation mit den Abteilungen Anästhesiologie und Unfallchirurgie der MHH; Förderung: ZLB Behring GmbH

A multicenter, multinational study to assess the safety and efficacy of antithrombin alfa in hereditary antithrombin (AT) deficient patients in high-risk situations for thrombosis (GTC HD 012-04)

■ Projektleiter an der MHH: Dr. A. Tiede; Förderung: Biotherapeutics (Fragmingham, MA, USA)

Oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban in patients with acute symptomatic deep-vein thrombosis or pulmonary embolism

■ Projektleiter an der MHH: Dr. A. Tiede; Förderung: Bayer Health Care

Once-daily oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban in the long-term prevention of recurrent symptomatic venous thromboembolism in patients with symptomatic deep-vein thrombosis and pulmonary embolism

■ Projektleiter an der MHH: Dr. A. Tiede; Förderung: Bayer Health Care

Retrospektive Analyse von 200 Patienten mit einem erworbenen Faktor XIII-Mangel: Häufigkeit des Auftretens, Korrelationen zwischen Mangel und klinisch manifesten Blutungen, dem Auftreten von akuten oder chronischen Wundheilungsstörungen, Dosierung des Faktor XIII-Konzentrats und Erfolg der Therapien

■ Projektleiter: Prof. Dr. A. Ganser, Dr. R. Eisert, Dr. M. Varvenne; Förderung: CSL Behring

Untersuchungen zur Erarbeitung eines Therapiealgorithmus mit Fibrogammin P zur Therapie von Blutungen nach allogener Stammzelltransplantation und Komplikationen durch akute GvHD des Darms durch Analyse der Faktor XIII A/B-Untereinheiten

■ Projektleiter: Prof. Dr. A. Ganser, Dr. R. Eisert, Dr. M. Varvenne; Förderung: CSL Behring

Kriterien und Präferenzen in der Priorisierung medizinischer Leistungen: Eine empirische Untersuchung. Bundesweite Studie zur Priorisierung in der Medizin (Forschungsprojekt FOR 655);

■ Projektleiter für das Projekt B2: Prof. Dr. A. Ganser, Dr. A. Doerries; Projektleiter: K. Hesse-Jungeblut, Dr. R. Eisert, Dr. C. Wermes; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Untersuchung zur Erfassung prädiktiver Marker für eine Blutungsneigung von Konduktorinnen für Hämophilie A und B

■ Projektleiter: Dr. C. Wermes; Projektleiter: Dr. R. Eisert; Förderung: ZLB Behring

Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Konduktorinnen im Kindes- und Jugendalter und von Geschwisterkindern von Patienten mit Hämophilie

■ Projektleiter: Dr. C. Wermes; Projektleiter: R. Belkaidi; Förderung: Bayer Health Care

Thrombophilie im Kindesalter

■ Projektleiter: Dr. C. Wermes; Projektleiter: Prof. Dr. K.-W. Sykora

Advate PUP-Studie

■ Projektleiter in der MHH: Dr. C. Wermes; Projektleiter: Prof. Dr. K.-W. Sykora, R. Belkaidi; Förderung: Firma Baxter

Hämophilie im Kindesalter; Prospektive Multicenter-Studie zur Inzidenz der Hemmkörperentwicklung bei primär unbehandelten Patienten (PUP) mit Hämophilie in Zusammenarbeit mit der Universität Frankfurt/Main

■ Projektleiter in der MHH: Dr. C. Wermes; Studienleiter: PD Dr. W. Kreuz

HK7-Projekt of the International Greifswald Registry of the Factor VII deficiency

■ Projektleiter in der MHH: Dr. C. Wermes; Studienleiter: Prof. Dr. F. H. Hermann

Thromkid-Study: A quality project for the registration of children and adolescents with hereditary thrombocytopathies in Germany, Austria and Switzerland

■ Projektleiter in der MHH: Dr. C. Wermes; Studienleiter: Prof. Dr. W. Streif (Universität Innsbruck) und Dr. R. Knöfler (Universität Dresden)

A Randomized, controlled, open label study evaluating the efficacy and tolerability of AMG 531 versus medical standard of care as chronic therapy for non-splenectomized subjects with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura. Protocol 20060131

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. med. A. Ganser, Dr. med. D. Kofahl-Krause; Studienleiter: PD Dr. M. Rummel; Förderung: Amgen

Phase IV-Studie zum Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie primärer ZNS-Lymphome mit Hochdosis-Methotrexat(G-PCNSL-SG-1)

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Studienleiter: Prof. Dr. Thiel, Berlin

Qualitätssicherungsprotokoll zur Toxizitätsreduktion in der Primärtherapie des frühen Morbus Hodgkin (HD 13)

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Studienleiter: Prof. Dr. Diehl, Köln; Förderung: Fallgelder durch Drittmittelgeber

Qualitätssicherungsprotokoll zur Effektivitätssteigerung in der Primärtherapie des intermediären Morbus Hodgkin (HD 14)

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Studienleiter: Prof. Dr. Diehl, Köln; Förderung: Fallgelder durch Drittmittelgeber

Qualitätssicherungsprotokoll zur Toxizitätsreduktion und zur prognostischen Bedeutung der FDG-PET in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Morbus Hodgkin (HD 15)

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Studienleiter: Prof. Dr. Diehl, Köln; Förderung: Fallgelder durch Drittmittelgeber

A randomized trial of BEAM plus PBSCT versus single agent high-dose therapy followed by BEAM plus PBSCT in patients with relapsed Hodgkin's disease (HD-R 2-Protocol)

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Studienleiter: Prof. Dr. Diehl, Köln; Förderung: Fallgelder durch Drittmittelgeber

Multizentrische Therapiestudie des multiplen Myeloms

Therapieoptimierungs-Studie der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom für Patienten < 60 Jahre im Stadium II/III (DSMM V)

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Studienleiter: Prof. Dr. Einsele, Tübingen; Förderung: Fallgelder durch Drittmittelgeber

COMPARE: Vergleich Ibandronat-Zoledronat hinsichtlich Nephrotoxizität bei Patienten mit multiplem Myelom Protokoll: ML 18508

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Förderung: Hoffmann-La Roche AG

Prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur Therapieoptimierung (Primärtherapie) fortgeschrittener progredienter niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und Mantelzell-Lymphome

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Studienleiter: Prof. Dr. Rummel, Giessen

Prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur Therapieoptimierung von Rezidiven fortgeschrittener progredienter niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und Mantelzell-Lymphome

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Studienleiter: Prof. Dr. Rummel, Giessen

Randomisierte Studie zum Vergleich einer kombinierten Immunochemotherapie mit 6 Zyklen des monoklonalen anti-CD20-Antikörpers Rituximab in Kombination mit 6 Zyklen einer Chemotherapie mit CHOP in 21-tägigen oder 14-tägigen Intervallen jeweils mit und ohne konsolidierende Strahlentherapie von großen Tumormassen und/oder Extranodalbefällen bei Patienten mit aggressiven CD20+ B-Zell- Lymphomen im Alter von 18-60 Jahren. Kurztitel: UNFOLDER 21/14-Studie; Studiennummer: DSHNHL 2004-3;

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Studienleiter: Prof. Dr. Pfreundschuh, Homburg

Randomisierte Studie zum Vergleich einer Immuntherapie mit 6 Zyklen des monoklonalen anti-CD20-Antikörpers Rituximab in Kombination mit 6 oder 4 Zyklen einer Chemotherapie mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) in 21-tägigen Intervallen bei Patienten mit aggressiven CD20+ B-Zell-Lymphomen im Alter von 18-60 Jahren ohne Risikofaktoren (altersadaptierter IPI=0) und ohne große Tumormassen (Durchmesser < 7,5cm). Kurztitel: FLYER 6-6/6-4-Studie; Studiennummer: DSHNHL 2004-2;

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Studienleiter: Prof. Dr. Pfreundschuh, Homburg; Förderung: Fallgelder durch Drittmittelgeber

Randomisierte Studie zum Vergleich von 6 und 7 Zyklen Chemotherapie mit CHOP in 14 tägigen Intervallen (CHOP –14) jeweils mit oder ohne den monoklonalen CD20-Antikörper Rituximab bei Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen im Alter von 61-80 Jahren (RICOVER-60)

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. Peest, Dr. Kofahl-Krause; Studienleiter: Prof. Dr. Pfreundschuh, Homburg; Förderung: Fallgelder durch Drittmittelgeber

Qualitätssicherungsprotokoll zu Therapieoptimierung bei chronischer myeloischer Leukämie (CML); Randomisierter kontrollierter Vergleich von Imatinib vs. Imatinib und Interferon α vs. Interferon α -Standardtherapie mit Prüfung des Stellenwertes der allogenen Stammzelltransplantation bei neu diagnostizierter CML in chronischer Phase (CML-Studie IV)

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. Peest; Studienleiter: Prof. Dr. Hehlmann, Mannheim; Förderung: Fallgelder durch Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämie“, Süddeutsche Hämoblastosegruppe (SHG) e.V., Schweizerische Arbeitsgruppe für Klinische Krebsforschung (SAKK)

Multizentrische randomisierte Phase III-Studie zum Vergleich von ICE plus Rituximab (R-ICE) mit DHAP plus Rituximab (R-DHAP) bei vorbehandelten Patienten im Alter von 18-65 Jahren mit einem CD20-positiven diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLCL) mit anschließender Hochdosis-Chemotherapie und Blutstammzelltransplantation gefolgt von randomisierter Erhaltungstherapie mit Rituximab (CORAL-Studie)

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. Peest; Studienleiter Deutschland: Prof. Dr. Schmitz, Hamburg; Förderung: Fallgelder durch Drittmittelgeber

Registerstudie zur Salvagetherapie bei refraktären/rezidierten Keimzelltumoren. Deutschlandweite zentrale Erfassung aller Patienten mit refraktären oder rezidierten Hodentumoren

■ Projektleiter an der MHH: Dr. M. Fenner; Studienleitung: Prof. Dr. C. Bokemeyer; Förderung: Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft Hodentumoren

Randomisierte Phase III-Studie 1xBEP (Bleomycin, Etoposid, Cisplatin) im Vergleich zu 2xBEP bei Patienten mit einem nicht-seminomatösen Hodentumor im klinischen Stadium I (high risk)

■ Projektleiter an der MHH: Dr. M. Fenner; Studienleitung: Prof. Dr. P. Albers; Förderung: Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft Hodentumoren

Entwicklungen von molekularen Therapieansätzen beim HCC

■ Projektleiter: Dr. V. Grünwald in Kooperation mit Prof. Dr. S. Kubicka (Abt. Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH); Förderung: Deutsche Krebshilfe (106115)

Effect of intravenous Zometa® (zoledronic acid) 4 mg on bone metastasis in patients with renal cell cancer. A prospective, single-arm clinical study

■ Projektleiter: Dr. V. Grünwald; Förderung: Novartis

Randomisierte Phase III-Studie: SU011248 gegen Interferon-alpha als systemische First-Line Therapie für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom

■ Projektleiter: Dr. V. Grünwald; Förderung: Pfizer

Behandlung mit SU011248 bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, die Zytokine nicht vertragen oder deren Tumor zytokinrefraktär ist, die für eine Teilnahme an anderen klinischen Prüfungen mit SU011248 nicht geeignet sind und die einen Nutzen aus der Behandlung mit SU011248 ziehen können (A6181037)

■ Projektleiter: Dr. V. Grünwald; Förderung: Pfizer

Eine offene, multizentrische, randomisierte Phase III-Studie mit S-1 in Kombination mit Cisplatin im Vergleich zu 5-FU in Kombination mit Cisplatin bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom, die bisher zur Behandlung ihrer fortgeschrittenen Erkrankung noch keine Chemotherapie erhalten haben

■ Projektleiter: Dr. V. Grünwald; Förderung: Taiho Pharmaceuticals

EORTC 62024: Intermediate and high risk localized, completely resected, gastrointestinal stromal tumors (GIST) expressing KIT receptor: a controlled randomized trial on adjuvant Imatinib mesylate (Glivec) versus no further therapy after complete surgery

■ Projektleiter an der MHH: Dr. V. Grünwald; Studienleitung: PD Dr. Flaßhove/Essen; Förderung: EORTC

EORTC 62012: Randomised trial of single agent doxorubicin versus doxorubicin plus ifosfamide in the first line treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma

■ Projektleiter an der MHH: Dr. V. Grünwald; Studienleitung: Prof. Dr. Issels; Förderung: EORTC

Randomisierte Phase II-Studie zum Stellenwert von Darbepoetin alfa bei Patienten mit metastasiertem „poor prognosis“ Keimzelltumor unter Hochdosis-Chemotherapie mit PEI

■ Projektleiter an der MHH: Dr. V. Grünwald, Dr. M. Fenner; Studienleitung: Prof. J.T. Hartmann; Förderung: Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft Hodentumoren

Prospektiv offene, randomisierte Phase III-Studie zur Evaluation von Darbepoetin alfa (Aranesp) als Supportivtherapie in der Behandlung von Patienten mit „good / intermediate prognosis“ Keimzelltumoren

■ Projektleiter an der MHH: Dr. V. Grünwald, Dr. M. Fenner; Studienleitung: Prof. Dr. C. Bokemeyer, Prof. Dr. P. Albers; Förderung: Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft Hodentumoren

Randomisierte Phase II-Studie von Trofosamid versus Adriamycin bei älteren Patienten mit unvorbehandeltem metastasiertem Weichteilsarkom

■ Projektleiter an der MHH: Dr. V. Grünwald; Studienleitung: Prof. J.T. Hartmann; Förderung: AIO

Pilotstudie zu zirkulierenden Endothelzellen bei Patienten mit malignen Neoplasien

■ Projektleiter: Dr. V. Grünwald

Erbix Monotherapie bei Patienten mit lokoregional nicht behandelbarem Hepatozellulärem Karzinom

■ Projektleiter: Dr. V. Grünwald; Förderung: Dres. Grünwald & Malek

Efficacy of cetuximab in combination with docetaxel for the treatment of relapsed head and neck carcinoma: A clinical phase II trial

■ Projektleiter an der MHH: Dr. V. Grünwald; Studienleiter: Prof. Keilholz, Berlin; Förderung: AIO

A Phase III, randomized, open-label study evaluating DN-101 in combination with Docetaxel in Androgen-Independent Prostate Cancer (AIPC) (ASCENT 2)

■ Projektleiter an der MHH: Dr. V. Grünwald; Förderung: AUO

A Phase II study of combined treatment with imatinib mesylate (IM) and RAD001 in gastrointestinal stromal tumors resistant to standard dose IM

■ Projektleiter an der MHH: Dr. V. Grünwald; Förderung: Novartis

A Phase II, Double-blind, Randomized Study to Compare the Efficacy of AZD2171 in Combination with 5-fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX) and the Efficacy of Bevacizumab in Combination with FOLFOX in the Second-line Treatment of Patients with Metastatic Colorectal Cancer

■ Projektleiter an der MHH: Dr. V. Grünwald; Studienleiter: PD Dr. Arnold/Halle

Eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase II/III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von AZD2171 in Kombination mit 5-Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX) mit der Wirksamkeit von Bevacizumab in Kombination mit FOLFOX bei Patienten mit unvorbehandeltem metastasiertem kolorektalem Karzinom

■ Projektleiter an der MHH: Dr. V. Grünwald; Studienleiter: PD Dr. Arnold/Halle

EORTC 62061: Randomisierte Phase II-Studie mit Brostallicin (PNU-166196A) gegen Doxorubicin als Primärtherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten Weichteilsarkom

■ Projektleiter an der MHH: Dr. V. Grünwald; Studienleiter: Dr. H. Gelderblom

EORTC 62052: Phase II Study E7389 of Administered as an IV Infusion Day 1 and 8 Every 3 Weeks in Pretreated in Patients with Advanced and/or Metastatic Soft Tissue Sarcoma

■ Projektleiter an der MHH: Dr. V. Grünwald; Studienleiter: Prof. Dr. P. Schöffski

An open label, dose escalation safety and tolerability trial of the combination of s.c. recombinant human IL-21 (rIL-21) and sunitinib (phase I) followed by an open label stratified randomized 2-arm trial of rIL-21 plus sunitinib versus sunitinib alone (phase 2a) in subjects with stage IV renal cell carcinoma

■ Projektleiter an der MHH: Dr. V. Grünwald; Studienleiter: Prof. Dr. C. Bokemeyer

Sunitinib-Studie zur adjuvanten Therapie bei Nierenkrebs: randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III zur adjuvanten Therapie mit Sunitinib vs. Placebo bei Hochrisikopatienten mit Nierenzellkarzinom

■ Projektleiter an der MHH: Dr. V. Grünwald; Sponsor: Pfizer

Prospektive, offene, nicht-randomisierte Phase II-Studie zu SU011248 (Sunitinib) als Monotherapie bei Patienten mit rezidivierten oder Cisplatin-refraktären Keimzelltumoren: Eine kooperative Phase II-Studie der kanadischen und deutschen Hodentumorstudiengruppen

■ Projektleiter an der MHH: Dr. V. Grünwald, Dr. M. Fenner; Studienleiter: Prof. Dr. C. Bokemeyer

Everolimus Plus Best Supportive Care (BSC) Versus BSC Plus Placebo in Patients With Metastatic Carcinoma of the Kidney Which Has Progressed After Treatment With Sorafenib and/or Sunitinib

■ Projektleiter an der MHH: Dr. V. Grünwald; Sponsor: Novartis

Beobachtungsstudie für alle Patienten >65 Jahre, die mit Nexavar (Sorafenib) behandelt werden – keine Patientenselektion

■ Projektleiter an der MHH: Dr. V. Grünwald; Sponsor: MHH

Study to Evaluate the Clinical Benefit Response in Cancer Patients with Advanced Disease with AMT2003 versus Placebo

■ Projektleiter an der MHH: Dr. V. Grünwald; Studienleiter: PD Dr. J. Drevs; Förderung: AURON Health Care

A randomized, open-label, multi-center study to evaluate the efficacy of nilotinib versus best supportive care with or without a tyrosine kinase inhibitor (investigator's choice) in adult patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to both imatinib and sunitinib

■ Projektleiter an der MHH: Dr. V. Grünwald; Sponsor: Novartis

Genexpressionsuntersuchungen an Hodentumoren sowie weiteren Tumormodellen

■ Projektleiter an der MHH: Dr. M. Port; Kooperationspartner: PD Dr. M. Abend, Institut für Radiobiologie München; PD Dr. H.U. Schmelz, Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz; Dr. C. Ruf, Institut für Radiobiologie München

Genexpressionsuntersuchungen an in vitro bestrahltem peripherem Blut

■ Involvierte Ärzte an der MHH: Dr. M. Port; Kooperationspartner: PD Dr. M. Abend, Institut für Radiobiologie München, Dr. C. Ruf, Institut für Radiobiologie München

Genetic variants associated with risk of thyroid cancer among U.S. Radiologic Technologists (USRT): an iSelect collaboration for research on rare cancers

■ Projektleiter an der MHH: Dr. M. Port; Studienleitung: PhD Dr. A. Sigurdson, NIH, Bethesda, USA

EURO-E.W.I.N.G. 99 (Phase III). EUROpean Ewing tumour Working Initiative of National Groups Ewing Tumour Studies

■ Projektleiter an der MHH: PD Dr. C. Reuter; Studienleitung Deutschland: Prof. Dr. H. Jürgens, Münster; Förderung: EORTC/GPOH

EURO-B.O.S.S. Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS in Zusammenarbeit mit Italian Sarcoma Group (ISG), Scandinavian Sarcoma Group (SSG) (Phase II). EUROPEan Bone Over 40 Sarcoma Study. A European treatment protocol for bone-sarcoma in patients older than 40 years

■ Projektleiter an der MHH: PD Dr. C. Reuter; Studienleitung Deutschland: PD Dr. S. Bielack, Münster; Förderung: nationale Kooperative

EURAMOS 1 (Phase III): A randomized trial of the European and American Osteosarcoma Study Group to optimize treatment strategies for resectable osteosarcoma based on histological response to pre-operative chemotherapy (ISRCTN67613327)

■ Projektleiter an der MHH: PD Dr. C. Reuter; Studienleitung Deutschland: Prof. Dr. S. Bielack, Stuttgart; Förderung: nationale Kooperative

Randomisierte, doppelverblindete Phase-III Studie mit Pemetrexed in der Kombination mit Cisplatin versus Cisplatin-Monotherapie bei Patienten mit rezidivierten oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren (H3E-MC-JMHR-Studie)

■ Projektleiter an der MHH: PD Dr. C. Reuter; Sponsor: Lilly

Randomisierte, kontrollierte Phase-III Studie zur Auswertung der Wirkung von Nadroparin auf Überleben und Progression der Erkrankung bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen der Lunge, des Pankreas oder der Prostata (INPACT-Studie)

■ Projektleiter an der MHH: PD Dr. C. Reuter; Sponsor: GlaxoSmithKline

Originalpublikationen

Bogdanova N, Markoff A, *Eisert R, Wermes C*, Pollmann H, Todorova A, Chlystun M, Nowak-Göttl U, Horst J. Spectrum of molecular defects and mutation detection rate in patients with mild and moderate Hemophilia A. *Hum Mutat* 2007;28(19):54-60.

Buesche G, *Ganser A*, Schlegelberger B, von Neuhoff N, Gadzicki D, Hecker H, Bock O, Frye B, Kreipe H. Marrow fibrosis and its relevance during imatinib treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2007 Dec 21(12):2420-7.

Buesche G, Teoman H, Wilczak W, *Ganser A*, Hecker H, Wilkens L, Göhring G, Schlegelberger B, Bock O, Georgii A, Kreipe H. Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2007 Nov 22.

Bullinger L, Rucker FG, Kurz S, Du J, Scholl C, Sander S, Corbacioglu A, Lottaz C, *Krauter J*, Fröhling S, *Ganser A*, Schlenk RF, Döhner K, Pollack JR, Döhner H. Gene-expression profiling identifies distinct subclasses of core binding

factor acute myeloid leukemia. *Blood* 2007 Aug 15;110(4):1291-300.

Chaturvedi A, Battmer K, Schäfer D, Ganser A, Eder M, Scherr M. Comparison between molecularly defined and conventional therapeutics in a conditional BCR-ABL cell culture model. *Oligonucleotides* 2007 Spring;17(1):22-34.

Cheng JC, Kinjo K, Judelson D, Chang J, Wu WS, Schmid I, Shankar DB, Kasahara N, **Stripecke R**, Bhatia R, Landaw EM, Sakamoto KM. CREB is a critical regulator of normal hematopoiesis and leukemogenesis. *Blood* 2007 Nov 1.

Choudhury AR, Ju Z, Djojotubroto MW, Schienke A, Lechel A, Schaetzlein S, Jiang H, Stepczynska A, Wang C, Buer J, Lee HW, von Zglinicki T, **Ganser A**, Schirmacher P, Nakauchi H, Rudolph KL. Cdkn1a deletion improves stem cell function and lifespan of mice with dysfunctional telomeres without accelerating cancer formation. *Nat Genet* 2007 Jan;39(1):99-105.

Göhring G, Lange K, Atta J, **Krauter J**, Hoelzer D, Schlegelberger B. Cryptic t(15;17) in a patient with AML M3 and a complex karyotype. *Cancer Genet Cytogenet* 2007 May;175(1):77-80.

Graham SP, Pellé R, Yamage M, Mwangi DM, Honda Y, Mwakubambanya RS, de Villiers EP, Abuya E, Awino E, Gachanja J, Mbwika F, Muthiani AM, Muriuki C, Nyanjui JK, **Onono FO**, Osaso J, Riitho V, Saya RM, Ellis SA, McKeever DJ, Machugh ND, Gilbert SC, Audonnet JC, Morrison WI, van der Bruggen P, Taracha EL. Characterization of the fine specificity of bovine CD8 T cell responses to defined antigens from the protozoan parasite *Theileria parva*. *Infect Immun* 2007 Dec 10.

Griesel C, Heuft HG, Herrmann D, Franke A, Ladas D, Stiehler N, Stucki A, Braun M, Wollert KC,

Meyer GP, Drexler H, **Hertenstein B, Ganser A, Rüdinger W, Arseniev L.** Good manufacturing practice-compliant validation and preparation of BM cells for the therapy of acute myocardial infarction. *Cytotherapy* 2007;9(1):35-43.

Hartmann JT, Mayer F, Schleicher J, Horger M, Huober J, Meisinger I, Pintoff J, Kafer G, Kanz L, **Grünwald V.** Bendamustine hydrochloride in patients with refractory soft tissue sarcoma: A noncomparative multicenter phase 2 study of the German sarcoma group (AIO-001). *Cancer* 2007;110:861-866.

Heuser M, Argiropoulos B, Kuchenbauer F, Yung E, Piper J, Fung S, Schlenk RF, Döhner K, Hinrichsen T, Rudolph C, Schambach A, Baum C, Schlegelberger B, Döhner H, **Ganser A**, Humphries RK. MN1 overexpression induces acute myeloid leukemia in mice and predicts ATRA resistance in patients with AML. *Blood* 2007 Sep 1;110(5):1639-47.

Jimeno A, Rubio-Viqueira B, Amador ML, **Grünwald V**, Maitra A, Iacobuzio-Donahue C, Hidalgo M. Dual mitogen-activated protein kinase and epidermal growth factor receptor inhibition in biliary and pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther* 2007;6:1079-1088.

Jonas J.B, Witzens-Harig M, **Arseniev L**, Ho AD. Intravitreal autologous bone marrow-derived mononuclear cell transplantation: a feasibility report. *Acta Ophthalmol Scand* 2007 Sep 26:1-2.

Kimura T, Koya RC, Anselmi L, Sternini C, Wang H, Comin-Anduix B, Prins R, Faure-Kumar E, Cui Y, Rozengurt N, Kasahara N, **Stripecke R.** Lentiviral Vectors with CMV or MHCII Promoters administered in vivo: Immune reactivity versus persistence of expression. *Mol Ther* 2007; 15(7):1390-9.

Kittner JM, Jacobs R, Buyny S, **Peest D**, Stoll M, Schmidt RE. Adult onset of t-cell deficiency with impaired CD2 expression complicated by Rhodococcus infection: a case report. *Ann Allergy Immunol* 2007;98 (3):294-98.

Koya R, Kimura T, Ribas A, Rozengurt N, Lawson GW, Faure-Kumar E, Wang H-J, Herschmann H, Kasahara K, **Stripecke R**. Lentiviral vector-mediated autonomous differentiation of mouse bone marrow cells into immunologically potent dendritic cell vaccines. *Mol Ther* 2007; 15(5):971-80.

Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bamberg M, Bodrogi I, Bokemeyer C, Cavallin-Stahl E, Classen J, Clemm C, Cohn-Cedermark G, Culine S, Daugaard G, De Mulder PH, De Santis M, de Wit M, de Wit R, Derigs HG, Dieckmann KP, Dieing A, Droz JP, **Fenner M**, Fizazi K, Flechon A, Fosså SD, Garcia Del Muro X, Gauler T, Geczi L, Gerl A, Germa-Lluch JR, Gillissen S, Hartmann JT, Hartmann M, Heidenreich A, Hoeltl W, Horwich A, Huddart R, Jewett M, Joffe J, Jones WG, Kisbenedek L, Klepp O, Kliesch S, Koehrmann KU, Kollmannsberger C, Kuczyk M, Laguna P, Leiva Galvis O, Loy V, Mason MD, Mead GM, Mueller R, Nichols C, Nicolai N, Oliver T, Ondrus D, Oosterhof GO, Paz Ares L, Pizzocaro G, Pont J, Pottek T, Powles T, Rick O, Rosti G, Salvioni R, Scheiderbauer J, Schmelz HU, Schmidberger H, Schmoll HJ, Schrader M, Sedlmayer F, Skakkebaek NE, Sohaib A, Tjulandin S, Warde P, Weinknecht S, Weissbach L, Wittekind C, Winter E, Wood L, von der Maase H. European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A Report of the Second Meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): Part I + II. *Eur Urol* 2007 Dec 26.

Lorenz R, Kienast J, Otto U, Kiehl M, Schreiter D, Haertel S, **Barthels M**. Successful emergency reversal of phenprocoumon anticoagulation with prothrombin complex concentrate: a prospective clinical study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18:565-70.

Mancini A, Bounkari O El, Norrenbrock A-F, **Scherr M**, **Schaefer D**, **Eder M**, Banham AH, Pulford K, Lyne L, Whetton AD, Tamura T. FMIP controls the adipocyte lineage commitment of C2C12 cells by downregulation of C/EBPalpha. *Oncogene* 2007 Feb 15;26(7):1020-7.

Meyer A, Bruns F, Richter K, **Grünwald V**, Karstens JH. Small cell cancer of the anal canal - case report of a rare tumor. *Anticancer Res* 2007;27:1047-1050.

Meyer J, Rhein M, Schiedlmeier B, Kustikova O, Rudolph C, Kamino K, Neumann T, Yang M, Wahlers A, Fehse B, Reuther GW, Schlegelberger B, **Ganser A**, Baum C, Li Z. Remarkable leukemogenic potency and quality of a constitutively active neurotrophin receptor, deltaTrkA. *Leukemia* 2007 Oct 21 (10):2171-80.

Nagel S, **Scherr M**, Kel A, Hornischer K, Crawford GE, Kaufmann M, Meyer C, Drexler HG, MacLeod RAF. Activation of TLX3 and NKX2-5 in t(5;14)(q35;q32) T-ALL by remote 3'-BCL11B enhancers and coregulation by PU.1 and HMGA1. *Cancer Res* 2007 Feb 15;67(4):1461-71.

Nagel S, Burek C, **Venturini L**, **Scherr M**, Quentmeier H, Meyer C, Rosenwald A, Drexler HG, MacLeod RAF. Comprehensive Analysis of Homeobox Genes in Hodgkin Lymphoma Cell Lines Identified Dysregulated Expression of HOXB9 Mediated by Constitutively Active ERK5 Signalling Pathway and BMI1. *Blood* 2007 Apr 1;109(7):3015-23.

Nickenig C, Dreyling M, Hoster E, Ludwig WD, Dörken B, Freund M, Huber C, **Ganser A**, Trümper L, Forstpointner R, Unterhalt M, Hidemann W. German Low-Grade Lymphoma Study Group. Initial chemotherapy with mitoxantrone, chlorambucil, prednisone impairs the collection of stem cells in patients with indolent lymphomas--results of a randomized comparison by the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2007 Jan;18(1):136-42.

Obed A, Beham A, **Püllmann K**, Becker H, Schlitt HJ, Lorf T. Patients without hepatocellular carcinoma progression after transarterial chemoembolization benefit from liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2007 Feb 7;13(5):761-7.

Oechsle K, Honecker F, Kollmannsberger C, Rick O, **Grünwald V**, Mayer F, Hartmann JT, Bokemeyer C. An open-label, multicenter phase ii trial of capecitabine in patients with cisplatin-refractory or relapsed germ cell tumors. *Anticancer Drugs* 2007;18:273-276.

Pollmann H, Externest D, **Ganser A**, Eifrig B, Kreuz W, Lenk H, Pabinger I, Schramm W, Schwarz TF, Zimmermann R, Zavazava N, Oldenburg J, Klamroth R. Efficacy, safety and tolerability of recombinant factor VIII (REFACTO) in patients with haemophilia A: interim data from a postmarketing surveillance study in Germany and Austria. *Haemophilia* 2007 Mar;13(2):131-43.

Port M, Schmelz HU, Stassen T, Müller K, Stockinger M, Obermair R, Abend M. Correcting false gene expression measurements from degraded RNA using RTQ-PCR. *Diagnostic Molecular Pathology* 2007; 16(1):38-49.

Port M, Boltze C, Wang Y, Röper B, Meineke V, Abend M. A radiation-induced gene signature distinguishes post-chernobyl from sporadic pa-

pillary thyroid cancers. *Radiation Research* 2007; 168(6):639-49.

Seidl C, **Port M**, Gilbertz KP, Morgenstern A, Bruchertseifer F, Schwaiger M, Röper B, Senekowitsch-Schmidtke R, Abend M. 213Bi-induced death of HSC45-M2 gastric cancer cells is characterized by G2 arrest and up-regulation of genes known to prevent apoptosis but induce necrosis and mitotic catastrophe. *Molecular Cancer Therapeutics* 2007; 6(8):2346-59.

Schaich M, Schlenk RF, Al-Ali HK, Döhner H, **Ganser A**, Heil G, Illmer T, Krahl R, **Krauter J**, Sauerland C, Büchner T, Ehninger G. Prognosis of acute myeloid leukemia patients up to 60 years of age exhibiting trisomy 8 within a non-complex karyotype: individual patient data-based meta-analysis of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *Haematologica* 2007 Jun;92(6):763-70.

Scherr M, **Venturini L**, **Battmer K**, **Schaller-Schönitz M**, **Schäfer D**, **Dallmann I**, **Ganser A**, **Eder M**. Lentivirus-mediated antagomir expression for specific inhibition of miRNA function. *Nucleic Acids Res* 2007;35(22):e149.

Schlenk RF, Pasquini MC, Pérez WS, Zhang M-J, **Krauter J**, Antin JH, Bashey A, Bolwell BJ, Büchner T, Cahn J-Y, Cairo MS, Copelan EA, Cutler CS, Döhner H, Gale RP, Ilhan O, Lazarus HM, Liesveld JL, Litzow MR, Marks DI, Maziarz RT, McCarthy PL, Nimer SD, Sierra J, Tallman MS, Weisdorf DJ, Horowitz MM, **Ganser A**. HLA-identical sibling allogeneic transplants versus chemotherapy in acute myelogenous leukemia with t(8;21) in first complete remission: collaborative study between the German AML intergroup and CIBMTR. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, available online 17 December 2007; DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.10.006.

Schnitger K, Njau F, Wittkop U, Liese A, Kuipers JG, Thiel A, **Morgan MA**, Zeidler H, Wagner AD. Staining of Chlamydia trachomatis elementary bodies: a suitable method for identifying infected human monocytes by flow cytometry. *J Microbiol Methods* 2007 Apr;69(1):116-21.

Schwarte S, **Wagner K**, Karstens JH, Bremer M. Radiation recall pneumonitis induced by gemcitabine. *Strahlenther Onkol.* 2007 Apr;183(4):215-7.

Steidl U, Steidl C, Ebralidze A, Chapuy B, Han HJ, Will B, Rosenbauer F, Becker A, **Wagner K**, Koschmieder S, Kobayashi S, Costa DB, Schulz T, O'Brien KB, Verhaak RG, Delwel R, Haase D, Trümper L, **Krauter J**, Kohwi-Shigematsu T, Griesinger F, Tenen DG. A distal single nucleotide polymorphism alters long-range regulation of the PU.1 gene in acute myeloid leukemia. *J Clin Invest.* 2007 Sep;117(9):2611-20.

Tiede A, Priesack J, **Werwitzke S**, **Bohlmann K**, Oortwijn B, Lenting P, **Eisert R**, **Ganser A**, Budde U. Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: a retrospective single-centre cohort study. *J Thromb Haemost* 2007 Jun 8 [Epub ahead of print] doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02909.

Ukena SN., Singh A, Dringenberg U, Engelhardt R, Seidler U, Hansen W, Bleich A, Bruder D, **Franzke A**, Rogler G, Suerbaum S, Buer J, Gunzer F, Westendorf AM. Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity. *PLoS ONE* 2007, Dec 12; 2(12):e1308.

Venturini L, **Battmer K**, Castoldi M, Schulteis B, Hochhaus A, Muckenthaler MU, **Ganser A**, **Eder M**, **Scherr M**. Expression of the miR-17-92 polycistron in chronic myeloid leukemia (CML) CD34+ cells. *Blood* 2007 May 15;109(10):4399-405.

Weniger MA, Gesk S, **Ehrlich S**, Martin-Suero JI, Dyer MJS, Siebert R, Möller P, Barth TFE. Gains of REL in primary mediastinal B-cell lymphoma coincide with nuclear accumulation of REL protein. *Genes, Chromosomes and Cancer* 2007; 46:406-415.

Werwitzke S, Trick D, Sondermann P, Kamino K, Schlegelberger B, Kniesch K, **Tiede A**, Jacob U, Schmidt RE, Witte T. Treatment of lupus-prone NZB/NZW F1 mice with recombinant soluble Fc gamma receptor II (CD32). *Ann Rheum Dis* in press. [Epub ahead of print] doi:10.1136/ard.2006.068981.

Weissinger EM, Schiffer E, **Hertenstein B**, Ferrara JL, Holler E, **Stadler M**, Kolb H-J, Zander A, Züribig P, Kellmann M, **Ganser A**. Proteomic patterns predict acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2007;109:5511-19.

Übersichtsarbeiten

Beutel G, **Ganser A**. Risks and benefits of erythropoiesis-stimulating agents in cancer management. *Semin Hematol* 2007 Jul; 44(3):157-65.

Ganser A, **Morgan M**, **Weissinger EM**. Going from Genes to Proteins in Myelodysplastic Syndromes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 Jan 23;104(4):1109-10.

Ganser A, Passweg J, **Stadler M**, **Dobbelstein C**, **Weissinger EM**. Immunosuppressive treatment strategies in low-risk MDS. *Cancer Treat Rev* 2007; 33 Suppl 1:S11-4.

Ganser A. Hematopoietic growth factors-present status and future development. *Semin Hematol.* 2007 Jul; 44(3):131-2.

Grünwald V, Heinzer H, Fiedler W: Managing side effects of angiogenesis inhibitors in renal cell carcinoma. *Onkologie* 2007; 30:519-524.

Heuser M, Ganser A, Bokemeyer C. American Society of Clinical Oncology; National Comprehensive Cancer Network; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Use of colony-stimulating factors for chemotherapy-associated neutropenia: review of current guidelines. *Semin Hematol* 2007 Jul; 44(3):148-56.

Ivanyi P, Al-Jundi M, Bremer M, **Ganser A**, **Grünwald V**. Nierenzellkarzinom - multimodale Therapie im 21. Jahrhundert. *Best Practice Onkologie* 2007;2:4-13.

Marsh JC, **Ganser A**, **Stadler M**. Hematopoietic growth factors in the treatment of acquired bone marrow failure states. *Semin Hematol* 2007 Jul; 44(3):138-47.

Morgan MA, Ganser A, Reuter CW. Targeting the RAS signaling pathway in malignant hematologic diseases. *Curr Drug Targets*. 2007 Feb; 8(2):217-35.

Ottmann OG, Bug G, **Krauter J**. Current status of growth factors in the treatment of acute myeloid and lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2007 Jul; 44(3):183-92.

Peest D, Ganser A. [Therapy of multiple myeloma: indications and options.] *Internist (Berl)* 2007 Dec;48(12):1343-1348. German.

Reuter CW, Morgan MA, Eckardt A. Targeting EGF-receptor-signalling in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Br J Cancer*. 2007 Feb 12; 96(3):408-16.

Reuter CW, Morgan MA, Grünwald

V, Herrmann TR, Burchardt M, **Ganser A**. Targeting vascular endothelial growth factor (VEGF)-receptor-signaling in renal cell carcinoma. *World J Urol* 2007 Mar; 25(1):59-72.

Satzger I, Schenck F, Thol F, **Ganser A**, Kapp A, Gutzmer R. Therapeutic use of erythropoietin in dermatooncology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007 Apr; 5(4):280-5.

Scherr M, Eder M. Gene silencing by small regulatory RNAs in mammalian cells. *Cell Cycle* 2007 Feb 1; 6(4):444-9.

Tiede A. Perioperative hemostasis management. *Chirurg* 2007; 78:69-79

Wolter P, **Grünwald V**, **Beutel G**, Schöffski P. Konventionelle und experimentelle systemtherapie des fortgeschrittenen urothelkarzinoms. *Der Onkologe* 2007;13:1109-1120.

Buchbeiträge

Aul C, Verbeek W, Giagounidis A, Lübbert M, **Ganser A**. Myelodysplastische Syndrome. In: Dierkesmann R, Fleig WE, Heidrich H, Heimpel H, Kern WV, Koch KM, Meyer J, Müller OA, Specker C (Hrsg.). *Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin*. Elsevier, Urban & Fischer 2007, B7.

Bogdanova N, Markoff A, Antkowiak U, Nowak-Göttl U, **Eisert R**, **Wermes C**, Pollmann H, Todorova A, Horst J. Mutation detection rate in female patients with reduced factor VIII activity and negative family history of hemophilia A. *Hemophilia Symposion Hamburg 2006*, Springer Verlag 2007; p. 106-108.

Dörr, **Ganser**, List, Meldau, Miska, Müller, Reiners, Schneider, Schnadt, Seitz. *Medizinische Maßnahmen bei Kernkraftwerkunfällen*, 3.

überarbeitete Auflage. Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission, H. Hoffmann-Fachverlag, Berlin, 2007, Band 4.

Dörr, **Ganser**, List, Meldau, Miska, Müller, Reiners, Schneider, Schnadt, Seitz. Der Strahlenunfall, 2. überarbeitete Auflage. Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission, H. Hoffmann-Fachverlag, Berlin, 2007, Band 32.

Friedrich G, Rose T, Wawkuszewski A, Kafert-Kasting S, Laube B, **Arseniev L**, Rissler K. Determination of Testosterone Metabolites in Rat Hepatocytes with and without Cryopreservation by On-Line SPE Column-Switching LC and MS Detection, Friedrich Vieweg & Sohn Verlag/GWV Fachverlage GmbH, 2007.

Grünwald V, Beutel G, Fenner M. Treatment of germ cell tumors relapsed after cisplatin-based chemotherapy. In: Testicular Cancer Research Trends. Hauppauge, NY, Nova Science Publishers Inc., 2007. p. 25-50.

Hermann FH, Auerswald G, Ingerslev J, Schubert CH, Erdlenbruch K, Botha F, **Eisert R**, Gerhardt B, Niemann B, Schomerus E, Anders O, Franke D, Girisch M, Huth-Kühne A, Jiminez-Cruz G, Loreth R, Salazar-Sanchez L, Siegemund A, **Wermes C**, Zwiauer K, Wulffk. Therapeutical options for congenital FVII-Deficiency – The HK 7 Project of the International Greifswald Registry of the Factor VII deficiency (GR-HK-7). Hemophilia Symposion Hamburg 2006, Springer Verlag 2007; p. 246-251.

Stripecke R., Kasahara N. Lentiviral and Retroviral Vector Systems. Cancer Drug Discovery and Development: Gene Therapy for Cancer. Hunt KK, Vorburger SA and Swisher SG. Totowa, NJ Humanan Press Inc.; 2007. p.39-71.

Trummer A, Tiede A, Eisert R. Acquired Glanzmann thrombasthenia in a patient with myelodysplastic syndrome. 37th Hemophilia Symposion Hamburg 2006. Heidelberg: Springer-Verlag 2007; p. 184-186.

Wieland I, **Wermes C**, Welte K, Sykora KW. Two examples of the influence of psychological stress on the von Willebrand factor activity. Hemophilia Symposion Hamburg 2006, Springer Verlag 2007; p. 142-144.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 70 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Scherr, Michaela: Ernennung zur W2-Professorin für Molekulare Hämatologie.

Franzke, Anke: Ernennung zur APL-Professorin.

Promotionen

Hagedorn, Till (Dr. med.): Ermittlung der maximal tolerablen Dosis-limitierenden Toxizität, Sicherheit und Verträglichkeit von Bendamustin.

Ivanyi, Philipp (Dr. med.): Untersuchungen zur Bedeutung des frühen T-Zell-Rezeptors prä-TCR in akuten lymphatischen Leukämien.

Osteresch, Rico (Dr. med.): Einfluss von Mobilisation und Apherese auf das Gerinnungssystem von autologen und allogenen Stammzellspendern.

Wissenschaftspreise

Prof. Dr. A. Ganser, Prof. Dr. E. Mischak-Weissinger, Prof. Dr. Dipl. Ing. Harald Mischak: Kooperationspreis des Landes Niedersachsen.

Dr. Kerstin Püllmann: Gabor-Szász-Preis der Vereinten Deutschen Gesellschaft für Klinische

Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) für die Entdeckung eines variablen Immunrezeptors in neutrophilen Granulozyten; Hannelore-Munke-Forschungsstipendium zur Förderung der Krebsforschung.

Stipendien

Sundarasetty, Bala Sai (M.Sc, M.E): Doktorandenstipendium über den Exzellenzcluster Rebirth/DFG.

Onono, FO:DAAD African Good Governance Network (AGGN).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Prof. Dr. A. Ganser: Mitglied des Senats der MHH sowie des Vorstands des Zentrums Innere Medizin. Vorsitzender des Tumorzentrums und der Kommission Klinische Studien der MHH. Chairman des International Members Committee der American Society of Hematology, Mitglied des Award Committee der American Society of Hematology, Mitglied des Communications Committee der American Society of Hematology, Mitglied des Program Committee der American Society of Hematology. Mitglied des World Committee der International Association for Research in Leukemia and Related Disorders, Mitglied des Vorstandes des BMBF-Kompetenznetzes Akute und chronische Leukämien. Sprecher der German MDS Study Group. Mitglied des zentralen Gutachtergremiums (Strukturausschuss) des BMBF zur Evaluation der medizinischen Fakultäten der neuen Bundesländer (NBL 3), der IZKF Münster und Tübingen. Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Landsteiner Foundation, Amsterdam. Gutachter für DFG, BMBF, Österreichischen Nationalfond, Deutsche Krebshilfe, Sanderstiftung, sowie diverse Fachzeitschriften (Blood, Proceedings of the National Academy of Sciences

USA, Leukemia, Experimental Hematology, British Journal of Hematology, Haematologica, Leukemia Research, International Journal of Hematology, European Journal of Hematology). Mitglied der Transfusionskommission der Bundesärztekammer. Mitglied der Kommission zur Überarbeitung der Regularien zur Gewinnung von Stammzellen der Bundesärztekammer. Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Strahlenschutzkommission (SSK). Editor-in-Chief der Annals of Hematology.

Dr. G. Beutel: Gutachterliche Tätigkeit für die Fachzeitschrift "Annals of Hematology".

Prof. Dr. M. Eder: Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: Deutsche Krebshilfe, German-Israeli Foundation for Scientific Research & Development, Wellcome Trust.

Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Nature Medicine, Blood, Biochemistry, Experimental Hematology, Annals of Hematology.

Dr. M. Fenner: Gutachterliche Tätigkeiten für die Förderinstitutionen Wellcome Trust, Great Britain und Universität Tübingen; Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschrift: Nature Clinical Practice Oncology.

Prof.'in Dr. A. Franzke: Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, American Journal of Pathology, Annals of Hematology; folgende Forschungsfördergesellschaften: Arthritis Research Campaign of the UK, Philipp Morris Foundation.

Dr. Viktor Grünwald: Gutachterliche Tätigkeit für: Cancer Chemotherapy and Pharmacology, Expert Opinion on investigational Drugs, Current Cancer Drug Targets, IMF Münster.

Dr. C. Könecke: Mitglied der ABMT Chronic Leukemia Working Party.

Prof. Dr. E. M. Weissinger: Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Proteomics, Expert Opinion in Proteomics, Annals of Hematology, Kidney International, Biology of Blood and Bone Marrow Transplantation, Human Gene Therapy; für folgende Förderinstitutionen: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Mukoviszidose e.V., Medical Research Council (London, Großbritannien).

Prof. Dr. D. Peest: Mitglied des Editorial Boards der Zeitschrift „Clinical Nephrology“. Gutachterliche Tätigkeiten für die Zeitschrift „Annals of Hematology“.

PD Dr. C. Reuter: Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Experimental Hematology, International Journal of Cancer, Cancer Cell International, British Journal of Cancer, Current Medicinal Chemistry.

Dr. Dr. M. Stadler: Mitglied der EBMT Acute Leukemia Working Party.

PD Dr. Renata Stripecke: Fachgutachterin Concern Foundation, Los Angeles, CA, USA.; Mitglied des European Molecular Biology Laboratory (EMBL) Alumni Association Board; Peer reviewer for journals: Leukemia, Human Gene Therapy, Molecular Therapy, Blood.

Dr. A. Tiede: Mitglied der Hämophiliekommission der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung. Mitglied der „International Expert Group on Factor XI Deficiency“ des Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (Les Ulis, France) ; Gutachterliche Tätigkeiten für die Zeitschrift «Annals of Hematology».

Dr. C. Wermes: Mitglied des Ärztlichen Beirats der Hämophiliegesellschaft.

Abteilung Experimentelle Hämatologie

■ Direktor: Prof. Dr. Christopher Baum

Tel.: 0511 / 532-6069 • E-Mail: baum.christopher@mh-hannover.de • www.experimental.hematology@mh-hannover.de

Forschungsprofil

Die im April 2006 gegründete Abteilung Experimentelle Hämatologie positioniert sich in Ergänzung und Erweiterung der klinisch-hämatologischen Abteilungen der MHH, indem sie ihren Schwerpunkt auf die Mechanismen der Stammzellbiologie und Leukämieentstehung und die Entwicklung innovativer zelltherapeutischer Ansätze bei hämatologischen Erkrankungen legt. Besonders ausgewiesen ist die Expertise der Abteilung in der Entwicklung sicherheitsoptimierter Gentransfervektoren zur Modifikation von Blutstammzellen und Lymphozyten und der präklinischen Evaluierung der therapeutischen Effizienz und biologischen Sicherheit genmodifizierter Zellen. Im Kontext der Genmodifikation somatischer Zellen untersuchen einige Projekte die Grundlagen der Wirt-Transgeninteraktion. Die von der Abteilung erarbeiteten Technologien werden an der MHH und auch international von ausgewiesenen grundlagenwissenschaftlichen und klinischen Partnern zur Entwicklung neuer Therapieansätze bei angeborenen oder erworbenen hämatologischen Erkrankungen genutzt.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Genetische Grundlagen der Regeneration von Blutstammzellen

Die Garanten der lebenslangen Blutbildung sind adulte Stammzellen des blutbildenden Systems, die so genannten hämatopoetischen Stammzellen (HSCs). Diese Stammzellen gezielt zu vermehren ist bisher ein ungelöstes Grundproblem ihrer therapeutischen Nutzung.

Adulte HSCs des Knochenmarks befinden sich vorwiegend im Ruhezustand des Zellzyklus. Durch Zellteilung können Sie sich entweder selbst erneuern (Regeneration) oder sich in reife Blutzellen differenzieren. Selbsterneuerung ist die Eigenschaft einer Stammzelle, Tochterzellen mit identischen Eigenschaften der Ursprungszelle zu erzeugen. Bei einer symmetrischen Teilung einer Stammzelle entstehen zwei neue Stammzellen. Alternativ kann eine Stammzelle sich asymmetrisch teilen, wobei eine der beiden Tochterzellen als Stammzelle bestehen bleibt und die andere Zelle als Vorläuferzelle den Weg der Differenzierung zu den reifen Blutzellen beschreitet. Symmetrische Teilungen sind damit eine Voraussetzung für eine Expansion adulter Stammzellen. Asymmetrische Teilungen hingegen sind hinreichend für den Erhalt des Stammzellpools und der lebenslangen Bildung reifer Blutzellen. Welchen Weg die HSCs einschlagen –Selbsterneuerung oder Differenzierung –, hängt zum einen von der Aktivität bestimmter Gene in den Stammzellen selbst ab; zum anderen wird die Entscheidung gesteuert durch unterschiedliche Signale, die verschiedene Zellen in der unmittelbaren Umgebung

(Nische) der HSCs aussenden. Bisher sind nur wenige Gene bekannt, die wesentlich an der Regulation der Selbsterneuerung von HSCs beteiligt sind. Eines dieser Gene ist HOXB4 aus der so genannten Homeobox-Genfamilie.

In den letzten Jahren haben wir und andere Forschergruppen gezeigt, dass i) eine erhöhte HOXB4-Dosis in genetisch modifizierten HSCs der Maus und des Menschen in der Zellkultur und nach Transplantation in präklinischen Modellen zu einer Vermehrung der HSCs führt und ii) die ektope Expression von HOXB4 die Entstehung definitiver HSCs aus pluripotenten embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) der Maus verstärkt.

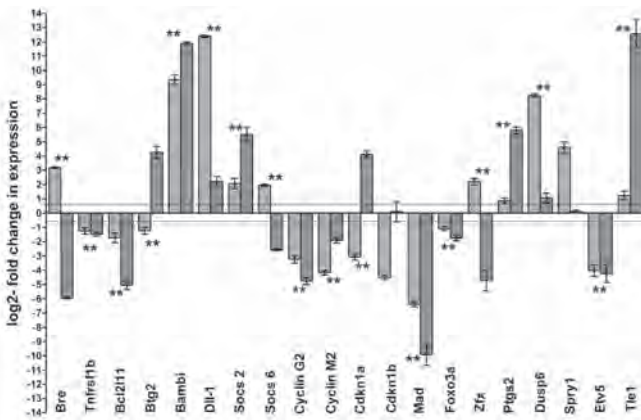


Abb. 1: Verifizierung der Microarraydaten über qRT-PCR Analysen. Relative Veränderungen der Genexpression in HOXB4ER+LSK Zellen 4h nach Tamoxifen-induzierter Aktivierung von HOXB4 in Gegenwart (rot) oder Abwesenheit (grün) des Translationsinhibitors Cycloheximide. ** markieren direkte Zielgene von HOXB4.

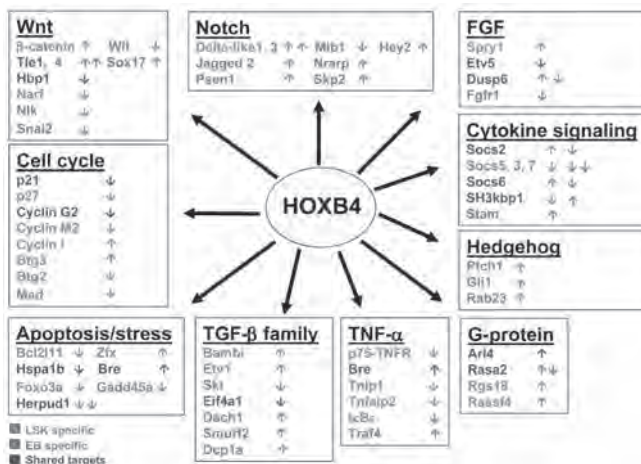


Abb. 2: Zentrale Signalwege, in die HOXB4 steuernd eingreift. Pfeile indizieren die Aktivierung oder Unterdrückung der Genexpression infolge der Aktivierung von HOXB4 in adulten HSCs und differenzierenden ES-Zellen.

In Kooperation mit Wissenschaftlern der Arbeitsgruppe von Dr. Moises Mallo (Instituto Gulbenkian de Ciencia, Portugal) ist es uns nun gelungen, molekulare Schaltstellen zu bestimmen, über die HOXB4 die Regeneration von HSCs beeinflusst. Hierfür haben wir HOXB4 so verändert, dass es nur in Abhängigkeit eines pharmakologischen Induktors (Tamoxifen) in den Zellkern gelangen kann. Mittels Genchip-Analysen und quantitativer Polymerasekettenreaktion (qRT-PCR) haben wir die Zielgene

identifiziert, die in adulten Stammzellen und in differenzierten ES-Zellen der Maus durch HOXB4 transkriptionell aktiviert oder unterdrückt werden (Abb.1).

Die Zielgene von HOXB4 sind an vielen grundlegenden zellulären Prozessen beteiligt, darunter Zellzyklus, Zelltod und Transkription. Vor allem aber sind viele Zielgene wichtige Mediatoren bzw. Regulatoren verschiedenster Signalwege, die aktivierend (Wnt, Notch) oder inhibitorisch (TGF- β , TNF- α) einwirken auf die Differenzierung und die Selbsterneuerung adulter HSCs (Abb. 2). Ein weiterer bemerkenswerter Befund unserer Arbeiten ist, dass in differenzierenden ES-Zellen HOXB4 sehr ähnliche, wenn auch nicht identische Wirkungen entfaltet.

Unsere Ergebnisse sprechen für die Hypothese, dass HOXB4 die negative oder positive Wirkung verschiedenster externer Signale der „Nische“ inhibiert bzw. verstärkt. So konnten wir an Hand funktioneller Studien zeigen, dass HOXB4 Stammzellen gegen die inhibitorische Wirkung des proinflammatorischen Zytokins TNF- α schützt. Möglicherweise könnten in naher Zukunft so Stammzelltransplantationen durch eine antikörper-vermittelte Inhibition von TNF- α optimiert werden.

Diese Arbeit wurde im fachübergreifenden Journal Proceedings of the National Academy of Science (USA) publiziert und durch Projektförderungen der Deutsche Krebshilfe sowie der DFG (Exzellenzcluster REBIRTH) ermöglicht.

Weitere Forschungsprojekte

Anwendung und Biosicherheit lentiviraler Vektoren in Forschung und Klinik

■ Projektleiter: Axel Schambach; Förderung: Else-Kröner-Stiftung

Hämatopoetische Zelltherapie

■ Projektleiter: Axel Schambach; Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

Reversible Zellmodifikation mittels pseudoretroviraler und epiretroviraler Transduktion.

■ Projektleiter: Christopher Baum / Jürgen Bode. Förderung: DFG (SFB 738)

Herkunft und Evolution insertioneller Selbsterneuerungsmutanten im hämatopoetischen System

■ Projektleiter: Christopher Baum, Zhixiong Li; Förderung: DFG-Schwerpunktprogramm (SPP 1230)

Zentralprojekt DFG-Schwerpunktprogramm Mechanisms of gene vector entry and persistence

■ Projektleiter: Christopher Baum; Förderung: DFG (SPP1230)

Bedeutung der hoch- und niedrig-affinen Neurotrophinrezeptoren (p75NTR und Trk A, Trk B, Trk C) bei der Leukämogenese

■ Projektleiter: Zhixiong Li, Johann Meyer, Christopher Baum; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Synergistische Funktion von Histonmethylierung und Onkogenaktivierung bei der Induktion der chromosomalen Instabilität in der Leukämogenese

■ Projektleiter: Dr. Cornelia Rudolph und Dr. Ute Modlich; Förderung: DFG

Lentiviral induzierte insertionelle Mutagenese in der Gentherapie von hereditären Lebererkrankungen

■ Projektleiter: Prof. Dr. Michael Ott und Dr. Ute Modlich; Förderung: DFG (SFB738)

Induktion und Expansion von hämatopoetischen Stammzellen in vitro und in vivo durch die Aktivität des Transkriptionsfaktors HOXB4

■ Projektleiter: Dr. Hannes Klump; Förderung: DFG

Rolle von HOX Genen bei der Expansion hämatopoetischer Stammzellen und in der Leukämogenese

■ Projektleiter: Dr. Bernhard Schiedlmeier; Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Gentherapie der congenitalen amegakaryozytären Thrombopoenie (CAMT): Paradigma für die ektopische Expression von Signalmolekülen in hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen

■ Projektleiter: Dr. Ute Modlich, Dr. Johann Meyer, Prof. Dr. Christopher Baum; Förderung: DFG Klinische Forschergruppe 110, Teilprojekt A1

Integrated Project: Concerted safety and efficiency evaluation of retroviral transgenesis for genetic therapy of inherited diseases of the hematopoietic system (Acronym: CONSERT)

■ Projektleiter: Prof. Dr. Christopher Baum; Förderung: EU 6. Rahmenprogramm

Network of Excellence: Clinical Gene Therapy (Acronym: CLINIGENE)

■ Projektleiter: Prof. Dr. Christopher Baum; Förderung: EU 6. Rahmenprogramm

Gene therapy for immunodeficiencies

■ Projektleiter: Prof. Dr. Christopher Baum; Förderung: BMBF (Netzwerk TreatID)

Konversion von embryonalen Stammzellen zu blutbildenden Stammzellen im Mausmodell

■ Projektleiter: Dr. Hannes Klump; Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

Retroviraler Pseudotransfer zur gerichteten Zellmodifikation

■ Projektleiter: Prof. Dr. Christopher Baum, Prof. Dr. Jürgen Bode (HZI Braunschweig); Förderung: DFG SFB 738

Forschungsprojekte ohne externe Förderung

Optimierung und Evaluierung diagnostischer Verfahren für pathologischen Veränderungen des hämatopoetischen Systems im Mausmodell

■ Projektleiter: PD Dr. Zhixiong Li, Prof. Dr. Christopher Baum

Regulation der c-kit Expression in der T-Zellentwicklung

■ Projektleiter: Dr. Johann Meyer

Induzierbare Genexpression im hämatopoetischen System

■ Projektleiter: Dr. Bernhard Schiedlmeier

Originalpublikationen

Baum C, Schambach A, Modlich U, Thrasher A. Gentherapie bei SCID-X1. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2007, 50:1507-1517.

Baum C. I could die for you: new prospects for suicide in gene therapy. (editorial) Mol Ther 2007; 15: 848-849.

Baum C. What are the consequences of the fourth case? (editorial) Mol Ther 2007; 15:1401-1402.

Baum C. Insertional mutagenesis in gene therapy and stem cell biology. Curr Opin Hematol 2007, 14:337-342.

Bohne J, Schambach A, Zychlinski D. New way of regulating alternative splicing in

retroviruses: the promoter makes a difference. J Virol. 2007 Apr;81(7):3652-6.

Daria D, Filippi MD, Knudsen ES, Faccio R, Li Z, Kalfa T, Geiger H. The retinoblastoma tumor suppressor is critical for hematopoietic stem cell function. Blood 2007 Nov 29; [Epub ahead of print].

Heuser M, Argiropoulos B, Kuchenbauer F, Yung E, Piper J, Fung S, Schlenk RF, Dohner K, Rudolph C, **Schambach A, Baum C,** Schlegelberger B, Dohner H, Ganser A, Humphries RK. MN1 overexpression induces acute myeloid leukemia in mice and predicts ATRA resistance in patients with AML. Blood 2007, 110, 1639-1647.

Kustikova S, Geiger H, Li Z, von Keudell G, Cornils K, Jekumar Nattamai K, **Modlich U,**

Brugman M, Chambers S, Wagemaker G, Goodell MA, Fehse B, **Baum C**. Retroviral vector insertion sites associated with dominant hematopoietic clones mark "stemness" pathways. *Blood* 2007;109:1897-907.

Lange C, **Li Z**, Fang L, **Baum C**, Fehse B. Direct in vivo evidence for a role of CD34 in modulating cell adhesion. *Stem cell development* 2007; 16:297-304.

Li Z, **Kustikova O**, Kamino K, **Neumann T**, **Rhein M**, Will E, Fehse B, **Baum C**. Insertional mutagenesis by replication-deficient retroviral vectors encoding the Large T oncogene. *Ann NY Acad Sci* 2007;1106:95-113.

Lunzen JV, Glaunsinger T, Stahmer I, Baehr VV, **Baum C**, Schilz A, Kuehlcke K, Naundorf S, Martinus H, Hermann F, Giroglou T, Newrzela S, Muller I, Brauer F, Brandenburg G, Alexandrov A, von Laer D. Transfer of autologous gene-modified T cells in HIV-infected patients with advanced immunodeficiency and drug-resistant virus. *Mol Ther* 2007, 15:1024-33.

Meyer J, **Rhein M**, **Schiedlmeier B**, **Kustikova O**, Rudolph C, Kamino K, **Neumann T**, **Yang M**, Wahlers A, Fehse B, Schlegelberger B, Reuther GW, Ganser A, **Baum C**, **Li Z**. Remarkable leukemogenic potency and quality of a constitutively active neurotrophin receptor, DTrkA. *Leukemia* 2007; 21:2171-80.

Schambach A, **Baum C**. Vector design for expression of O(6)-methylguanine-DNA-methyltransferase in hematopoietic cells. *DNA repair* 2007, 6:1187-1196.

Schambach A, **Galla M**, **Maetzig T**, Loew R, **Baum C**. Upstream polyadenylation enhancers in the U3 region of self-inactivating gamma-retroviral or lentiviral vectors improve titer, gene

expression and transcriptional termination. *Mol Ther* 2007, 15:1167-1173.

Schiedlmeier B, Santos AC, Ribeiro Am Moncaut N, **Lesinski D**, Auer H, Kornacker K, **Ostertag W**, **Baum C**, Mallo M, **Klump H**. HOXB4's roadmap to stem cell expansion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:16952-16957.

Will E, Bailey J, Schuesler T, **Modlich U**, Balcik B, Burzynski B, Witte D, Layh-Schmitt G, Rudolph C, Schlegelberger B, von Kalle C, **Baum C**, Sorrentino BP, Wagner LM, Kelly P, Reeves L, Williams DA. Importance of murine study design for testing toxicity of retroviral vectors in support of phase I trials. *Mol Ther* 2007, 15:782-91.

Zhang F, Thornhill SI, Howe SJ, Ulaganathan M, **Schambach A**, Sinclair J, Kinnon C, Gaspar HB, Antoniou M, Thrasher AJ. Lentiviral vectors containing an enhancer-less ubiquitously acting chromatin opening element (UCOE) provide highly reproducible and stable transgene expression in hematopoietic cells. *Blood*. 2007 Sep 1; 110(5):1448-57.

Buchbeiträge, Monographien, Herausgeberschaft von Büchern

von der Leyen H, **Völkel C**. Zentrale Schnittstelle für das Management innovativer klinischer Forschung. *Biospektrum* 2007 Nov; 13. Jahrgang: 801-2.

von Laer D, **Baum C**, Schambach A, Kuehlcke K, Zahn R, Newrzela S, van Lunzen J, Johnson PR, Schmitz J. Gene therapy approaches for AIDS. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry* 2007; 6:121-140.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 42 Abstracts publiziert.

Stipendiaten

Tobias Mätzig (PhD Student). Stipendium der Studienstiftung des deutschen Volkes.

Christine Völkel (PhD Student). Stipendium des Exzellenzclusters REBIRTH.

Mathias Rhein, Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Zhixiong Li: Gutachter für Journal of Stem Cells.

Axel Schambach: Gutachter für J Biotechnology, BMC Biotechnology, Journal of Gene Medicine, BioTechniques, Human Gene Therapy, Blood; Co-Supervisor bei Studenten der PhD Programme Molecular Medicine und Regenerative Sciences.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Christopher Baum: Gutachter für Association Francaise contre les myopathies, Austrian Science Fund, DFG, ELA Research Foundation France, German-Israeli Foundation, International Society of Cell Therapy, Instituto Toscano Tumori, Netherland Genomics Initiative, Sander Stiftung, UK Department of Health, University of Antwerpen; Associate Editor Molecular Therapy; Editorial Board Human Gene Therapy, Gene Therapy; Gutachter für Annals Hematol, Biotechniques, Blood, BMC Biotechnology, Cancer Gene Ther, Curr Opin Mol Ther, Exp Hematol, Gene, Gene Ther, Hum Gene Ther, J Clin Invest, J Gene Med, Lancet, Mol Ther, Nat Med, Proc Natl Acad Sci USA, Stem Cells; Co-Supervisor bei Studenten der PhD Programme der MHH und beim Erasmus Medical Center Rotterdam.

Hannes Klump: Fachgutachter bei der DFG; The Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMW) im Rahmen des Wilhelm-Roux Programms für die Martin Luther Universität Halle-Wittenberg; Peer-Review Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Oncogene, Open Biotechnology, Current Stem Cell Research & Therapy; Gutachter und Prüfer für Doktorarbeiten an MHH und University of Manchester (UK); Co-Supervisor bei Studenten des internationalen PhD-Programms der MHH und des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung.

Klinik für Kardiologie und Angiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Helmut Drexler

Tel.: 0511 / 532-3841 • E-Mail: drexler.helmut@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/kardiologie.html

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte der Abteilung liegen in vier Bereichen, jeweils mit enger Verknüpfung von Grundlagenforschung und klinischer Forschung:

1. Mechanismen der kardialen und vaskulären Regeneration mit den therapeutischen Implikationen
Diese Thematik wird im Rahmen einer DFG klinischen Forschergruppe (KFO 136), eines internationalen Netzwerkes der Leducq Foundation sowie des Exzellenzclusters REBIRTH verfolgt. Die Resultate und Konzepte der kardiologisch-angiologischen Grundlagenforschung werden zeitnah in die Klinik übertragen. Der thematische Bezug zwischen Endothel, Angiogenese und endothelialen Progenitorzellen und der Fokus auf kardiale Mechanismen der Regeneration stellt die Basis für die klinische Stammzell- und Progenitor-Forschung dar. Wir führten die weltweit erste kontrollierte Studie zur Transplantation autologer Knochenmarkszellen nach Myokardinfarkt bei Patienten durch, inkl. der Langzeitbeobachtung und haben seither ein klinisches Forschungsprogramm zur Erforschung des therapeutischen Potentials autologer Knochenmarkszellen etabliert, inklusive einer Multicenterstudie (BOOST-2, gefördert durch DFG Programm 'Klinische Studien').

2. Pathophysiologischen Mechanismen der Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz und therapeutische Implikationen

Methodisch liegt der Fokus dabei auf der Generierung transgener Mausmodelle (inkl. konditionalen Knockout und Doppel-Knockouts) und der nachfolgenden Phänotyp-Analyse auf morphologischer, molekularer und funktioneller Ebene sowie punktueller Übertragung der Beobachtungen in die Klinik. In diesem Rahmen werden unter anderem Ursachen und neue Therapieansätze für schwangerschaftsbedingten Kardiomyopathien (DFG Dr 148/9-5) untersucht (vgl unsere Veröffentlichung in CELL, kommentiert u.a. in Nature, Science und auch in der FAZ 2007)

3. Bedeutung der Entzündung für die Entstehung und Progression der Arteriosklerose
Entzündliche Faktoren stellen einen Risikofaktor für den Herzinfarkt dar. Der mechanistische Zusammenhang ist unklar. Eine Arbeitsgruppe unserer Klinik erforscht experimentell die Bedeutung der gp130 abhängigen Akute Phase Proteine und immunologischer Mechanismen bei Arteriosklerose. Dabei werden die gewonnenen Erkenntnisse durch einen genetischen Ansatz in die Klinik übertragen, indem die Bedeutung der identifizierten Gene in großen Patientenkollektiven getestet wird. Es konnte gezeigt werden, dass gp130 abhängige Akute Phase Proteine einen bedeutsamen Einfluss auf die Manifestation der Arteriosklerose beim Menschen haben (vgl Publikation in J Exp Med 2007 sowie Kommentar in FAZ 2007).

4. Identifikation neuer Biomarker und deren klinische Bedeutung

Im Rahmen eines DFG geförderten Projekts wurde ein vom Herzmuskel gebildeter und sezernierter Faktor identifiziert (GDF-15). Nach Etablierung eines empfindlichen Tests zur Bestimmung dieses Faktors im Plasma von Patienten wurde der Test umfangreich in vielen kardiovaskulären Populationen untersucht, inkl. akutem Koronarsyndrom, Herzinfarkt, Herzschwäche, Lungenembolie oder pulmonale Hypertonie (insgesamt mehr als 10.000 Patienten). Unsere Untersuchungen zeigen, dass GDF-15 ein bedeutsamer prognostischer Faktor ist. Laufende Tests werden prospektiv die klinische Wertigkeit für Infarkt, Prognoseeinschätzung und Therapie Monitoring evaluieren. Die bisherigen Ergebnisse waren so überzeugend, dass die weitere Entwicklung von GDF-15 durch BMBF Biochance unterstützt wird und wir diesen Biomarker zum Patent anmelden konnten.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Bedeutung der gp130-abhängigen Akute Phase Reaktion in der Artherogenese

Arteriosklerose, eine Erkrankung der arteriellen Gefäße, ist mit den klinischen Endpunkten wie Schlaganfall oder Herzinfarkt eine der häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrienationen. Sie ist gekennzeichnet durch chronische Entzündungsprozesse, wobei Akute Phase Proteine (APP), die als unabhängige Marker für das Auftreten von Myokardinfarkt, Schlaganfall und plötzlicher Herztod klinisch etabliert sind, von der Leber sezerniert werden. Die Freisetzung der APP erfolgt nach Bindung von Zytokinen der IL-6 Familie an den hepatozytären gp130-IL-6 Zytokin Rezeptor-Komplex. Biologische Funktionen von APP, wie die Aktivierung von Komplement und die Rekrutierung von Entzündungszellen, lassen einen direkten Effekt der Mediatoren auch auf die atherosklerotische Plaque-Entwicklung vermuten.



Abb.1: Die Akkumulation von Makrophagen (braun) im atherosklerotischem Plaque ist in der hepatozytären gp130-defizienten Maus (links) nach Fütterung deutlich reduziert. Rechts die prozentuale Auswertung des Makrophagenanteils in der atherosklerotischen Plaque (* $p < 0.05$ vs gp130lox)

Mit Hilfe eines komplexen experimentellen Arteriosklerosemodells in Kombination mit genetischen Analysen entschlüsselten wir die Rolle der APP für die atherosklerotische Plaqueentwicklung und -progression. Dazu wurde die hepatozytäre Rezeptorkomponente gp130, in einem atherosklerotischen Mausmodell [Apolipoprotein (apo) E-defiziente Maus (apoE^{-/-})] genetisch ausgeschaltet. Diese Mäuse wurden mit einer cholesterinreiche Diät („Western Diet“) gefüttert, unter der apoE^{-/-} Mäuse eine

ausgeprägt Arteriosklerose entwickeln und die Plaquebildung und Makrophagen-infiltration in die atherosklerotische Plaque analysiert. Das Ausschalten von gp130 reduzierte die Plaquebildung und führte zur deutlich reduzierten Infiltration von Makrophagen, einem Initialereignis in der Arteriosklerose (Abb. 1). Erhöhte SAA-Spiegel (SAA ist eine Komponente von APP) im Plasma von gefütterten Kontrollmäusen gaben einen ersten Hinweis auf eine potentielle APP-abhängige Atherogenese. Der zugrunde liegende Mechanismus konnte durch folgende in vitro Analysen aufgeklärt werden: Aus Mäusen mit hepatozytärer gp130 Deletion sowie aus Kontrollmäusen wurden Hepatozyten isoliert und mit einem Interleukin-6 Zytokin stimuliert. In den Zellkulturüberständen der gp130-defizienten Hepatozyten konnte im Vergleich zur Kontrolle keine SAA-Freisetzung nachgewiesen werden. Wir konnten zeigen, dass sowohl SAA allein, als auch die APP-haltigen Zellkulturüberstände der Hepato-

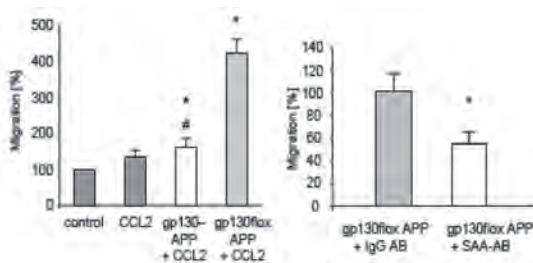


Abb. 2: Die Migration von Makrophagen wird durch Zellkulturüberstände von Hepatozyten aus Kontrollmäusen (gp130floxed) die mit einem IL-6 Zytokin stimuliert wurden induziert. Diese Migration ist signifikant reduziert wenn Zellkulturüberstände von Hepatozyten aus gp130-defizienten Mäusen eingesetzt werden (links) (* $p < 0.05$ vs. control, # $p < 0.05$ vs. gp130floxed). Wird SAA aus dem Zellkulturüberstand der stimulierten Hepatozyten aus den Kontrollmäusen entfernt ist die Migration signifikant reduziert (rechts) (* $p < 0.05$ vs gp130floxed APP+IgG AB)

zyten aus Kontrollmäusen die Aktivierung von glatten Gefäßmuskelzellen und darüber die Migration von Makrophagen induzierte. Wurde SAA aus den Zellkulturüberständen entfernt oder wurden die Zellkulturüberstände der gp130-defizienten Hepatozyten eingesetzt, war die Migration der Makrophagen reduziert (Abb.2). Ein hypothetisches Modell zur APP-induzierten Arterioskleroseentwicklung ist in Abbildung 3 dargestellt. Diese Ergebnisse zeigten, dass APP als kritische Mediatoren am Prozess der Atherogenese beteiligt sind. Um diese Befunde aus dem murinen Modell in das humane System zu übertragen, haben wir uns der so genannten vergleichenden Genomik bedient, bei der Krankheitsmodelle der Maus und genetische Analysen von Patienten verbunden werden.

Dazu wurde in zwei unabhängigen Populationen mit mehr als 2000 Patienten (513 Familien mit Myokardinfarkt und 1.090 Patienten mit dokumentierter KHK) untersucht, ob genetische Variationen im humanen gp130-Gen mit dem Auftreten einer KHK assoziiert sind. Der Hauptteil der Variationen im menschlichen Genom ist durch Mutationen einzelner Basenpaare, der sogenannten single nucleotide polymorphisms (SNP) geprägt, die sowohl in kodierenden als auch in nichtkodierenden Bereichen des Genoms liegen können. Es sind Markerregionen, deren Häufigkeit, Verteilungsmuster und Abhängigkeit untereinander für krankheitsrelevante Gene häufiger Erkrankungen wie z.B. Diabetes, Hypertonie und kardiovaskuläre Erkrankungen zurzeit systematisch untersucht wird. 11 SNPs im humanen gp130 Gen, die durch das Internationale Haplotyp Map (Hapmap)-Projekt – einer öffentlich zugänglichen Datenbank für bekannte SNP – zugänglich sind, wurden mit dem Auftreten einer Koronaren Herzkrankheit assoziiert. Es zeigte sich, dass ein SNP im humanen gp130 Gen, auch nach Einbeziehung von

traditionellen Risikofaktoren wie Geschlecht, Bluthochdruck, Cholesterin, Diabetes und des Alters des Patienten mit einem vermehrten Auftreten von Stenosen der Koronarien assoziiert ist. Zur Validierung dieser Ergebnisse wurde eine weitere Assoziationsstudie mit einer unabhängigen Patientenpopulation durchgeführt. Wiederum konnte ein SNP auch nach Einbeziehung von traditionellen Risikofaktoren mit dem Auftreten einer KHK und Koronarstenosen assoziiert werden. Dadurch wurden die Ergebnisse der ersten Studie bestätigt und untermauert. Somit konnten wir erstmalig zeigen, dass entzündliche Prozesse, ausgelöst und unterhalten durch Akute Phase Proteine, zur vermehrten Atherogenese führen und dass genetische Varianten im regulierenden Gen des Menschen für die APR mit einer erhöhten

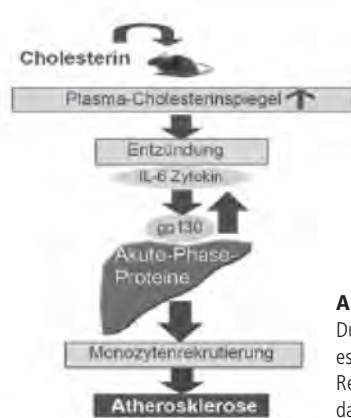


Abb. 3: Hypothetisches Modell zur APP-abhängigen Atherosklerose-entwicklung. Durch eine cholesterin-reiche Diät induzierte generelle Entzündungsreaktion kommt es zur Heraufregulation von IL-6 Zytokinen, die eine hepatozytäre Akute Phase Reaktion induzieren. APPs wiederum führen zur Rekrutierung von Monozyten und darüber zur Schaum-zellbildung als initiales Ereignis in der Atherogenese

Inzidenz von Koronarstenosen assoziiert sind. Somit könnte ein Screening auf die genetische Variation im IL6ST-Gen eine frühe Identifizierung von Patienten erlauben, die eine Prädisposition für eine koronare Herzkrankheit aufweisen. Weiterhin werden derzeit weitere innovative Therapieansätze zur Blockade der gp130 vermittelten Signaltransduktion erprobt. Anders als im Modell des Hepatozyten-spezifischen gp130 Knock-outs wird durch den tierexperimentellen Einsatz des gp130 Fusionsproteins CR5/18 das IL 6 Transsignaling unterbunden. Bei positiven Ergebnissen der zur-zeit laufenden experimentellen Untersuchungen würde sich die Möglichkeit eröffnen, diesen neuen Therapieansatz bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit einzusetzen, im Sinne einer kausalen Therapie oder einer Prävention der Arteriosklerose.

■ Projektleiter: B. Schieffer; Förderung: SFB 566 – Teilprojekt Nummer B9

Weitere Forschungsprojekte

Bedeutung der gp-130-abhängigen Signaltransduktion für die Adaptation des Myokards nach Infarkt: Analyse mittels Aktivierungsmutationen von gp130 in transgenen Mäusen

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. H. Drexler; Förderung: DFG DR 148/9-5, überführt in DFG KFO 136-Teilprojekt

Bedeutung sezernierter Faktoren für myokardiale Adaptations- und Regenerationsprozesse nach Ischämie/Reperfusion

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. K. C. Wollert; Förderung: DFG, KFO136, WO 552/4-1 und 4-1:2

Stickstoffmonoxid, Ischämie/Reperfusionsschaden und Remodeling nach Myokardinfarkt: Molekulare Mechanismen und neue Targets

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. K. C. Wollert; Förderung: DFG WO 552/2-4

Bedeutung der gp130/JAK-STAT Signalwege für grundlegende Mechanismen der Regeneration- und Adaptationsprozesse im Myokard

■ Projektleiter: Prof. Dr. phil. D. Hilfiker-Kleiner; Förderung: DFG KFO 136 HI842/3-1, REBIRTH

Rolle der Notch Signaltransduktion bei Regeneration und Adaptation im kardiovaskulären System

■ Projektleiter: Dr. med. F. P. Limbourg; Förderung: DFG KFO 136 Li948/3-1

Bedeutung von oxidativem Stress für das regenerative Potential endothelialer Progenitorzellen bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren

■ Projektleiter: PD Dr. med. U. Landmesser; Förderung: DFG KFO 136 La1432/4-1

Pathophysiologische Bedeutung myokardialer und vaskulärer oxidativ/antioxidativer Enzymsysteme bei der Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt

■ Projektleiter: PD Dr. med. U. Landmesser; Förderung: DFG La1432/3-1

Biomechanischer Stress und endotheliale Progenitorzellen bei vaskulären Adaptations- und Regenerationsprozessen

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. B. Schieffer; Förderung: DFG KFO 136 Schie 386/8-1

gp130-abhängige Akute Phase Reaktion: Innovative Therapieansätze zur Prävention atherosklerotischer Gefäßerkrankungen

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. B. Schieffer; Förderung: DFG SFB 566-Teilprojekt B9

Einfluß von mechanischer Dehnung der Gefäßwand auf die Immunmodulation

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. B. Schieffer; Förderung: DFG Schie 386/7-3

Einfluß einer intrakoronaren autologen Stammzelltherapie auf die diastolische linksventrikuläre Funktion bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt (BOOST II)

■ Projektleiter: PD Dr. med. A. Schaefer; Förderung: DFG Dr148/13-1

Einfluss NO-regulierter Gene auf Hypertrophie und Ischämie/Reperfusion im Myokard

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. K. C. Wollert; Förderung: DFG Wo 552/2-2 und 2-3

Rolle pro-angiogenetischer Faktoren für die myokardiale Regeneration nach Infarkt

■ Projektleiter: Prof. Dr. phil. D. Hilfiker; Förderung: Leducq-Foundation. Transatlantic Network of Excellence, Rebirth

Regenerative Faktoren der kardialen Stammzell-Nische zur Unterstützung kardialer Regeneration

■ Projektleiter: Dr. med. F.P. Limbourg; Förderung: Cluster of Excellence „From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“ (REBIRTH), Junior Research Group „Regenerative Agets“

Notch Signaling in Koronararterien: Rolle des Notch Liganden Delta-like 1 (Dll1) in der myokardialen Protektion und Regeneration

■ Projektleiter: Dr. med. F. P. Limbourg; Förderung: Cluster of Excellence „From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“ (REBIRTH), Junior Research Group „Regenerative Agets“

Modulation der JAK/STAT Kaskade durch SOCS-Proteine als neuer therapeutischer Ansatz zur Inhibition der Atherosklerose

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. B. Schieffer; Förderung: Deutsche Herzstiftung

CD40-abhängige Signaltransduktionswege als therapeutischer Ansatzpunkt zur Modulation atherogener Prozesse

■ Projektleiter: Dr. med. U. Bavendiek; Förderung: DFG BA 1997/3-1

Molekulare Mechanismen der Herzinsuffizienz

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. K. C. Wollert; Förderung: BMBF, Kompetenznetz Herzinsuffizienz

GDF-15 als Biomarker bei kardiovaskulären Erkrankungen: Entwicklung eines GDF-15 Assays und Definition möglicher Indikationsgebiete

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. K. C. Wollert; Förderung: BMBF, BioChancePlus

Entwicklung und Evaluation eines transkutan wiederaufladbaren implantierbaren Cardioverter/ Defibrillators

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. M. Niehaus in Kooperation mit der Universität Hannover; Förderung: Preisträger des Innovationswettbewerbes Medizintechnologie 2000; BMBF (FK 01 EZ0028) sowie Industrie-Drittmittel

Adaptive and Maladaptive Signaling in Cardiac Growth and Regeneration: Transcriptional circuits for cardiac adaptation

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. H. Drexler; Förderung: Transatlantic Network, Leducq Foundation

Postpartum Kardiomyopathie: Ursachen und neue Therapieansätze

■ Projektleiter: Prof. Dr. phil D. Hilfiker-Kleiner; Förderung: Leducq Foundation, Kooperation mit Prof. K. Sliwa Chris-Hani-Baragwanath Hospital, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa; Förderung: Transatlantic Network, Leducq Foundation

Rolle von STAT3 für die kardiale Hypertrophie nach Druckbelastung oder neurohumoraler Stimulation

■ Projektleiter: Prof Dr. phil D. Hilfiker-Kleiner; Förderung: LOM

Stammzelltherapie bei kardiovaskulären Erkrankungen: Markierung von Stammzellen zur Darstellung von Stammzellwanderungen in vivo

■ Projektleiter: Dr. med. F. Limbourg; Förderung: Braukmann-Wittenberg Stiftung

In-vivo-Transformation ventrikulärer Kardiomyozyten in Herzschrittmacherzellen durch Adenylat-Cyclase

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. M. Niehaus in Kooperation mit der HTG-Chirurgie, MHH; Förderung: Braukmann-Wittenberg Stiftung

Therapie der myokardialen Ischämie durch gentechnisch manipulierte Stammzellen – Grundlagen und klinische Applikationen

■ Projektleiter: Dr. med. C. Templin; Förderung: Braukmann-Wittenberg Herzstiftung

Stammzelltherapie bei kardiovaskulären Erkrankungen: Darstellung der Stammzellwanderung in vivo

■ Projektleiter: Dr. med. A. Limbourg; Förderung: Braukmann-Wittenberg Herzstiftung

Einfluss einer AT1-Rezeptorantagonisten- und Statintherapie auf Marker der Lipidoxidierung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. B. Schieffer; Förderung: Industriemittel

Funktionelle Rolle der MK2 in der Atherogenese

■ Projektleiter: Dr. med. U. Bavendiek; Förderung: Industriemittel

Untersuchungen zur antiinflammatorischen Wirkung von Digitoxin in vaskulären Zellen

■ Projektleiter: Dr. med. U. Bavendiek; Förderung: Industriemittel

Pleiotrope kardiovaskuläre Protektion von Statinen durch Inhibition der epidermal growth factor receptor (EGFR) Transaktivierung

■ Projektleiter: Dr. med. F. P. Limbourg; Förderung: Industriemittel

Effekt von Nebivolol versus Metoprolol Succinat auf LV-Funktion, LV-Remodeling und Endothelfunktion nach Myokardinfarkt

■ Projektleiter: PD Dr. med. U. Landmesser; Förderung: Industriedrittmittel

Effekt einer medikamentösen Erhöhung des High Density Lipoprotein Cholesterins durch extended release Niacin auf Endothelfunktion, oxidativen Stress und endotheliale Progenitorzellen bei Patienten mit metabolischem Syndrom

■ Projektleiter: PD Dr. med. U. Landmesser; Förderung: Industriemittel

Effekt einer kombinierten ACE-Hemmer und Statintherapie auf das linksventrikuläre Remodeling nach Myokardinfarkt

■ Projektleiter: PD Dr. med. U. Landmesser; Förderung: Industriemittel

Effekt einer frühen Gabe eines Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bei akutem Koronarsyndrom. Early-ACS-Studie

■ Projektleiter: Dr. med. D. Fischer; Förderung: Industriemittel

Untersuchung der prognostischen Aussagefähigkeit einer I123-mIBG-Szintigraphie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

■ Projektleiter: Dr. med. D. Fischer; Förderung: Industriemittel

Vergleich einer Therapie mit Irbesartan und Enalapril auf kardiale Biomarker bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Archipelago Studie

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. B. Schieffer; Förderung: Industriemittel

Untersuchung der prähospitalen Tirofibangabe bei Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt. On-Time-2-Studie

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. B. Schieffer; Förderung: Industriemittel

Untersuchung verschiedener Clopidogrel-Aufsättigungsdosen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. CURRENT-Studie

■ Projektleiter: Dr. med. D. Fischer; Förderung: Industriemittel

Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Apixaban bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Appraise-Studie

■ Projektleiter: Dr. med. D. Fischer; Förderung: Industriemittel

Vergleich eines neuen ADP-Rezeptorantagonisten mit Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Plato-Studie

■ Projektleiter: Dr. med. D. Fischer; Förderung: Industriemittel

Langzeitvergleich der Effektivität der Kombination aus Ezetimib und Simvastatin vs. Simvastatin alleine bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Improve-It-Studie

■ Projektleiter: Dr. med. D. Fischer; Förderung: Industriemittel

Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Drug-eluting Stents in klinischer Routine. Protect-Studie

■ Projektleiter: Dr. med. D. Fischer; Förderung: Industriemittel

Systemventrikuläre Funktion und Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten mit Transposition der großen Arterien nach Vorhofumkehroperation

■ Projektleiter: Dr. med. P. Röntgen; Förderung: Industriemittel

ADRIA-Study: Vergleich der Effektivität von VDD und DDD-Zweikammerdefibrillatoren. Europäische randomisierte Multicenterstudie (Studienleitung: MHH)

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. M. Niehaus; Förderung: Industriemittel

VERRARI-Studie: Verringert die Rate-Response das Auftreten von Kammerarrhythmien? (Studienleitung: MHH) Randomisierte Multicenterstudie im Cross-over Design zur Untersuchung der Arrhythmiehäufigkeit bei Patienten, die mit einem Rate-response-ICD versorgt wurden

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. M. Niehaus; Förderung: Industriemittel

Prospektive Analyse von Risikofaktoren für das Auftreten von Kammertachykardie- und Kammerflimmerepisoden bei Patienten mit primärprophylaktischer ICD-Indikation

■ Projektleiter: Dr. med. U. Lüsebrink; Förderung: Industriemittel

Einfluss des Testosterons auf die kardiale Elektrophysiologie in vivo in männlichen Wildtyp-Mäusen mit chronischem Myokardinfarkt

■ Projektleiter: Dr. med. A. Gardiwal; Förderung: Industriemittel

Bedeutung von Östrogen für die Entwicklung einer Kardiomyopathie in der STAT3-Knockout-Maus

■ Projektleiter: Dr. med. A. Gardiwal; Förderung: Industriemittel

Testosteron-vermittelte Unterschiede der kardialen Repolarisation und Arrhythmogenese in Wildtyp-Mäusen in vivo

■ Projektleiter: Dr. med. A. Gardiwal; Förderung: Industriemittel

Herzfrequenzvariabilität nach Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems in Patienten mit hochgradig reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion

■ Projektleiter: Dr. med. A. Gardiwal; Förderung: Industriemittel

Herzfrequenzvariabilität als Prognose-Marker für das neurologische Outcome nach extrahospitaler Reanimation

■ Projektleiter: Dr. med. A. Gardiwal; Förderung: Industriemittel

Bedeutung des myokardialen Verletzungspotentials bei der Implantation von ICD-Elektroden für die Langzeitstabilität

■ Projektleiter: Dr. med. H. Oswald; Förderung: Industriemittel

ICD & LVAD: Prospektive Studie implantierter Defibrillatoren (ICD) bei Patienten mit Linksventrikulärem Assist Device (LVAD)

■ Projektleiter: Dr. med. H. Oswald; Förderung: Industriemittel

ICD& CPX: Praediktion von Kammertachykardie- bzw. Kammerflimmerepisoden bei ICD-Patienten durch spirgoergometrische (CPX) Leistungsdaten

■ Projektleiter: Dr. med. H. Oswald; Förderung: Industriemittel

REVERSE: Reverses Remodeling bei Patienten mit LV-Dysfunktion, Linksschenkelblock und Herzinsuffizienz NYHA III durch Kardiale Resynchronisationstherapie

■ Projektleiter: PD Dr. med. G. Klein; Förderung: Industriemittel

DOT-HF: Bedeutung der thorakalen Impedanzmessung für die Morbidität von Patienten mit Herzinsuffizienz und implantiertem Defibrillator

■ Projektleiter: Dr. med. A. Gardiwal; Förderung: Industriemittel

SECURA: Evaluation eines neuen Zweikammerdefibrillators mit erweiterten Diagnostik – und Therapiefunktionen

■ Projektleiter: Dr. med. H. Oswald; Förderung: Industriemittel

RIONI: Verlässlichkeit von intrakardialen Elektrogrammen im Home monitoring von ICD-Patienten

■ Projektleiter: PD Dr. med. G. Klein; Förderung: Industriemittel

Lumax-Masterstudie: Evaluation eines neuen implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (LUMAX)

■ Projektleiter: PD Dr. med. G. Klein; Förderung: Industriemittel

ERACE: Umprogrammierung der linksventrikulären Stimulationskonfiguration zur Vermeidung von Phrenikusstimulation

■ Projektleiter: PD Dr. med. G. Klein; Förderung: Industriemittel

MODULA-Tachy: Prospektive multizentrische Kohortenstudie von ICD-Patienten – eine modulare Studie

■ Projektleiter: PD Dr. med. G. Klein; Förderung: Industriemittel

Langzeitverlauf nach intrakoronarer Knochenmarkzelltherapie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt

■ Projektleiter: PD Dr. med. G. P. Meyer; Förderung: Industriemittel

Einfluß einer intrakoronaren Knochenmarkzelltherapie nach akutem Myokardinfarkt auf die Myokardperfusion

■ Projektleiter: PD Dr. med. G. P. Meyer; Förderung: Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung

Langzeitbeobachtung von Patienten nach interventionellem Verschuß eines persistierenden Foramen ovale nach paradoxer Embolie

■ Projektleiter: Dr. med. D. Fischer; Förderung: Industriedrittmittel

Rechtsventrikuläre Funktion bei korrigierter Pulmonalklappeninsuffizienz

■ Projektleiter: Dr. med. M. Westhoff-Bleck; Förderung: Industriemittel

2007: Hemmung des IL-6 Transsignalings als seine neue anti-inflammatorische Strategie zur Behandlung von Atherosklerose und Diabetes

■ Projektleiter: Dr. rer. nat. K. Grote; Förderung: BMBF beantragt

Originalpublikationen

Baumgart D, Klauss V, Baer F, Hartmann F, Drexler H, Motz W, Klues H, Hofmann S, Völker W, Pfannebecker T, Stoll HP, Nickenig G; SCORPIUS Study Investigators. One-year results of the SCORPIUS study: a German multicenter

investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Oct 23;50(17):1627-34.

Boengler K, Buechert A, Heinen Y, Roeskes Ch, *Hilfiker-Kleiner D*, Heusch G, Schulz R. Ische-

mic postconditioning's cardioprotection is lost in aged and STAT3-deficient mice. *Circ. Res.* 2007 Oct 25; [Epub ahead of print].

Ceci M, Gallo P, Santonastasi M, Grimaldi S, Latronico MVG, Pitisci A, **Missol-Kolka E**, Cecilia Scimia MC, Catalucci D, **Hilfiker-Kleiner D**, Condorelli GL. Cardiac-specific overexpression of E40K activeAkt prevents pressure overload-induced heart failure in mice by increasing angiogenesis and reducing apoptosis. *Cell Death and Differentiation* 2007; May; 14(5):1060-2.

Doerries C, Grote K, Hilfiker-Kleiner D, Luchtefeld M, Schaefer A, Holland St, **Sorrentino SA, Manes C, Schieffer B, Drexler H, Landmesser U**. Critical role of the NAD(P)H oxidase subunit p47phox for left ventricular remodeling/dysfunction and survival after myocardial infarction. *Circ Res.* 2007; 100:894-903.

Fischer D, Landmesser U, Spiekermann S, Hilfiker-Kleiner D, Hospely M, Müller M, Busse R, Fleming I, **Drexler H**. Cytochrome P450 2C9 is involved in flow-dependent vasodilation of peripheral conduit arteries in healthy subjects and in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007 Aug; 9(8):770-5.

Gardiwal A, Klein G, Kraemer K, Durgac T, Koenig T, Niehaus M, Heineke J, Mohammadi B, Krampfl K, **Schaefer A, Wollert KC, Korte T**. Reduced delayed rectifier K⁺ current, altered electrophysiology, and increased ventricular vulnerability in MLP-deficient mice. *J Card Fail.* 2007;13(8):687-693.

Griesel C, Heuft H-G, Herrmann D, Franke A, Ladas D, Stiehler N, Stucki A, Braun M, **Wollert KC, Meyer GP, Drexler H**, Hertenstein B, Ganser A, Rüdinger W, Arseniev L. Good

manufacturing practice-compliant validation and preparation of BM cells for the therapy of acute myocardial infarction. *Cytotherapy* 2007, 9(1):35-43.

Grote K*, Salguero G*, Ballmaier M, Dangers M, **Drexler H, Schieffer B**. The angiogenic factor CCN1 promotes adhesion and migration of circulating CD34⁺ progenitor cells: potential role in angiogenesis and endothelial regeneration. *Blood.* 2007; 110:877-85. ***authors contributed equally**

Grothusen C, Umbreen S, Konrad I, Stellos K, Schulz C, Schmidt B, Kremmer E, Teebken O, Massberg S, **Luchtefeld M, Schieffer B**, Gawaz M. EXP3179 Inhibits Collagen-dependent Platelet Activation via Glycoprotein Receptor-VI Independent of AT1-Receptor Antagonism. Potential Impact on Atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1184-90.

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, Dejarding F, Ansari A, Struman I, Nguyen NQN, **Zschemisch NH, Klein G**, Hilfiker A, **Drexler H**. A cathepsin D-cleaved 16kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell.* 2007Feb;128(3): 589-600.

Hilfiker-Kleiner D, Meyer GP, Schieffer E, Goldmann B, **Podewski E**, Struman I, **Fischer Ph, Drexler H**. Recovery From Postpartum Cardiomyopathy in 2 Patients by Blocking Prolactin Release With Bromocriptine. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; December 11; 50: 2354 - 2355.

Jagavelu K, Tietge UJ, Gaestel M, **Drexler H**, **Schieffer B**, **Bavendiek U**. Systemic Deficiency of the MAP Kinase Activated Protein Kinase 2 Reduces Atherosclerosis in Hypercholesterolemic Mice. *Circ Res* 2007;101:1104-12.

Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G, **Peter T**, **Allhoff T**, **Klein G**, **Drexler H**, Johnston N, Wallentin L, **Wollert KC**. Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. *Clin Chem*. 2007;53:284-291.

Kempf T, von Haehling S, **Peter T**, **Allhoff T**, Cicoira M, Doehner W, Ponikowski P, Filipatos GS, Rozentryt P, **Drexler H**, Anker SD, **Wollert KC**. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1054-1060.

Kempf T, Björklund E, Olofsson S, Lindahl B, **Allhoff T**, **Peter T**, **Tongers J**, **Wollert KC**, Wallentin L. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:2858-2865.

Kristensen SD, Baumgartner H, **Drexler H**, Eeckhout E, Filipatos G, Gitt AK, Linde C, Pierard LA, Poldermans D, Schunkert H, Sipido KR, van der Wall EE, Fox K, Bax JJ; European Society of Cardiology. Highlights of the 2007 scientific sessions of the European Society of Cardiology Vienna, Austria, September 1-5, 2007. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Dec 18;50(25):2421-30.

Klein G, **Gardiwal A**, **Schaefer A**, Panning B, Breitmeyer D. Effect of ethanol on cardiac single sodium channel gating. *Forensic Sci Int*. 2007;171(2-3):131-135.

Landmesser U, **Spiekermann S**, Preuss C, **Sorrentino S**, **Fischer D**, **Manes C**, **Mueller M**, **Drexler H**. Angiotensin II induces endothelial xanthine oxidase activation: role for endothelial dysfunction in patients with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Apr;27(4):943-8.

Luchtefeld M, Schunkert H, Stoll M, **Selle T**, Lorier R, **Grote K**, **Sagebiel C**, **Jagavelu K**, Tietge UJ, Assmus U, Streetz K, Hengstenberg C, Fischer M, Mayer B, Maresso K, El Mokhtari NE, Schreiber S, Muller W, **Bavendiek U**, **Grothusen C**, **Drexler H**, Trautwein C, Broeckel U, **Schieffer B**. Signal transducer of inflammation gp130 modulates atherosclerosis in mice and man. *J Exp Med* 2007;204:1935-44.

Limbourg A, **Ploom M**, **Elligsen D**, **Sörensen I**, Ziegelhoeffer T, Gossler A, **Drexler H**, **Limbourg FP**. The Notch ligand Delta-like 1 is essential for postnatal arteriogenesis. *Circ Res*. 2007 Feb 16; 100 (3): 363-71.

Luhrmann A, **Grote K**, Stephan M, Tschernig T, Pabst R. Local pulmonary immune stimulation by the Toll-like receptor 2 and 6 ligand MALP-2 in rats is age dependent. *Immunol Lett* 2007;108:167-73.

Oswald H, **Gardiwal A**, **Lissel C**, **Yu H**, **Klein G**. Difference in humoral biomarkers for myocardial injury and inflammation in radiofrequency ablation versus cryoablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30(7):885-890.

Ruhparwar A, Er F, Martin U, **Radke K**, Gruh I, **Niehaus M**, Karck M, Haverich A, Hoppe UC. Enrichment of cardiac pacemaker-like cells: neuregulin-1 and cyclic AMP increase I(f)-current density and connexin 40 mRNA levels in fetal cardiomyocytes. *Mes Biol Eng Comput*. 2007 Feb;45(2)221-7.

Sorrentino SA, Bahlmann FH, Besler C, **Müller M**, Schulz S, Kirchhoff N, **Doerries C**, **Horváth T**, **Limbourg A**, **Limbourg F**, Fliser D, Haller H, **Drexler H**, **Landmesser U**. Oxidant stress impairs in vivo reendothelialization capacity of endothelial progenitor cells from patients with type 2 diabetes mellitus: restoration by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone. *Circulation*. 2007 Jul 10;116(2):163-73. Epub 2007 Jun 25.

Takeshita K, Satoh M, Li M, Silver M, **Limbourg FP**, Mukai Y, Rikitake Y, Radke F, Gridley t, Losordo DW, Liao JK. Critical role of endothelial Notch1 signaling in postnatal angiogenesis. *Circ Res*. 2007 Jan 5; 100 (19): 70-8.

Templin C, Pertschy S, **Schaefer A**. Cardiac hemochromatosis. *International Journal of Cardiology*. 2007 Apr 4;116(3):e109-10.

Templin C, **Ghadri JR**, Wilkens L, **Niehaus M**. Difficult differential diagnosis of a right atrial intracardiac mass. *International Journal of Cardiology*. 2007 Mar 27.

Van Linthout S, Riad A, Dhayat N, Spillmann F, Du J, Dhayat S, Westermann D, **Hilfiker-Kleiner D**, Noutsias M, Laufs U, Schultheiss HP, Tschope C. Anti-inflammatory effects of atorvastatin improve left ventricular function in experimental diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*. 2007; Sep;50(9):1977-86.

Wollert KC, **Kempf T**, **Peter T**, Olofsson S, James S, Johnston N, Lindahl B, Horn-Wichmann R, Brabant G, Simoons ML, Armstrong PW, Califf RM, **Drexler H**, Wallentin L. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007;115:962-971.

Wollert KC, **Kempf T**, Lagerqvist B, Lindahl B, Olofsson S, **Allhoff T**, **Peter T**, Siegbahn A, Venge P, **Drexler H**, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 for risk stratification and selection of an invasive treatment strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007;116:1540-1548.

Yu H, **Oswald H**, **Gardiwal A**, **Lissel C**, **Klein G**. Comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide versus electrophysiologic study for predicting future outcomes in patients with an implantable cardioverter defibrillator after myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2007;100(4):635-639.

Zirlik A*, **Bavendiek U***, Libby P, Macfarlane L, Gerdes N, **Jagielska J**, Ernst S, Aikawa M, Nakano H, Tsitsikov E, Schonbeck U. TRAF-1, -2, -3, -5, and -6 Are Induced in Atherosclerotic Plaques and Differentially Mediate Proinflammatory Functions of CD40L in Endothelial Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1101-7. *authors contributed equally

Zirlik A, Maier C, Gerdes N, MacFarlane L, Soosairajah J, **Bavendiek U**, Ahrens I, Ernst S, Bassler N, Missiou A, Patko Z, Aikawa M, Schonbeck U, Bode C, Libby P, Peter K. CD40 ligand mediates inflammation independently of CD40 by interaction with Mac-1. *Circulation* 2007 Mar;115:1571-80.

Übersichtsarbeiten

Fischer D, **Drexler H** Aortocoronary bypass and cardiac valve surgery. *Internist (Berl)*. 2007 Jun; 48(6):586-96.

Fischer D, **Drexler H**. Koronarsklerose bei chronisch Nierenkranken. *Spektrum der Nephrologie* 2007 (2): 3-11.

Fischer P, Hilfiker-Kleiner D. Survival pathways in hypertrophy and heart failure: The gp130-STAT3 axis. *Basic Res Cardiol.* 2007; 102:279-297.

Giannotti G, **Landmesser U.** Endothelial dysfunction as an early sign of atherosclerosis. *Herz.* 2007 Oct;32(7):568-72.

Landmesser U, Drexler H. Endothelial function and hypertension. *Curr Opin Cardiol.* 2007 Jul;22(4):316-20.

Luchtefeld M, Schieffer B. Entzündung als zentraler Prozess der Atherosklerose. *Deutsche Zeitschrift für klinische Forschung (DFKF).* Ausgabe 11/12-2007.

Marcovina SM, Crea F, Davignon J, Kaski JC, Koenig W, **Landmesser U,** Pieri PL, Schulz-Menger J, Shaw LJ, Sobesky J. Biochemical and bioimaging markers for risk assessment and diagnosis in major cardiovascular diseases: a road to integration of complementary diagnostic tools. *J Intern Med.* 2007 Mar;261(3):214-34. Review.

Meyer GP, Wollert KC, Drexler H. The role of stem cells in the post MI patient. *Current Heart Failure Reports.* 2007;4.

Wollert KC. Growth-differentiation factor-15 in cardiovascular disease: from bench to bedside, and back. *Basic Res Cardiol.* 2007;102:412-415.

Buchbeiträge, Monographien, Herausgeberschaften von Büchern

Drexler H, Erkrankungen von Herz und Gefäßen. In: *Medizinische Therapie, J. Schölmerich,* 3. Auflage, Springer Verlag 2007.

Drexler H, Wollert KC. Stem Cell Therapy for Cardiovascular Disorders. In: *Cardiovascular*

Therapeutics – A Companion to Braunwald’s Heart Disease. 3. Auflage, Saunders Elsevier 2007.

Grothusen C, Schieffer B, ACE Inhibitors as Immunomodulators: Treatment of Cardiovascular Disease, Immune Dysfunction and Immunotherapy in Heart Disease, Blackwell Book, Blackwell Publishing, 2007.

Meyer GP, Hausdorf G. Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter. In: *Medizinische Therapie, J. Schölmerich:* 3. Ausgabe, Springer Verlag 2007

Wollert KC, Drexler H. Herzinsuffizienz. In: Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H (eds). *Die Innere Medizin,* 11. Auflage. Schattauer, Stuttgart, New York (USA). 2007;pp101-116.

Wollert KC, Drexler H. Stem cell therapy for cardiovascular disorders. In: Antman E (ed). *Cardiovascular Therapeutics: A Companion to Braunwald’s Heart Disease,* 3rd Edition. Saunders Elsevier, Philadelphia (USA). 2007;pp 56-66.

Wollert KC. Stem cell transplantation post MI: improvement of ejection fraction and/or prevention of left ventricular remodeling? In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (eds). *Braunwald’s Heart Disease,* 8th Edition. Saunders Elsevier, Philadelphia (USA). 2007; electronic edition (www.braunwalds.com).

Wollert KC. Cell transplantation in patients with acute myocardial infarction: current status and future applications. In: Wollert KC, Field LJ (eds). *Rebuilding the infarcted heart.* Informa Healthcare, London (UK), New York (USA). 2007;pp 1-8.

Wollert KC, Field LJ (eds). *Rebuilding the infarcted heart.* Informa Healthcare, London (UK), New York (USA). 2007. 256 pp.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 49 Abstracts publiziert.

Habilitationen

PD Dr. med. Gunnar Klein: Prospektive Analyse unabhängiger Risikofaktoren für das Auftreten von Kammertachykardie-/Kammerflimmerepisoden bei Patienten mit implantiertem Kardioverter-Defibrillator.

Promotionen

Inna Flach (Dr. med.): Bedeutung von biomechanischem Stress für die Expression proinflammatorischer und proangionetischer Gene in glatten Gefäßmuskelzellen.

Alexander Hübner (Dr. med.): Myokardkontrastechokardiographie: Stellenwert der digitalen Analyse und Charakterisierung von segmentaler Signalintensität.

Sandra Ohse (Dr. med.): Hemmung der Neointimabildung durch Hyaluronsäure-beschichtete Stents im Koronarsystem des Schweines.

Jens Pier (Dr. med.): Mutation des Herzens mit fokussiertem Ultraschall.

Kristina Sonnenschein (Dr. med.): Die regiospezifische Bildung von S-Nitrosothiolen aus Thiolen und N-Nitrosotryptophan-Derivaten.

Jan Steffens (Dr. med.): Kardiale Magnetresonanztomographie bei Patienten mit intrakoronarer Knochenmarkzelltherapie nach akutem Myokardinfarkt – Langzeit Follow-up.

Meike Völker (Dr. med.vet.): Einfluss pharmakologischer Inhibition des C5a-Rezeptors auf den Reperfusionsschadens nach myokardialer Ischämie/Reperfusion bei der Maus.

Daniel Deutsch (Dr.Ing.): Technische Aspekte eines wiederaufladbaren Cardioverter-Defibrillators (in Kooperation mit der Leibnizuniversität Hannover).

Gustavo Salguero Lopez (PhD Dr.): Impact of biomechanical stretch on endothelial progenitor cell differentiation: Role of progenitor cells in neovascularization. (im MD/PhD Programm „Molecular Medicine“).

Kumaravelu Jagavelu (PhD Dr.): Functional role of MAPK-activated protein kinase 2 in atherosclerosis. (im MD/PhD Programm „Molecular Medicine“).

Diplomarbeiten

Marian Naguib (Dipl.Biol.): Rolle von Growth-Differentiation Factor-15 (GDF-15) bei der Entwicklung des Ischämie-Reperfusionsschadens in vivo. In Zusammenarbeit mit der Universität Bielefeld.

Patente

Prof. Dr. med. M. Niehaus: DE10248894.0, erteilt am 19.9.2007: Verfahren zur Überwachung physiologischer Körperzustände sowie zur Notfallfeststellung und Sensoranordnung zur Durchführung des Verfahrens.

Prof. Dr. phil D. Hilfiker-Kleiner: 07015359.8-2107: Bioactive coating for an implantable device or bioprothesis.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Prof. Dr. med. H. Drexler: Beiratsmitglied des „Interdisziplinären Zentrums für klinische Forschung“ im Rahmen des Programms der Bundesregierung „Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen, Zentrum für Molekulare Medizin der Universität zu Köln (ZMMK); Mitglied im

DFG-Senatsausschuß für klinische Forschung, Mitglied des wissenschaftlichen Beirates des kardiovaskulären Forschungszentrums der Medizinischen Fakultät der Charité; Past-Chairman European Working Group on Heart Failure, Co-Chairman der Internationalen Vascular Biology Working Group; Editorial Board: *Circulation*, *Journal of the American College of Cardiology*, *European Heart Journal*, *European Journal of Heart Failure*, *Basic Research Cardiology*, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, *Zeitschrift für Kardiologie*, *Circulation Research*;

Advisory Board: *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*; Fachgutachter für *New England Journal of Medicine*, *The Lancet*, *Circulation*, *Circulation Research*, *Journal of Clinical Investigation*, *Science*, *JACC*

Reference Reviewer für INSERM, Wellcome Trust, MRC-UK, NIH, NHLIB, Australian Research Program, Schweizer Nationalfond.

Dr. med. D. Fischer: Fachgutachter für *Journal of Interventional Cardiology*.

Dr. rer. nat. K. Grote: Fachgutachter für: *Hypertension* und *Cardiovascular Research*.

PD Dr. rer. nat. D. Hilfiker-Kleiner: Editorial Board of *Basic Research of Cardiology*, Fachgutachterin für: *Cardiovascular Research*, *Basic Research in Cardiology* und *Circulation*. Nucleus member and secretary in the ESC working group 4 (Myocardial Function).

PD Dr. med. U. Landmesser: Fachgutachter für *Circulation*, *Circulation Research*, *Eur J Cardiovasc Prevention*, *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, *Eur Heart J*, Wellcome Trust.

Dr. med. F. P. Limbourg: Fachgutachter für *Circulation*, *Circ. Research*, *J Vasc Res*.

PD Dr. med. G. P. Meyer: *European Journal of Clinical Investigation*, *Journal of the American Society of Echocardiography*, *VASA*, *European Heart Journal*, *European Journal of Heart Failure*.

Prof. Dr. med. M. Niehaus: Fachgutachter für: *Circulation*, *Journal of Pacing and Clinical Electrophysiology*, *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*, *Europace*.

Prof. Dr. med. B. Schieffer: Fachgutachter für: *Circulation*, *Circulation Research*, *Journal of Clinical Investigation*, *Journal of Cardiovascular Research*, *European Heart Journal*, *Basic Research Cardiology*, *Biochemical Journal*, *J Medical Chemistry*, *Diabetes and Clinical Nephrology*. Fachgutachter für National Institute of Health und National Science Foundation, Wellcome Trust (UK).

Dr. med. C. Templin: Fachgutachter für *Transplant International*.

Prof. Dr. med. K.C. Wollert: Leitung der Klinischen Forschergruppe 136 (Regeneration und Adaptation im kardiovaskulären System: Molekulare Signalwege und Mechanismen); Editorial Board Member beim *European Heart Journal*; Fachgutachter u.a. für: *Circulation*, *Circulation Research*, *Cardiovascular Research*, *European Heart Journal*, *Journal of Clinical Investigation*, *Journal of the American College of Cardiology*, *Lancet*, *Science*. Deutsche Forschungsgemeinschaft, The Netherlands Organisation for Health Research and Development, Telethon Fondazione (Italien), The Wellcome Trust (U.K.).

Wissenschaftspreise

Dimitar Divchev: Young Investigators Award der Deutschen Hochdruckliga.

Prof. Dr. phil. D. Hilfiker-Kleiner: Outstanding Achievement Award of ESC 2007 for the category; Cardiac Biology; Sir Hans Krebs Preis.

Dr. rer. nat. Maren Luchtefeld: Ernst Eickhoff Preis zur Förderung der Kardiologie.

Prof. Dr. med. K.C. Wollert: Arthur-Weber-Preis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie; Jan Brod Preis.

Limbourg A, Ploom M, Elligsen D, Ziegelhoeffer T, Gossler A, Drexler H, Limbourg FP: Rudolf-Thauer-Posterpreis, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Der Notch Ligand Delta-like 1 (Dll1) reguliert das arterielle Wachstumsprogramm im adulten Organismus.

Napp C, Limbourg A, Jeschke J, Ploom M, Elligsen D, Adams RH, Drexler H, Limbourg FP: ATVB Merit Award for Young Investigators 2007 American Heart Association 2007 Notch Signaling in the Arterial Endothelium Determines Postnatal Arteriogenesis. (Vortrag) American Heart Association, Scientific Sessions.

Klinik für Immunologie und Rheumatologie

■ Direktor: Prof.Dr. Reinhold E. Schmidt

Tel.: 0511 / 532-6656 • E-Mail: immunologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/kir.html

Forschungsprofil

Zum 01. April 2007 wurden die Abteilungen Klinische Immunologie und Rheumatologie zu einer gemeinsamen neuen Klinik für Immunologie und Rheumatologie zusammengeführt. Die gemeinsame und kooperative Forschung auf diesen beiden Gebieten hat sich bereits hier in früheren Jahren als auch an anderen universitären Standorten bewährt.

Die Klinik beschäftigt sich klinisch mit primären und sekundären Immundefekten, Infektionskrankheiten und Autoimmunerkrankungen, hier insbesondere Kollagenosen und Vaskulitiden. Hinzu gekommen sind jetzt auch die rheumatoide Arthritis, die Spondylarthritiden und seltene rheumatische Erkrankungen. Unsere Klinik die Teil des Kompetenznetzes für Rheumatologie und auch eine wesentliche Stütze des Kompetenznetzes HIV/AIDS. Sie ist auch eingebunden in das Kompetenzzentrum Infektiologie an der MHH, dessen Zertifizierung durch die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie erfolgte. 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 immer das Forschungsprofil der MHH mitbestimmt und fügt sich auch jetzt ganz in die Schwerpunkte ein. Der erste Schwerpunkt liegt auf der Innate Immunity, in der wir die Rolle von natürlichen Killer-Zellen bei Virusinfektionen und der Regulation von autoreaktiven Immunantworten und auch bei der Knochenmarktransplantation untersuchen. Hier leistet die Klinik wesentliche Beiträge im SFB 587 und ist auch im SFB 738 vertreten. Einen zweiten Schwerpunkt im Bereich „Innate Immunity“ stellt die Untersuchung der Fc -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. Im Rahmen des Kompetenznetzwerkes Rheuma konnten wir neue Risikofaktoren beschreiben und auch alpha-Fodrin-Antikörper als innovatives spezifisches diagnostisches Werkzeug für das Sjögren-Syndrom charakterisieren. An neuen Forschungsgebieten sind durch die Zusammenführung hinzugekommen die Bearbeitung der Pathogenese und Genomtypisierung von Patienten und Familien mit ankylosierender Spondylitis und die Erforschung von Risikogenen für rheumatoide Arthritis. 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 rheumatischer 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. Darüberhinaus sind wir die einzige Institution, die in Deutschland wissenschaftlich fundierte Daten zur Kosten-Nutzen-Analyse im Bereich der HIV-Infektion vorgelegt hat.

Im Bereich anderer Immundefekte im Erwachsenenbereich sind wir in Deutschland ein führendes Jeffrey Modell-Zentrum für Diagnostik von Immundefekten und haben intensive Kooperationen mit der European Society für Immundefekte (ESID).

Die Klinik war entscheidend beteiligt an der Einwerbung der Hannover Biomedical Research School (HBRS) im Rahmen der Exzellenzinitiative und ist beteiligt an der Juniorforschungsgruppe „Toleranz“ im Rahmen des Exzellenzclusters REBIRTH.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Mechanismen der immunbedingten Blutarmut

Eine wichtige Aufgabe immunologischer Pathogenitätsforschung besteht in der Identifizierung der molekularen Mechanismen welche die Entstehung von Autoimmunerkrankungen kontrollieren. Eine der ältesten bekannten Autoimmunerkrankungen des Menschen ist die Autoimmune Hämolytische Anämie (AIHA). Bei der AIHA produziert das Immunsystem Antikörper gegen die eigenen roten Blutkörperchen, betrachtet also diese Teile des eigenen Körpers als fremd. Die Antikörper werden aufgrund ihrer unterschiedlichen Eigenschaften in Wärme-Antikörper, Kälte-Agglutinine und Biphasische Hemolysine unterteilt. In 50% aller Fälle einer AIHA kommt es zur Bildung von IgG Wärme-Antikörpern in Verbindung mit einer extravaskulären Hämolyse. Diese vorherrschende Form der immunbedingten Blutarmut erfolgt über IgG Fc Rezeptoren (Fc R) auf Phagozyten in Leber und Milz. Untersuchungen in Tiermodellen mit Fc R Knock-out Mäusen (insgesamt vier Klassen an Fc R sind bekannt: Fc RI, Fc RIIB, Fc RIII, und Fc RIV) zeigen in Analogie zu anderen experimentell induzierten Krankheitsmodellen (wie z.B. der Thrombozytopenie, der Immunvaskulitis oder der Immunkomplex-bedingten Nephritis) die Beteiligung von Fc-Rezeptoren, wobei nach neueren Erkenntnissen einzelne Mitglieder dieser wachsenden Rezeptorfamilie einer komplexen Regulation unterliegen, die für den Abbau von mit Autoantikörper markierten Blutzellen von zentraler Bedeutung sind. Welche Faktoren die Expression und Phagozytoseleistung der Fc R tatsächlich steuern und damit die krankhafte Entwicklung einer AIHA induzieren, war jedoch bislang nicht untersucht.

Wir konnten nun zeigen, dass die Bildung von C5a, ein potenter Entzündungsmediator des Komplementsystems, und die Aktivierung von C5a Rezeptoren (C5aR) auf Kupffer Zellen der Leber das entscheidende Schlüsselsignal für die Fc-Rezeptoren liefert. Mäuse mit genetischen Deletionen des C5aR bzw. der für die aktivatorische Funktion von Fc R wichtigen FcR -Kette sind im Experiment vor der letalen Verlaufsform einer Anämie geschützt. Dieser Befund (publiziert in J. Clin. Invest. 2006; 116: 512-520) belegt nicht nur die Bedeutung der Kommunikation verschiedener Rezeptorsysteme,

sondern unterstreicht auch die Bedeutsamkeit von C5a als wichtigen neuen Verstärker der durch pathogene Autoantikörper ausgelösten Immunantwort.

Gegen Autoimmunerkrankungen werden derzeit intravenöse Hochdosistherapien mit IgG Immunglobulinen, sogenannte IVIG-Therapien, angewendet. Das Therapiemittel ist ein Serum, das aus dem Blut vieler tausender Spender gewonnen wird. Die Hochdosistherapien drosseln die Aktivität der Antikörper und unterdrücken die selbstzerstörerischen Prozesse einer Autoimmunerkrankung. Wie nun weitere, in Teilen publizierte Forschungsergebnisse unserer Arbeitsgruppe belegen, besitzt IVIG die Eigenschaft die Wirkung von C5a auf phagozytierende Fc-Rezeptoren zu unterbinden und so die

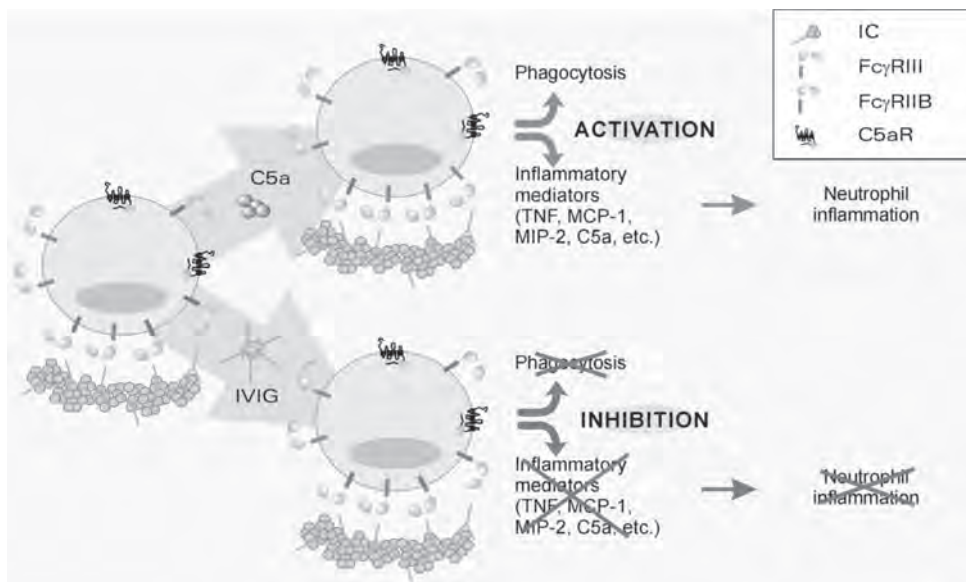


Abb.1: Modellhafte Darstellung der generellen Rolle von FcR, C5a und IVIG in der Kontrolle der Entzündungsreaktion bei Immunkomplex (IC)-bedingten Erkrankungen. Immuneffektorzellen, wie etwa Gewebsmakrophagen, exprimieren sowohl aktivierende (Fc RIII) als auch inhibitorische (Fc RIIB) IgG Fc Rezeptoren und nutzen ein C5aR-vermitteltes Signal um auf lösliche und partikuläre Immunkomplexe zu reagieren. Die IC-induzierte Bildung von C5a bewirkt die Hochregulation von Fc RIII und gleichzeitige Drosselung des Fc RIIB; diese gekoppelten Vorgänge sind für die Zellaktivierung und Auslösung der entzündlichen Immunantwort notwendig. Aufgrund seiner neutralisierenden Wirkung auf C5a unterdrückt IVIG die Regulation der Fc Rezeptoren; als Folge verbleibt der Fc RIIB auf einem hohen Expressionsniveau zur Inhibition der Entzündung.

Zerstörung von gesundem Gewebe zu verhindern (Abbildung 1). Diese Untersuchungen bieten einen möglichen Weg, wie man das in seiner Herstellung sehr teure IVIG durch spezifischere Medikamente, die gegen das C5a bzw. den C5aR gewandt sind, ersetzen kann. Das Potential dieses neuen Therapieansatzes wird derzeit in Kooperation mit der pharmazeutischen Industrie in Maus-Modellsystemen überprüft.

■ Projektleiter: J.E. Gessner; Förderung: DFG GRK 705-2 und int. MD/PhD Programm der MHH

Weitere Forschungsprojekte

LORAN: A phase III study of lopinavir/ritonavir plus lamivudin plus zidovudin in comparison to lopinavir/ritonavir plus atazanavir

■ Projektleiter: Reinhold E. Schmidt; Förderung: Abbott

Stalwart, PI für Deutschland (CPHIV bzw. NIAID)

■ Projektleiter: Matthias Stoll

Gesundheitsökonomiestudie „Aufbau einer multizentrischen Kohorte zur Krankheitskostenanalyse – als Pilotprojekt für das KompNet HIV/AIDS.

■ Projektleiter: Matthias Stoll; Förderung: Tibotec

TMC 114-3006-Studie (PI für Deutschland), Phase III Studie mit randomisiertem Switch zur Darunavir Monotherapie bei Patienten mit erfolgreicher HAART seit \geq 6 Monaten

■ Projektleiter: Matthias Stoll; Förderung: Tibotec

TMC 125 Early Access Programm – Phase III-Studie (PI)

■ Projektleiter: Matthias Stoll; Förderung: Tibotec

CNA109586, Phase III-Studie, randomisierter Vergleich von TDF/FTC vs. ABC/3TC jeweils mit EFV bei HAART-naiven HIV-Infizierten (PI für Deutschland)

■ Projektleiter: Matthias Stoll

Retrospektive Datenerhebung für eine Kosteneffektivitätsanalyse des Screenings für HLA-B57.01 zur Prävention von Abacavir HSRs. Mitarbeit beim Protokoll, Patientenrekrutierung

■ Projektleiter: Matthias Stoll; Förderung: GlaxoSmithKline

Pathomechanisms in HIV-associated lipodystrophy and its associated metabolic disturbances

■ Projektleiter: Georg Behrens; Förderung: Bristol-Myers Squibb, USA

Epidemiologie, Pathogenese und Behandlung der Lipodystrophie und Insulinresistenz unter HAART

■ Projektleiter: Georg Behrens, Reinhold E. Schmidt; Förderung: BMBF, Teilprojekt C15 (Kompetenznetzwerk HIV/AIDS)

Untersuchungen zu Nebenwirkungen hochaktiver antiretroviraler Therapie: Pathogenese und Diagnostik der Lipodystrophie-Syndroms bei HIV-Patienten

■ Projektleiter: Georg Behrens; Förderung: H.W.& J. Hector-Stiftung, Weinheim

Teilprojekt B5 im SFB 587 „Dendritische Zellen in der Lunge regulieren die immunologische Balance bei Allergie und Infektion“

■ Projektleiter: Georg Behrens, T. Tschernig; Förderung: DFG

Research Group »Tolerance« im Excellence Cluster »Rebirth – From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy« der DFG

■ Projektleiter: Georg Behrens; Förderung: DFG

Antigenic targeting of dendritic cells subsets for tolerance induction to inhaled antigens, Graduiertenkolleg 1441 »Allergische Reaktion in Haut und Lunge« der DFG

■ Projektleiter: Georg Behrens; Förderung, DFG, GRK 1441

Charakterisierung von dendritischen Zellen bei der HIV-Infektion

■ Projektleiter: Henoeh Hong, Dirk Meyer-Olson, Reinhold E. Schmidt

Molekulare und immunologische Charakterisierung der pathogen-spezifischen Immunantwort bei chronischen viralen Erkrankungen.

■ Projektleiter: Dirk Meyer-Olson; Förderung: BMBF, Kompetenznetzwerk HIV/AIDS

Genetische Risikofaktoren des SLE

■ Projektleiter: Torsten Witte; Förderung: BMBF Kompetenznetz Rheuma C2.12

ILT6 als Risikofaktor der MS

■ Projektleiter: Torsten Witte; Förderung: Gemeinnützige Hertie-Stiftung

IgM antibodies against dsDNA in SLE Glomerulonephritis

■ Projektleiter: Torsten Witte; Förderung: German-Israelian Foundation

The maintenance of the epigenetic memory of Th cells in in vivo and in vitro models

■ Projektleiter: Torsten Witte; Förderung: Niedersächsisch-Israelische Gemeinschaftsvorhaben

Entwicklung eines Mausmodells zur Untersuchung des Einflusses von Antikörpern gegen alpha-Fodrin in der Pathogenese des Sjögren-Syndroms

■ Projektleiter: Kai U. Ulbricht

Untersuchung der Assoziation des Sicca-Syndroms (Mund- und Augentrockenheit) mit Infekten der oberen Atemwege

■ Projektleiter: Kai U. Ulbricht

Die Bedeutung der C5aR Signalübertragung auf Alveolarmakrophagen für die Steuerung von Entzündungsprozessen der Lunge

■ Projektleiter: J. Engelbert Gessner; Förderung: SFB 587, Teilprojekt B10

Funktionelle Charakterisierung des Wechselspiels zwischen Komplement und Fc-Rezeptoren bei der anti-GBM Nephritis

■ Projektleiter: J. Engelbert Gessner; Förderung: DFG Ge 892/5-1 und GRK 705-1

Testung von niedermolekularen C5aR Antagonisten in Maus-Modellsystemen

■ Projektleiter: J. Engelbert Gessner; Kooperation: Dompe pha.r.ma

Molekulare Analyse der C5a-regulierten Genexpression funktionell unterschiedlicher Fc-Rezeptoren, Fc RIIB und Fc RIII

■ Projektleiter: J. Engelbert Gessner; Förderung: SFB 587 und int. MD/PhD Programm

Funktionelle Analyse des Fc RIV Rezeptors bei Entzündung und Autoimmunität

■ Projektleiter: J. Engelbert Gessner; Förderung: DFG GRK 705-2 und int. MD/PhD Programm

Phänotypische Charakterisierung von G-Protein und PI3-Kinase-defizienten Mausmutanten bei TypII und TypIII Hypersensitivitätsreaktionen

■ Projektleiter: J. Engelbert Gessner; Förderung: SFB 587 und GRK 705-2

DFG-Schwerpunkt 1110 „Angeborene Immunität“: Regulation humaner NK-Zellen an der Schnittstelle zwischen angeborener und erworbener Immunität

■ Projektleiter: Roland Jacobs, Reinhold E. Schmidt; Förderung: DFG, Ja 1058/2

Health Technology Assessment: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit kongenitaler und erworbener Hemmkörper-Hämophilie – Klinische Effektivität, Sicherheit und Kosteneffektivität von NovoSeven und Behandlungsalternativen

■ Projektleiter: Sonja Merkesdal; Förderung: Fa. Graf Schulenburg Greiner & Partner

Health Technology Assessment: Behandlung von Patienten mit Morbus Crohn – Klinische Effektivität, Sicherheit und Kosteneffektivität von Certolizumab

■ Projektleiter: Sonja Merkesdal; Förderung: Fa. Graf Schulenburg Greiner & Partner

Adaption eines Kosteneffektivitätsmodells für die Anwendung von Abatacept bei rheumatoider Arthritis für Deutschland

■ Projektleiter: Sonja Merkesdal; Förderung: Fa. Bristol-Myers-Squibb

Erforschung von Pathogenese und Genomtypisierung von Patienten und Familien mit AS

■ Projektleiter: Markus Rihl; Förderung: EU-Projekt „EUROAS Genomic Bank“ (QLRI-CT-2002-02276)

Originalpublikationen

Ansari AW, Heiken H, Mönkemeyer M, Schmidt RE. Dichotomous effects of C-C chemokines in HIV-1 pathogenesis. *Immunol Lett* 2007;110:1-5.

Ansari AW, Schmidt RE, Heiken H. Prednisolone mediated suppression of HIV-1 viral load strongly correlated with C-C chemokine CCL2: in vivo and in vitro findings. *Clin Immunol* 2007;125:1-4.

Bierwirth J, Ulbricht KU, Schmidt RE, Witte T. Association of common variable immunodeficiency with vitamin B(6) deficiency. *Eur J Clin Nutr* 2007; (Epub ahead of print).

Boztug K, Baumann U, Ballmaier M, Webster D, Sandrock I, **Jacobs R**, Lion T, Preuner S, Germeshausen M, Hansen G, Welte K, Klein C. Large granular lymphocyte proliferation and revertant mosaicism: two rare events in a Wiskott-Aldrich syndrome patient. *Haematologica* 2007;92:43-5.

Ferreiro-Neira I, Calaza M, Alonso-Perez E, Marchini M, Scorza R, Sebastiani GD, Blanco FJ, Rego I, Pullmann R Jr, Pullmann R, Kallenberg CG, Bijli M, Skopouli FN, Mavromati M, Migliaresi S, Barizzone N, Ruzickova S, Dostal C, **Schmidt RE, Witte T**, Papasteriades C, Kappou-Rigatou

I, Endreffy E, Kovacs A, OrdiRos J, Balada E, Carreira P, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A. Opposed independent effects and epistasis in the complex association of IRF5 to SLE. *Genes Immun* 2007;8:429-38.

Ferreiros-Vidal I, D'Alfonso S, Papasteriades C, Skopouli FN, Marchini M, Scorza R, Migliaresi S, Sebastiani GD, Endreffy E, Mavromati M, Kappou-Rigatou I, Ruzickova S, Dostal C, **Schmidt RE, Witte T**, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A. Bias in association studies of systemic lupus erythematosus susceptibility due to geographical variation in the frequency of a programmed cell death 1 polymorphism across Europe. *Genes Immun* 2007;8: 138-46.

Gwinner W, Erdbruegger U, Mengel M, Hafer C, **Kittner J, Witte T**, Voelker B, Haller H. Scleroderma-like acute renal crisis in a patient with scleromyxedema. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2063-7.

Kabalak G, Koch S, Dobberstein B, **The YH**, Matthias T, Schnarr S, **Schmidt RE, Witte T**. Immunoglobulin-like transcripts as risk genes for autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1110:10-4.

Kahlmann D, Davalos-Misslitz AC, Ohl L, Stanke F, **Witte T**, Forster R. Genetic variants of chemokine receptor CCR7 in patients with systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome and systemic sclerosis. *BMC Genet* 2007;8:33.

Kirchhoff TD, Bleck JS, Dettmer A, Chavan A, Rosenthal H, **Merkesdal S**, Frericks B, Zender L, Malek NP, Greten TF, Kubicka S, Manns MP, Galanski M. Transarterial chemoembolization using degradable starch microspheres and iodized oil in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: evaluation of tumor response, toxicity, and survival. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007;6:259-66.

Kittner JM, **Jacobs R**, **Buyny S**, Peest D, **Stoll M**, **Schmidt RE**. Adult onset of T-cell deficiency with impaired CD2 expression complicated by Rhodococcus infections: a case report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:294-8.

Konrad S, **Engling L**, **Schmidt RE**, **Gessner JE**. Characterization of the murine Fcγamma RIII and FcγgammaRIIB gene promoters: A single two-nucleotide difference determines their inverse responsiveness to C5A. *J Biol Chem* 2007, Oct 23 (Epub ahead of print).

Kozyrev SV, Lewen S, Reddy PM, Pons-Estel B, Argentine Collaborative Group; **Witte T**, German Collaborative Group; Junker P, Lastrup H, Gutierrez C, Suarez A, Francisca Gonzalez-Escribano M, Martin J, Spanish Collaborative Group; Alarcon-Riquelme ME. Structural insertion/deletion variation in IRF5 is associated with a risk haplotype and defines the precise IRF5 isoforms expressed in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:1234-41.

Lee-Kirsch MA, Gong M, Chowdhury D, Senenko L, Engel K, Lee YA, de Silva U, Bailey SL, **Witte**

T, Vyse TJ, Kere J, Pfeiffer C, Harvey S, Wong A, Koskenmies S, Hummel O, Rohde K, **Schmidt RE**, Dominiczak AF, Gahr M, Hollis T, Perrino FW, Liebermann J, Hübner N. Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2007;39:1065-7.

Rihs M, Zeidler H. The molecular pathogenesis of Chlamydia induced arthritis – where do we stand? *Current Rheumatology Reports* 2007;9:4-5.

Sack U, Conrad K, Csernok E, Frank I, Haass M, Krieger T, Seyfarth M, Schlosser U, **Schmidt RE**, **Witte T** on the behalf of the EASI group. Standardization of autoimmune diagnostics in Germany – Activities of the German group in the European Autoimmune Standardization Initiative. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1109:31-6.

Salzer U, Birmelin J, Bacchelli C, **Witte T**, Buchegger-Podbielski U, Buckridge S, Rzepka R, Caspar HB, Thrasher AJ, **Schmidt RE**, Melchers I, Grimbacher B. Sequence analysis of TNFRSF13b, encoding TACI, in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol* 2007;27:372-7.

Sanchez E, Abelson AK, Sabio JM, Gonzalez-Gay MA, Ortego-Centeno N, Jimenez-Alonso J, de Ramon E, Sanchez-Roman J, Lopez-Nevot MA, Gunnarsson I, Svenungsson E, Sturfelt G, Truedsson L, Jonsen A, Gonzalez-Escribano MF, **Witte T**, German Systemic Lupus Erythematosus Study Group; Alarcon-Riquelme ME, Martin J. Association of a CD24 gene polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3080-6.

Schrader S, Klos A, Hess S, Zeidler H, Kuipers JG, **Rihs M**. Expression of inflammatory host genes in

Chlamydia trachomatis infected human monocytes. *Arthritis Research & Therapy* 2007;9:R54.

Schmidt RE. Primary immunodeficiencies. Results of an European public health consensus conference. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; Nov 19 (Epub ahead of print).

Schmidtke J, **Schmidt RE.** *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; Dec 12.

Shoenfeld Y, Szyper-Kravitz M, **Witte T**, Doria A, Tsutsumi A, Tatsuya A, Dayer JM, Roux-Lombard P, Fontao L, Kallenberg CG, Bijl M, Matthias T, Fraser A, Zandman-Goddard G, Blank M, Gilburd B, Meroni PL. Autoantibodies against protective molecules – C1q, C-reactive protein, serum amyloid P, mannose-binding lectin, and apolipoprotein A1: prevalence in systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:227-39.

Stankov MV, Lucke T, Das AM, **Schmidt RE**, **Behrens GM**, German Competence Network HIV/AIDS. Relationship of mitochondrial DNA depletion and respiratory chain activity in preadipocytes treated with nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther* 2007;12:205-16.

Trebst C, **Heiken H**, **Schmidt RE**, Windhagen A, Stangel M. Delta32 polymorphism of the chemokine receptor CCR5 in a patient with multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2007; 35: 541-2.

Wagner AD, Meyer GP, **Rihl M**, Rathmann A, Wittkop U, Zeidler H, Lotz J. Acute coronary syndrome associated with Churg-Strauss syndrome. *Vascular Health and Risk Management* 2007;3:775-9.

Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, **Witte T**, Eren E, Vloka M, Hernandez M, Detkova D, Bos PR, Poerksen G, von Bernuth H, Baumann U, Goldacker S, Gutenberger S, Schlesier M, Bergeron-van der Cruyssen F, Le Garff M, Debre P, **Jacobs R**, Jones J, Bateman E, Litzman J, van Hagen PM, Plebani A, **Schmidt RE**, Thon V, Quinti I, Espanol T, Webster AD, Chapel H, Vihinen M, Oksenhendler E, Peter HH, Warnatz K. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2007; Sept 26 (Epub ahead of print).

Wendt K, **Wilk E**, **Buyny S**, **Schmidt RE**, **Jacobs R.** Interleukin-21 differentially affects human natural killer cell subsets. *Immunology* 2007;122:486-95.

Werwitzke S, Trick D, Sondermann P, Kamino K, Schlegelberger B, **Kniesch K**, Tiede A, Jacob U, **Schmidt RE**, **Witte T.** Treatment of lupus-prone NZB/NZW F1 mice with recombinant soluble Fc gamma receptor II (CD32). *Ann Rheum Dis* 2007; Jun 8 (Epub ahead of print).

Witte T, Matthias T, **Bierwirth J**, **Schmidt RE.** Antibodies against alpha-fodrin are associated with sicca syndrome in the general population. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108:414-7.

Wulff W, Kofahl-Krause D, **Stoll M**, **Schmidt RE.** Overall quality of life (QoL) and health related quality of life (HRQoL) in patients with HIV and Cancer. Theoretical considerations and empirical results. *Eur J Med Res* 2007;12; Suppl. II:49.

Wulff W, Kofahl-Krause D, **Stoll M**, **Schmidt RE.** Impact of depression on overall and health related quality of life in HIV and Cancer patients. *Eur J Med Res* 2007;12; Suppl. II:59.

Übersichtsarbeiten

Behrens GM, Schmidt RE. Clinical Immunology 2007. Dtsch Med Wochenschr 2007;132:1404-6.

Salzberger B, Däumer M, gute P, Jaeger H, Knechten H, van Lunzen J, Mauss S, Mayr C, Moll A, Plettenberg A, Rockstroh J, Staszewski S, Stellbrink HJ, **Stoll M**, Stuermer M. Consensus recommendation from a group of German experts for the use of enfuvirtide in heavily pretreated HIV patients. Eur J Med Res 2007;12:93-102.

Salzberger B, Daumer M, Gute P, Jaeger H, Knechten H, van Lunzen J, Mauss S, Mayr C, Moll A, Plettenberg A, Rockstroh J, Staszewski S, Stellbrink HJ, **Stoll M**, Stuermer M: Enfuvirtid bei mehrfach vorbehandelten Patienten. Arzneimitteltherapie 2007;25:454-62.

Stankov M, Behrens GMN. HIV-therapy associated lipodystrophy: experimental and clinical evidence for the pathogenesis and treatment. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets 2007;7:237-49.

Witte T. SLE – Eine virale Erkrankung? Zeitschrift des Kompetenznetz Rheuma 2007; Heft 3

Bücher, Buchbeiträge, Lehrbücher

Behrens GMN, Schmidt RE. Das Lipodystrophie-Syndrom. In: Hoffman C, Rockstroh J, Kamps BS, editors. HIV.NET 2007. Wuppertal; Steinhäuser Verlag; 2007. p. 285-98.

Behrens GMN, Schmidt RE. The lipodystrophy syndrome. In: Hoffmann C, Rockstroh J, Kamps BS, editors. HIV Medicine 2007. Flying Publisher Paris, Cagliari, Wuppertal, Sevilla; 2007. p. 293-308.

Behrens G, Stoll M. Chapter IV: Pathogenesis and Immunology. In: Kamps BS, Hoffmann

C, Preiser W, editors. Influenza Report. Flying Publisher 2007. p. 92-109.

Kuipers JG, **Rihl M**, Zeidler H. Erkrankungen der Gelenke und der Wirbelsäule. In: Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H, editors. Die Innere Medizin. 11. Auflage, Schattauer Verlag; 2007. p. 871-903.

Rubbert A, **Behrens GMN**, Ostrowski M. Pathogenesis of HIV-Infection. In: Hoffmann C, Rockstroh J, Kamps BS, editors. HIV Medicine 2007. Flying Publisher Paris, Cagliari, Wuppertal, Sevilla; 2007. p. 59-88.

Rubbert A, **Behrens GMN.** Die Pathophysiologie der HIV-Infektion. In: Hoffman C, Rockstroh J, Kamps BS, editors. HIV.NET 2007. Wuppertal; Steinhäuser Verlag; 2007. p. 63-86.

Stoll M. Chapter 19: GBV-C Infektion. In: Hoffmann C, Rockstroh J, Kamps BS, editors. HIV Medicine 2007. Flying Publisher Paris, Cagliari, Wuppertal, Sevilla; 2007. p. 565-70.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 44 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Prof. Dr. Georg M.N. Behrens: Immunität und Toleranz zytotoxischer Lymphozyten gegen exogene Antigene.

Promotionen

Abdul Mannan Baru (PhD): Strategies for improved vaccination: Role of antigen uptake and generation of dendritic cells from long-lived hematopoietic stem cells.

Adan Jirmo Chari (PhD): Assessment and modulation of dendritic cell induced CD8+ T cell responses to HSV-1 epitopes: Differential antigen

acquisition and presentation potential of murine splenic dendritic cell subsets.

Wiebke Nolde (Dr. med.): CMV-, HSV- und Toxoplasma-spezifische CD4+ T-Lymphozyten bei HIV-Patienten im Verlauf von HAART.

Sabine Schneidewind (Dr. med.): HIV-spezifische CD4+ T-Lymphozyten bei HIV-Patienten mit GBV-C-Infektion.

Diplomarbeiten

Nicole Marquardt (Dipl.-Biol.): Organspezifische Verteilung muriner NK-Zell-Subpopulationen.

Wissenschaftspreise

Reinhold E. Schmidt (Prof. Dr. med.): Dr. Joachim Hilfenhaus Award 2007; EFIS Award Lecturer 2007.

Gamze Kabalak: Abstractpreis bei der Tagung des Arbeitskreises Klinische Immunologie der DGfI.

Stipendiaten

Adan Jirmo Chari (PhD): Stipendium des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Reinhold E. Schmidt (Prof. Dr. med.): Fachgutachter der DFG, von Sonderforschungsbereichen, Gutachtergremium des BMBF, von internationalen Wissenschaftsorganisationen (VW-Stiftung, Schweizer Nationalfonds, Fonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung Österreich, G.I.F. German-Israelian Foundation, etc.), der EU, Mitglied im Vorstand des SFB 566 „Zytokinrezeptoren, Zytokin-abhängige Signalwege als therapeutische Zielstrukturen“, Sprecher des MD/PhD-Programms, Dean der Hannover Biome-

dical Research School (HBRS), Past-Präsident der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI), Mitglied verschiedener wissenschaftlicher Beiräte, u.a. Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates des Paul-Ehrlich-Institutes, Vorsitzender des Gemeinsamen Wissenschaftlichen Beirates der Bundesgesundheitsforschungsinstitute (GWB) des BMG, Beiratsmitglied des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung der Universität Münster (Stellvertretender Vorsitzender), Beiratsmitglied im Zentrum für Pharmakologie und Immunologie der Medizinischen Universität Wien, Mitglied der Deutschen 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..

Georg M.N. Behrens (Prof. Dr. med.): Editorial Board The Open AIDS Journals and The Open Virology Journals; Mitglied des Scientific Committee des Kompetenznetzwerks HIV/AIDS; Faculty Ukraine HIV/AIDS Knowledge Hub, Dnejepepovsk, Clinton Foundation; Mitglied im Prüfungsausschuss Fachimmunologie/in DGfI; Scientific Board International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy; Mitglied im Excellence Cluster Rebirth – From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy, Research Group Tolerance; Mitglied im Graduiertenkolleg 1441 Allergische Reaktion in Haut und Lunge, DFG; Mitglied im SFB 587 Immunreaktion der Lunge und Allergie, Teilprojekt Dendritische Zellen in der Lunge als Regulatoren der immunologischen Balance bei Allergie und Infektion (zusammen mit Prof. T. Tschernig), Gutachter für AIDS, Diabetes, Clin Infect Dis, HIV Medicine, Antiviral Therapy u.a..

J. Engelbert Gessner (Prof. Dr. rer. nat.): Externer Fachgutachter der NWO (Medische Wetenschappen; The Netherlands Organisation for Health Research and Development); Fachgutachter der DFG; Gutachter für American Journal of Pathology, Biochem and Biophys Acta, Blood, Journal of Clinical Investigation, Journal of Immunology, European Journal of Immunology, Journal of Leukocyte Biology, Kidney International, Nature.

Jacobs R (PD Dr. rer. biol. hum.): Fachgutachter der German Israeli Foundation (GIF).

Matthias Stoll (Prof. Dr. med.): DAIG: Sprecher der Arbeitsgruppe DRG; Mitglied des Steering Comitee im HIV-ClinSurv-Projekt des Robert-Koch-Instituts, KompNet HIV/AIDS: Sprecher des „Social Sciences Scientific Board“; Mitglied der Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ im Fachbereich Infektiologie am BfArM/BMG; Mitglied der Ständigen Fachkommission DRG an der Bundesärztekammer, Berlin; Editorial Board Mitglied: European Journal of Medical Research; Fachgutachter für diverse wissenschaftliche Zeitschriften: AIDS, HIV Clinical Trials, Journal of Neurology; Gutachter Deutsch-Österreichischer HIV-Kongress 2007, IAS-AIDS-Konferenz.

Torsten Witte (PD Dr. med.): Sprecher der Arbeitskreises Klinische Immunologie der DGfI; externer Fachgutachter des NIH. Gutachter für Immunobiology, Clinical Nephrology, Arthritis & Rheumatism, Rheumatology, Arthritis Research & Therapy, Annals of Rheumatic Diseases, Journal of Rheumatology, Lupus.

Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

■ **Direktor: Prof. Dr. Hermann Haller**

Tel.: 0511 / 532-6319 • E-Mail: nephrologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/nephrologie.html

Forschungsprofil

Die Forschung der Abteilung für Nephrologie beschäftigt sich mit fünf großen Themengebieten:

- Akute und chronische Nierenerkrankungen
- Nierentransplantation
- Hypertonie
- Regeneration von Nieren- und Gefäßerkrankungen durch Stammzellen
- Neue Verfahren der Nierenersatztherapie.

Auf dem Gebiet der akuten und chronischen Nierenerkrankungen werden insbesondere die diabetische Nephropathie und andere Erkrankungen mit Proteinurie, wie die fokale Glomerulosklerose, untersucht. Das Hauptinteresse bei diesen Erkrankungen richtet sich auf die molekularen und zellulären Mechanismen der glomerulären Barriere und auf die Funktion von Endothelzellen und Podozyten.

Die Abteilung für Nephrologie betreut, zusammen mit den chirurgischen Partnern, mehr als 1600 nierentransplantierte Patienten. In den letzten Jahren ist das weltweit größte Protokollbiopsieprogramm in der Nierentransplantation aufgebaut worden. Im Rahmen dieses Programms stehen insbesondere die molekularen und zellulären Mechanismen der frühen Nierenschädigung durch Ischämie, die immunologische Reaktion der Niere auf diese Schäden sowie die chronischen Auswirkungen im Vordergrund der Forschung.

Die Diagnostik und Therapie der Hypertonie sind seit langem ein Forschungsschwerpunkt von Prof. Haller. Es stehen in dieser Forschungsrichtung die Endothelzelle und ihre Funktionsstörungen bei chronischen und akuten Gefäßveränderungen im Mittelpunkt. In den letzten Jahren ist außerdem ein Studienzentrum für klinische Studien auf dem Gebiet der Hypertonie und ihrer Organschäden aufgebaut worden.

Ein neues Forschungsgebiet (und insgesamt ein Schwerpunkt der MHH-Forschung) sind die Regeneration von Nieren- und Gefäßerkrankungen durch Stammzellen. Die Abteilung hat hier einen Schwerpunkt bei der Untersuchung der Neubildung von Nephronen sowie bei der Analyse von Progenitorzellen aufgebaut. Die Abteilung für Nephrologie führt jährlich mehr als 5000 Dialyseverfahren durch. In der Forschung werden neue Verfahren der Nierenersatztherapie entwickelt. Auf diesem Gebiet sind die molekularen Schäden bei der Peritonealdialyse sowie die Wirkung des akuten Nierenversagens auf andere Organe, wie Lunge und Gehirn, der Schwerpunkt der Untersuchungen. Alle diese Untersuchungen werden sowohl in der experimentellen Laborforschung, an Tiermodellen sowie in klinischen Studien an Patienten vorgenommen. Die Abteilung für Nephrologie verfügt für diese Arbeiten über mehr als zehn Forschungslabors. Es besteht eine intensive Zusammenarbeit mit der Phenos GmbH mit ihren Plattformen für Mausphysiologie und einem großen Tierstall für transgene Mäuse. In den

letzten Jahren sind außerdem ein Studienzentrum für klinische Studien sowie das weltweit größte Protokollbiopsieprogramm in der Nierentransplantation aufgebaut worden.

Projektgruppen

Arbeitsgruppe Dumler (Urokinase Rezeptor)

The research of the group focuses on molecular mechanisms of vascular diseases, such as atherosclerosis, restenosis, transplant rejections and nephropathies, and aims at novel therapeutic strategies. We try to understand what happens in the vessel wall at the site of vascular injury, how cells respond to injury, how different cell types (monocytes, endothelial cells, smooth muscle cells, fibroblasts) communicate with each other upon vessel repair and what are the underlying molecular mechanisms. Our special longstanding research interest is addressed the multifunctional urokinase (uPA)/urokinase receptor (uPAR) system, whose important functional role in vascular remodeling has been demonstrated by a large volume of biological, genetic, and clinical evidence. uPA is an unusual molecule of a dual function, which switches from the proteolytic enzyme to signal-inducing ligand depending on the environmental challenges. It's specific receptor uPAR, by becoming a part of functional units with other molecules, orchestrates signaling pathways underlying cell functions, such as cell adhesion, migration, proliferation and apoptosis. This property of the uPA/uPAR system enables its active participation in wound healing and vascular remodeling. Moreover, uPAR regulates remodeling-related inflammatory responses and serves for mobilization and homing of stem cells to the site of injury. We aim at the elucidation of molecular mechanisms underlying the multifunctional aspects of the uPA/uPAR system in these processes with a special interest for signal transduction and intercellular communications.

■ Projektleiter: Prof. Dr. rer.nat. Inna Dumler, Mitglieder: Dr. rer. Nat. Julia Kiyan, Dr. rer.nat. Natalia Tkachuk, Dr. rer.nat. Sergey Tkachuk, Iris Kilian, Birgit Habermeier, Frank Hausadel

Arbeitsgruppe Faulhaber-Walter (Renale Hämodynamik)

Diese Forschungsgruppe befindet sich zurzeit noch in der Gründungsphase. Wissenschaftlicher Schwerpunkt ist die Untersuchung des Einflusses der renalen Hämodynamik auf die Genese und Progression von Nierenerkrankungen. Beispielhaft kann dies anhand der diabetischen Nephropathie (NP) erläutert werden: In der Frühphase der diabetischen NP kommt es zu einer Hyperfiltration, deren wohl multifaktorielle Genese bisher nicht abschliessend aufgeklärt werden konnte. Es wurde anhand von Resultaten aus Micropuncture-Studien im Rattenmodelle angenommen, dass der renale tubuloglomeruläre Feedback (TGF), der über eine Adenosin A1 Rezeptor (A1AR) vermittelte Signaltransduktion in der Makula densa reguliert wird, eine wesentliche Rolle spielt. Es wird diskutiert, dass die glomeruläre Schädigung infolge des durch einen dysregulierten TGF erhöhten intraglomerulären Drucks bedingt wird. Jüngste Daten aus einem A1AR-Knock-out Mausmodell mit fehlendem TGF, die durch eine schwedische Gruppe und insbesondere durch unserer AG publiziert wurden, belegen aber eher eine protektive Wirkung des TGF in der Progression der diabetischen NP. Zukünftige Untersu-

chungen dieser AG sollen weitere Erkenntnisse für die kausale Genese der diabetischen Hyperfiltration erbringen. Hierzu sollen in verschiedenen diabetischen Mausmodellen der Einflüsse der Tonsierung der glomerulären afferenten und efferenten Arteriolen in vivo untersucht werden. Zu diesem Zwecke wird zurzeit durch unsere AG eine durch Dr. Faulhaber-Walter während eines PostDoc-Aufenthaltes an den National Institutes of Health, USA, entwickelten „minimized sampling“ in-vivo GFR-Messmethode in Hannover etabliert, die quasi im „high throughput“-Verfahren serielle Messungen der glomerulären Filtrationsrate in der lebenden und wachen Maus ermöglicht. Auf diesem Wege können experimentell longitudinale Daten erhoben werden, die funktionelle hämodynamische Zustände mit anderen Befunden, wie z.B. histologischen oder laborchemischen Daten über einen beliebigen Beobachtungszeitraum verknüpfen. Dieses Vorgehen ermöglicht eine Beurteilung des Einflusses der renalen Hämodynamik auf die Progression der diabetischen NP. Mittels unseres experimentellen Ansatzes können darüberhinaus auch andere Mausmodelle untersucht werden, für die renalen Hämodynamik pathophysiologisch relevant zu sein scheint, wie z.B. Modelle zur Untersuchung der Hypertonie. Dies wird in Kooperation mit anderen AGs geschehen.

■ Projektleiter: Dr. R. Faulhaber-Walter, Mitglieder: Robert Laudely

Arbeitsgruppe Güler (Ischämie-Reperfusion)

Der Ischämie Reperfusionsschaden (IR Schaden) führt über eine Minderperfusion der Niere zum akuten Nierenversagen und triggert außerdem die akute und chronische Nierentransplantat-Abstoßung. Wir untersuchen in präklinischen Modellen molekulare Mechanismen, die den IR Schaden vermitteln und entwickeln neue therapeutische Strategien zur Reduktion bzw. Vermeidung des IR Schadens. Die Versuchsergebnisse sind die Basis für die Planung klinischer Studien zur Behandlung des akuten Nierenversagens. Außerdem untersuchen wir mit Hilfe gut charakterisierter Mausmodelle den Einfluss einzelner Gene auf den Verlauf der akuten und chronischen Nierentransplantat-Abstoßung. Ein Fokus unserer Arbeit liegt derzeit auf der Analyse der Rolle einzelner Proteinkinase C Isoformen bei der Vermittlung transplantationsrelevanter molekularer Mechanismen wie z.B. Radikal-generierung, Apoptose, Adhäsion und Inflammation. Auch hier ist das langfristige Ziel therapeutische Strategien zur Verbesserung des Nierentransplantat-Überlebens zu entwickeln.

■ Projektleiter: Prof. Faikah Güler, Mitglieder: Dr. Rong Song (Post-Doc), Christian Clajus ,Herle Chlebusch

Arbeitsgruppe Gwinner (Chronische Transplantatdysfunktion)

Nierentransplantate haben derzeit eine durchschnittliche Funktionsdauer von etwa 12 Jahren. In den meisten Fällen ist die begrenzte Funktionsdauer durch einen kontinuierlichen Funktionsverlust bedingt. Morphologische Korrelate dieses Funktionsverlustes sind chronische Veränderungen an den Gefäßen und vernarbende Prozesse im Tubulointerstitium mit Atrophie und Verlust funktionierender Nephrone. Sowohl immunologische als auch nicht- immunologische Faktoren wurden als Ursachen dieser Veränderungen identifiziert, jedoch sind Wertigkeit und gegenseitige Abhängigkeit dieser Faktoren, die patho-physiologischen Grundlagen und Interventionsmöglichkeiten nur unzureichend charakterisiert. In der Arbeitsgruppe werden schwerpunktmäßig nicht-immunologische Faktoren der

chronischen Transplantatdysfunktion untersucht. Teilbereiche des Projektes sind die Kalzifizierung im Tubulointerstitium, die akute Tubulusschädigung und der Einfluss von Infektionen auf das Nierentransplantat in Relation zu den chronischen Veränderungen. Die Untersuchungen schließen Analysen von Nierenbiopsaten, Blut und Urin ein. Neben der Untersuchung von Einzelfaktoren an diesen Materialien mittels klassischer Technologien (Immunhistologie, PCR, ELISA) werden auch Strategien der Massenanalyse von Peptiden und RNA verfolgt. Die Analysen werden im engen Kontext zu klinischen Faktoren durchgeführt, die in der Protokollbiopsiedatenbank zur Verfügung stehen.

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. Wilfried Gwinner, Mitglieder: Dipl.-Dok. Irinia Scheffner, Dr. med. Sabine Niescken, Dr. med. Ute Erdbrügger, Dr. med. Anette Wagner, Dr. med. Verena Bröcker

Arbeitsgruppe Habicht (Transplantationsimmunologie)

Die Entwicklung potenter immunsuppressiver Therapien über die letzten 2 Jahrzehnte hat zu einer signifikant besseren 1-Jahresüberlebensrate von Nierentransplantaten geführt. Jedoch sind diese Therapiestrategien mit einer Vielzahl an Nebenwirkungen assoziiert und verhindern chronische Abstoßungsprozesse nicht. Daher ist die Entwicklung neuer Strategien, die den Grad der immunsuppressiven Last minimieren und gleichzeitig das Langzeitüberleben der Nierentransplantate verlängern, von großem Interesse. Ein möglicher Ansatz ist die Entwicklung Toleranz induzierender Strategien. Hierzu gehört die Manipulation co-stimulatorischer Moleküle. Neben der Bindung des T-Zell Rezeptors an ein adäquat präsentiertes Antigen (Signal 1) ist ein simultan gesendetes, antigenunspezifisches Signal 2 (co-stimulatorisches Signal) zur vollständigen Aktivierung der T-Zelle nötig. Während positive co-stimulatorische Signale zur T-Zell Aktivierung führen, inhibieren negative co-stimulatorische Signale die T-Zell Aktivierung und terminieren die Immunantwort. Das Zusammenspiel positiver und negativer Signale bestimmt letztlich das Ergebnis der T-Zell-abhängigen Immunantwort, also Transplantatstoßung oder Toleranz. Ferner scheinen die Liganden co-stimulatorische Signale, die auf parenchymalen Zellen expremiert sind, die Immunantwort im Zielorgan zu regulieren. Die Arbeitsgruppe von Frau Dr. Habicht beschäftigt sich mit der Bedeutung co-stimulatorischer Signale in murinen Transplantationsmodellen. Ferner wird deren Einfluß nach nicht-immunologischen Schädigungen wie z.B. durch renalen Ischämie-Reperfusion Schaden in murinen Modellen analysiert. Die tierexperimentellen Ergebnisse werden dann im Humansystem anhand sequentieller Protokollbiopsien von Nierentransplantierten des Hannoveraner Biopsieprogrammes verifiziert. Das Ziel der Arbeitsgruppe ist es, co-stimulatorische Signalwege als potentielles Zielmolekül für therapeutische Strategien zu evaluieren. Ferner eine Erweiterung des diagnostischen Instrumentariums zur Prognoseabschätzung und zum Monitoring der Immunantwort nach Nierentransplantationen zu erarbeiten.

■ Projektleiter: Dr. Antje Habicht, Mitglieder: Song Rong, Herle Chlebusch

Arbeitsgruppe Haller (Signal transduction of „Vascular Biology“)

Die Arbeitsgruppe Haller beschäftigt sich mit den molekularen und zellulären Mechanismen der Gefäßfunktion bei Nieren- und Hochdruckerkrankungen. Im Mittelpunkt des Interesses steht die Interaktion des Endothels mit den Bestandteilen der Gefäßwand (glatte Gefäßmuskelzellen, Perizyten, Matrixproteine) sowie den die Gefäßwand umgebenden Zellen. Dabei spielt insbesondere die Inter-

aktion des Endothels mit dem umgebenden Gewebe in der Mikrozirkulation eine wichtige Rolle. Die grundlegende Hypothese der Arbeitsgruppe ist, dass die Risikofaktoren des strömenden Blutes über ihren Kontakt mit dem Endothel zu einer Veränderung des perivaskulären Milieus führen und damit den Untergang von Gefäßen (Rarefizierung), interstitielle Fibrose und Organdysfunktion begünstigen. Bei diesen Fragestellungen konzentriert sich die Arbeit vor allem auf die intrazelluläre Signaltranskription. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit den intrazellulären Mechanismen, welche durch extrazelluläre Moleküle reguliert werden. Von den vielfältigen Signaltranskriptionssystemen wird insbesondere das Calcium/Proteinkinase C-System erforscht. Dieses System besteht aus einer Reihe von interessanten Isoformen (PKC-Isoformen). Es werden hierbei verschiedene Tiermodelle (Knockout-Mäuse, Zebrafische) eingesetzt. Daneben wird auch avanciertes Imaging (GFP-Fusionsproteine etc.) verwendet. Die wichtigen pathophysiologischen Gebiete der Arbeitsgruppe sind der Diabetes Mellitus und die Hypertonie. In den letzten Jahren sind grundlegende Erkenntnisse auf dem Gebiet der molekularen zellulären Mechanismen der diabetischen Nephropathie sowie des Gefäßwandumbaus bei Hypertonie erforscht worden. Von besonderer Bedeutung für die Arbeitsgruppe ist die Umsetzung der Befunde in die Klinik. Es werden deshalb Untersuchungen mit PKC-Inhibitoren bei den oben beschriebenen Krankheitsbildern durchgeführt.

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. Hermann Haller, Mitglieder: Dr. med. Jan Menne, Dr. med. Alexander Kranzhöfer, Dr. rer.nat. Joon Keun Park, Dr. rer. nat. Silvia Schön, Dr. med. Sascha David, Dr. med. Anna Bertram, Dr. rer. nat. Nelli Shushakova

Arbeitsgruppe Haubitz (Vaskulitis)

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Diagnose, Therapie und Pathogenese von Vaskulitiden und SLE.. Da die Vaskulitis gewissermaßen ein Model für eine am Endothel ablaufende Entzündungsreaktion mit Destruktion ist, interessieren wir uns darüber hinaus für Endothelzellschädigung im Allgemeinen und die Folgen (Arteriosklerosemodell). Hierbei spielen Zell-Zell-Kontakt, Cross-Talk zwischen den Zellen und Störung von Zellinteraktion eine wichtige Rolle. Eine geschädigte Endothelzelle kann ihrer Partnerzelle nicht mehr die richtigen Signale geben, woraus eine Fehlfunktion der Partnerzelle resultiert.

Ferner untersuchen wir die Beteiligung des Endothels an der Clearance von zirkulierenden apoptotischen und nekrotischen Zellen sowie Zellbestandteilen. Eine gesteigerte Apoptose bzw. eine gestörte Clearance spielen in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen eine wesentliche Rolle.

■ Projektleiter: Prof. Dr. M. Haubitz, Mitglieder: Herr Dr. T. Kirsch, Frau Dr. U. Erdbrügger, Frau Dr. S. Lovric, Frau Dr. L. Schiffer, Frau Kristin Wyss, Frau Michaela Beese, Doktoranden

Arbeitsgruppe Hiss / Seidler (Peritonealdialyse)

Im Rahmen der Peritonealdialyse kommt es langfristig zu Veränderungen des Bauchfells, aber auch zu anderen systemischen Effekten, die zum Teil auf den Einsatz von glucosehaltigen Dialysatlösungen zurückzuführen sind. Die neueren Glucose-Ersatzlösungen wie Extraneal und Nutrineal werden bereits in Verbindung mit konventionellen Dialysatlösungen eingesetzt, mit gutem Erfolg. Hierbei sind die Auswirkungen des Einsatzes von Glucoseersatzlösungen noch nicht ausreichend untersucht.

Es wird der Einsatz von konventionellen und Glucose-Ersatzlösungen auf die Dialyseeffektivität, auf systemische Verlaufsp Parameter sowie auf den Dialyseverlauf untersucht. Peritonealdialyse bewirkt über verschiedene Mechanismen Umbauprozesse an der Peritonealmembran wie Neoangiogenese und Fibrosierung. Hierbei spielt insbesondere der Einsatz von glucosehaltigen Dialysatlösungen eine entscheidende Rolle. Dies kann langfristig zu einem Ultrafiltrationsverlust führen und die Umstellung auf Hämodialyse erforderlich machen. An einem Peritonealdialyse-Modell sollen Einflußfaktoren auf Fibrosierungsprozesse untersucht und potentielle therapeutische Ansätze getestet werden, die einen Erhalt der Ultrafiltrationskapazität gewährleisten.

■ Projektleiter: Dr. med. Marcus Hiß, Mitglieder: Dr. med. Vega Seidler, Dr. med. Susan Hellweg, Cand. Med. Franziska Gerstein, TA Robert Laudeley

Arbeitsgruppe Leitges (Proteinkinase C)

Die AG beschäftigt sich mit der Rolle der Proteinkinase C in der Zellfunktion und bei der Pathogenese von Erkrankungen. Die PKC ist mit ihren verschiedenen Isoformen ein wichtiges Signaltransduktionsystem, deren Störungen bei einer Reihe von Erkrankungen beteiligt sind. Um diese Mechanismen genauer zu analysieren und daraus neue therapeutische Strategien zu entwickeln, hat die AG in den letzten Jahren verschieden gendefiziente Tiermodelle der PKC-Isoformen hergestellt. Insbesondere gewebe-spezifische und induzierbare Tiermodelle sind der Schwerpunkt der AG. Diese Tiermodelle werden verschiedenen Krankheitsmodellen ausgesetzt und entsprechend analysiert.

■ Projektleiter: PD Dr. rer. nat. Michael Leitges, Mitglieder: Uschi Braun, Sandra Kunz

Arbeitsgruppe M. Schiffer (Podozyten)

Schwerpunkt 1: Signaltransduktion in Podozyten. Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit Signaltransduktionskaskaden, die in der Anfangs- und Progressionsphase des Podozytenverlustes eine Rolle spielen. Wir untersuchen diverse Zytokine und deren Crosstalk im Zusammenhang mit Apoptoseinduktion, messen die zelluläre Antwort die zur Initiations- und Exekutionsphase von Apoptose in Podozyten führen und untersuchen die zellulären „Survivalantworten“ die diese Effekte neutralisieren. In diesem Zusammenhang untersuchen wir den Einfluss der Protein Kinase C in Podozyten sowie die Adaptermoleküle CD2AP, CIN85 und p14. Hierzu untersuchen wir verschiedene Mausmodelle mit kompletter oder podozytenspezifischer Defizienz.

Schwerpunkt 2: Fibrose. Wir beschäftigen uns mit dem Einfluss der Protein Kinase C in Fibrosemodellen und untersuchen in diesem Zusammenhang die Signalkaskade des Transforming Growth Factors beta (TGF- β). Hierbei interessieren uns insbesondere auch Cofaktoren der TGF- β Aktivierung wie z. B. Leptin und IGF1Rs. Als klassisches TGF- β -Aktivierungsmodell benutzen wir das Modell der unilateralen Ureterobstruktion (UUO).

Schwerpunkt 3: Urindiagnostik. Wir nutzen die klassische Urinanalytik in der Differentialdiagnostik renaler Erkrankungen und haben verschiedene Assays etabliert um über die gewöhnliche Sedimentdiagnostik hinaus neue Parameter glomerulärer und tubulärer Erkrankungen zu identifizieren. Dazu gehört die Quantifizierung Podocalyxin-positiver, lebender Zellen aus dem Patientenurin und die Bestimmung des tubulären Stressmarkers KIM-1 sowie diverser weiterer Marker.

Schwerpunkt 4: Neue Proteinurie-Screeningmodelle. Wir haben im Rahmen von Forschungsaufenthalten am MDIBL, Maine und in Kollaboration mit der Harvard Medical School ein neues in vivo Screeningmodell für Proteinurie im Zebrafisch entwickelt. Mit dessen Hilfe können wir durch Morpholino-Knockdown, bzw. mRNA-Überexpression innerhalb kurzer Zeit neue Gene identifizieren die für die funktionelle Integrität des Glomerulus relevant sind.

■ Projektleiter: Dr. Mario Schiffer, Mitglieder: Dr. rer. Nat. Imke Peters, Dipl.-Biol. Irini Tossidou, Dr. med. Eva Schönenberger, Jessica Wortmann, Kirstin Winkelmann, Cand. Med. Janina Müller – Deile

Arbeitsgruppe Schmitt

Die Nieren alter Patienten sind nicht nur signifikant anfälliger für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens, sondern regenerieren auch deutlich schlechter als die Nieren jüngerer Patienten. Über die pathophysiologischen Grundlagen dieser Veränderungen ist bisher sehr wenig bekannt. Wir interessieren uns für die molekularen Mechanismen, die den alters-bedingten Veränderungen zu Grunde liegen. Dabei zielt unsere primäre Fragestellung auf die gestörte epitheliale Reparaturfunktion, die sich in alten Mäusen nach akutem Tubulusschaden beobachten lässt. Diese äußert sich maßgeblich in einer fehlenden Proliferationsbereitschaft überlebender Epithelzellen und einer erhöhten Fibrose-Tendenz. Unser Ziel ist es neue Kandidatenmoleküle und Signalwege zu identifizieren, die für diese Dysregulation verantwortlich sind. Letztlich sollen unsere Untersuchungen eine Basis schaffen, auf der neue therapeutische Strategien entwickelt werden können, die eine Anpassung an die spezifischen Charakteristika der Altersniere ermöglichen.

■ Projektleiter: Dr. Roland Schmitt, Mitglieder: Marianne Kuhls

Arbeitsgruppe Wagner

Untersuchung der Wirkung von Glukokortikoiden auf periphere dendritische Zellen in der Riesenzellarteriitis. Die Riesenzellarteriitis ist eine granulomatöse Vaskulitis der mittleren und großen Arterien, deren Ätiologie bisher ungeklärt ist. Sie ist die am häufigsten auftretende Vaskulitis. Da die dendritische Zelle die krankheitsrelevante antigenpräsentierende Zelle in der Riesenzellarteriitis darstellt, ist es von größter Bedeutung, sie im Hinblick auf ihre Reaktion auf verschiedene Immunsuppressiva zu untersuchen. Dendritische Zellen sind in erhöhter Anzahl in der Wand der Temporalarterie von neu diagnostizierten und noch nicht therapierten Patienten mit Riesenzellarteriitis vorhanden. Die Glukokortikoidtherapie führt zu einer schnellen, zeitabhängigen Normalisierung der gewebständigen dendritischen Zellen. In Folgestudien soll die Wirkung von Glukokortikoiden auf dendritische Zellen im peripheren Blut von Patienten mit Riesenzellarteriitis untersucht werden. Zunächst sollen die peripheren dendritischen Zellen vor und nach Glukokortikoidtherapie auf genetische „Fingerprints“ untersucht werden. Im Rahmen einer Genanalyse soll ermittelt werden, ob es für die Riesenzellarteriitis krankheitsrelevante genetische Polymorphismen gibt, die zur Frühdiagnostik und prognostischen Therapiestratifizierung genutzt werden können. Zudem soll ermittelt werden, welche Signaltransduktionswege in vivo und in vitro durch Glukokortikoide reguliert werden und somit für die immunsuppressive Wirkung verantwortlich sind. Diese Daten sollen langfristig helfen, Therapien mit optimierter Wirkweise entwickeln zu können. Die Auswirkungen der TNFalpha Blockade auf C. pneumoniae-infizierte dendritische

Zellen in vitro und in vivo. Chlamydia pneumoniae (C. pneumoniae) ist ein Hauptverursacher der interstitiellen Pneumonie. Es wird diskutiert, dass dieses - zur Persistenz neigende - intrazelluläre Bakterium möglicherweise auch an der Pathogenese der Arteriosklerose und anderen Gefäßerkrankungen beteiligt ist. Unserer Arbeitsgruppe gelang es, C. pneumoniae in dendritischen Zellen in der Wand der Temporalarterie von Patienten mit Riesenzellarteriitis nachzuweisen. Mit C. pneumoniae infizierte dendritische Zellen produzieren ab dem zweiten Tag nach der Infektion deutliche Mengen TNF. Bei der Abwehr bakterieller Infektionen spielt TNF eine wesentliche Rolle. Patienten mit unterschiedlichen Autoimmunerkrankungen werden bereits mit TNF-blockierenden Substanzen therapiert. Unter der Therapie mit TNF-Blockern wurde das vermehrte Auftreten von verschiedenen bakteriellen Infektionen beobachtet. Aus eigenen in vitro Studien ist bereits bekannt, dass die Infektiosität von C. pneumoniae in dendritischen Zellen unter dem Einfluss von TNF-Blockern zunimmt und die Reifung der dendritischen Zellen beeinträchtigt ist. Ziel zukünftiger Arbeiten ist es, die Wirkung verschiedener TNF-blockierender Substanzen auf die Infektion mit C. pneumoniae in vivo zu untersuchen. Mit Hilfe eines bereits etablierten Mausmodells soll untersucht werden, ob die TNF-Blockade eine Auswirkung auf die Rekrutierung der am Entzündungsprozess beteiligten Zellen hat oder möglicherweise an einer Reaktivierung der Chlamydien beteiligt ist.

■ Projektleiter: PD Dr. A. Wagner Mitglieder: Frau Dr. rer. nat. Ulrike Wittkop, Florence Njau, Thorsten Pancratz, Rosenthal, Dorothea Sukopp, Petra Wübbolt-Lehmann

Originalpublikationen

Aull-Watschinger S, Konstantin H, Demetriou D, Schillinger M, **Habicht A**, Hörl WH, Watschinger B.

Pre-Transplant Predictors of Cerebrovascular Events After Kidney Transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2007 Nov 28.

Bernhardt WM, Wiesener MS, Weidemann A, **Schmitt R**, Weichert W, Lechler P, Campean V, Ong AC, Willam C, Gretz N, Eckardt KU. Involvement of hypoxia-inducible transcription factors in polycystic kidney disease. Am J Pathol. 2007 Mar;170(3):830-42.

Bi B, **Schmitt R**, Israilova M, Nishio H, Cantley LG. Stromal cells protect against acute tubular injury via an endocrine effect. J Am Soc Nephrol. 2007 Sep; 18(9):2486-96.

Burkhardt O, Joukhadar C, Traunmüller F, Hadem J, Welte T, **Kielstein JT**. Elimination of daptomycin in a patient with acute renal failure undergoing extended daily dialysis. J Antimicrob Chemother. 2007 Oct 26.

Castrop H, Oppermann M, Mizel D, Huang Y, **Faulhaber-Walter R**, Weiss Y, Weinstein LS, Chen M, Germain S, Lu H, Ragland D, Schimel DM, Schnermann J. Skeletal abnormalities and extra-skeletal ossification in mice with restricted Galpha deletion caused by a renin promoter-Cre transgene. Cell Tissue Res. 2007 Dec; 330(3):487-501.

Chen L, Kim SM, Oppermann M, **Faulhaber-Walter R**, Huang Y, Mizel D, Chen M, Lopez ML, Weinstein LS, Gomez RA, Briggs JP, Schner-

mann J. Regulation of renin in mice with Cre recombinase-mediated deletion of G protein Gs α in juxtaglomerular cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007 Jan; 292(1):F27-37.

Clajus C, Becker JU, Stichtenoth DO, **Wortmann J**, **Schwarz A**, **Kielstein JT**. Acute Kidney Injury Due to Deferoxamine in a Renal Transplant Patient. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Nov 26.

David S, **Kümpers P**, Shin H, **Haller H**, **Fliser D**. Everolimus-associated interstitial pneumonitis in a patient with a heart transplant. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Nov; 22(11):3363-4.

David S, Kirchhoff T, **Haller H**, **Meier M**. Heavy metal--rely on gut feelings: novel diagnostic approach to test drug compliance in patients with lanthanum intake. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jul; 22(7):2091-2.

David S, **Kümpers P**, **Seidler V**, Biertz F, **Haller H**, **Fliser D**. Diagnostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-ProBNP) for Left Ventricular Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease Stage 5 on Haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Dec 18.

DeGroot, K, Goldberg, C., **Bahlmann, F.**, **Woywodt, A.**, **Haller, H.**, **Fliser, D.** **Hau-bitz, M.** Vascular endothelial damage and repair in ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatism* 56:3847-53, 2007.

Ehrich JH, Pape L, **Schiffer M**. Corticosteroid-resistant nephrotic syndrome with focal and segmental glomerulosclerosis : an update of treatment options for children. *Paediatr Drugs*. 2008;10(1):9-22.

Epp N, Fürstenberger G, Müller K, de Juanes S, **Leitges M**, Hausser I, Thieme F, Liebisch G, Schmitz G, Krieg P. 12R-lipoxygenase deficiency disrupts epidermal barrier function. *J Cell Biol*. 2007 Apr 9; 177(1):173-82.

Fährmann M, Honisch S, Kaufhold MA, **Leitges M**, Beil W. Stringent time-dependent transregulation of calcium calmodulin kinase II (CaMKII) is implicated in anti-apoptotic control. *Biochim Biophys Acta*. 2007 Oct 22.

Farese RV, Sajan MP, Yang H, Li P, Mastorides S, Gower WR Jr, Nimal S, Choi CS, Kim S, Shulman GI, Kahn CR, **Braun U**, **Leitges M**. Muscle-specific knockout of PKC-lambda impairs glucose transport and induces metabolic and diabetic syndromes. *J Clin Invest*. 2007 Aug;117(8):2289-301. Erratum in: *J Clin Invest*. 2007 Oct; 117(10):3141.

Faulhaber-Walter R, Mizel D, Huang Y, Briggs J, Schnermann J (2006): The onset of diabetes and hyperfiltration is dissociated in the Akita model of diabetes mellitus. American Society of Nephrology Renal Week. (Abstract).

Faulhaber-Walter R, Mizel D, Huang Y, Briggs JP, Schnermann J (2006): GFR measurements in mice with single bolus FITC-inulin and minimized plasma volume sampling – comparison to 125Iothalamate Infusion Clearance. NIH Research Festival. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA. (Abstract).

Faulhaber-Walter R, Mizel D, Briggs JP, Schnermann JB (2006): GFR-measurements in conscious mice with single bolus FITC-inulin and minimized plasma volume sampling. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM). (Abstract).

- Faulhaber-Walter R**, Eisner C, Huang Y, Wang Y, Levine M, Schnermann J (2007): Creatinine excretion in mice: implications for the estimation of renal function in murine models of kidney disease. ASN Renal week. San Francisco, USA. (Free communication).
- Faulhaber-Walter R**, Chen L, Oppermann M, Kim SM, Huang Y, Hiramatsu N, Mizell D, Kajiyama H, Zerfas P, Briggs JP, Kopp JB, Schnermann JB (2007): Augmented hyperfiltration and glomerular injury in diabetic Akita mice lacking tubuloglomerular feedback. *J Am Soc Nephrol*. In press.
- Fischer R, Dechend R, Qadri F, Markovic M, Feldt S, Herse F, **Park JK**, Gapelyuk A, Schwarz I, Zacharzowsky UB, Plehm R, Safak E, Heuser A, Schirdewan A, Luft FC, Schunck WH, Muller DN.
- Dietary n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Direct Renin Inhibition Improve Electrical Remodeling in a Model of High Human Renin Hypertension. *Hypertension*. 2007 Dec 24.
- Fliser D**, Novak J, Thongboonkerd V, Argilés A, Jankowski V, Girolami MA, Jankowski J, Mischak H.
- Advances in urinary proteome analysis and biomarker discovery. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Apr;18(4):1057-71.
- Fliser D, Haller H**. Erythropoietin and treatment of non-anemic conditions-cardiovascular protection. *Semin Hematol*. 2007 Jul;44(3):212-7.
- Fuhrman B, Nitzan O, Karry R, Volkova N, **Dumler I**, Aviram M. Urokinase plasminogen activator (uPA) stimulates cholesterol biosynthesis in macrophages through activation of SREBP-1 in a PI3-kinase and MEK-dependent manner. *Atherosclerosis*. 2007 Dec; 195(2):e108-16.
- Garovic VD, Wagner SJ, Turner ST, Rosenthal DW, Watson WJ, Brost BC, Rose CH, Gavrilova L, Craigo P, Bailey KR, Achenbach J, **Schiffer M**, Grande JP. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Apr;196(4):320.1-7.
- Gruber T, Fresser F, Jenny M, Uberall F, **Leitges M**, Baier G. PKCtheta cooperates with atypical PKCzeta and PKCdelta in NF-kappaB transactivation of T lymphocytes. *Mol Immunol*. 2008 Jan; 45(1):117-26.
- Grundmann M, Woywodt A, Kirsch T**, Hollwitz B, Oehler K, **Erdbruegger U, Haller H, Haubitz M**. Circulating endothelial cells: A marker of vascular damage in patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Dec 7.
- Gueler F, Park JK, Rong S, Kirsch T, Lindschau C, Zheng W**, Elger M, **Fiebel A, Fliser D, Luft FC, Haller H**. Statins attenuate ischemia-reperfusion injury by inducing heme oxygenase-1 in infiltrating macrophages. *Am J Pathol*. 2007 Apr; 170(4):1192-9.
- Gwinner W, Erdbruegger U**, Mengel M, **Hafer C**, Kittner J, Witte T, Voelker B, **Haller H**. Scleroderma-like acute renal crisis in a patient with scleromyxedema. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(7):2063-7.
- Gwinner W**. Renal transplant rejection markers. *World J Urol* 2007; 25(5):445-55.
- Habicht A**, Dada S, Jurewicz M, Fife BT, Yagita H, Azuma M, Sayegh MH, Guleria I. A link between PDL1 and T regulatory cells in fetomaternal tolerance. *J Immunol*. 2007 Oct 15; 179(8):5211-9.
- Habicht A**, Kewalaramani R, Vu MD, Demirci G, Blazar BR, Sayegh MH, Li XC. Striking dichotomy

of PD-L1 and PD-L2 pathways in regulating alloreactive CD4(+) and CD8(+) T cells in vivo. *Am J Transplant.* 2007 Dec; 7(12):2683-92.

Habicht A, Najafian N, Yagita H, Sayegh MH, Clarkson MR. New insights in CD28-independent allograft rejection. *Am J Transplant.* 2007 Aug; 7(8):1917-26.

Habicht A, Sayegh MH. T cell costimulatory pathways in allograft rejection and tolerance: what's new? *Curr Opin Organ Transplant.* 2007;12:17-22.

Reichardt P, Dornbach B, **Rong S**, Beissert S, **Gueler F**, Loser K, Gunzer M. Naive B cells generate regulatory T cells in the presence of a mature immunologic synapse. *Blood.* 2007 Sep 1;110(5):1519-29.

Haller, H. Schwangerschaftshochdruck und Präeklampsie. *Der Nephrologe* 2007; 2(6):432-440.

Haubitz M. ANCA-associated vasculitis: diagnosis, clinical characteristics and treatment. *Vasa.* 2007 May; 36(2):81-9.

Haubitz M. Exploring new territory: the move towards individualised treatment. *Lupus.* 2007; 16(3):227-31.

Haubitz, M. Acute and long-term toxicity of cyclophosphamid. *Transplantationsmedizin* 19:26-31, 2007.

Helfrich I, Schmitz A, Zigrino P, Michels C, Haase I, le Bivic A, **Leitges M**, Niessen CM. Role of aPKC isoforms and their binding partners Par3 and Par6 in epidermal barrier formation. *J Invest Dermatol.* 2007 Apr; 127(4):782-91.

Henke N, Schmidt-Ullrich R, Dechend R, **Park JK**, Qadri F, Wellner M, Obst M, Gross V, Dietz

R, Luft FC, Scheidereit C, Muller DN. Vascular endothelial cell-specific NF-kappaB suppression attenuates hypertension-induced renal damage. *Circ Res.* 2007 Aug 3; 101(3):268-76.

Hentschel DM, Mengel M, **Boehme L**, **Liebsch F**, Albertin C, Bonventre JV, **Haller H**, **Schiffer M**. Rapid screening of glomerular slit diaphragm integrity in larval zebrafish. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007 Nov; 293(5):F1746-50.

Izawa A, Yamaura K, Albin MJ, Jurewicz M, Tanaka K, Clarkson MR, Ueno T, **Habicht A**, Freeman GJ, Yagita H, Abdi R, Pearson T, Greiner DL, Sayegh MH, Najafian N. A novel alloantigen-specific CD8+PD1+ regulatory T cell induced by ICOS-B7h blockade in vivo. *J Immunol.* 2007 Jul 15; 179(2):786-96.

Jakubcakova V, Oster H, Tamanini F, Cadenas C, **Leitges M**, van der Horst GT, Eichele G. Light entrainment of the mammalian circadian clock by a PRKCA-dependent posttranslational mechanism. *Neuron.* 2007 Jun 7;54(5):831-43.

Julian BA, Wittke S, Novak J, Good DM, Coon JJ, Kellmann M, Zürbig P, Schiffer E, **Haubitz M**, Moldoveanu Z, Calcatera SM, Wyatt RJ, Sýkora J, Sládková E, Hes O, Mischak H, McGuire BM. Electrophoretic methods for analysis of urinary polypeptides in IgA-associated renal diseases. *Electrophoresis.* 2007 Dec; 28(23):4469-83.

Julian BA, Wittke S, **Haubitz M**, Zürbig P, Schiffer E, McGuire BM, Wyatt RJ, Novak J. Urinary biomarkers of IgA nephropathy and other IgA-associated renal diseases. *World J Urol.* 2007 Oct; 25(5):467-76.

Kielstein JT, Sydow K, Thum T. Tilarginine in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *JAMA.* 2007 Sep 5;298(9):971; author reply 972-3.

- Kielstein JT**, Tsao PS. From Zanius to ADMA: ADMA - a new "adipocytokine" and its potential role in metabolic syndrome. *J Nephrol*. 2007 Sep-Oct; 20(5):515-7.
- Kielstein JT**, **Woywodt A**, Salpeter SR. Letter by Kielstein et al regarding article, „High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid“. *Circulation*. 2007 May 8;115(18):e450-1; author reply e451.
- Kielstein JT**, Zoccali C. A new perspective for the treatment of renal diseases? *J Am Soc Nephrol*. 2007 May; 18(5):1365-7.
- Kielstein JT**, **Fliser D**. The past, presence and future of ADMA in nephrology. *Nephrol Ther*. 2007 Apr; 3(2):47-54.
- Kielstein JT**, Cooke JP. Should we measure asymmetric dimethylarginine in patients with coronary artery disease? *Clin Chem*. 2007 Feb; 53(2):161-3.
- Kielstein JT**, **Fliser D**. Lowering asymmetric dimethylarginine--a new mechanism mediating the renoprotective effects of renin-angiotensin system inhibitors in proteinuric patients? *Blood Purif*. 2007; 25(4):324-6.
- Kim SM, Chen L, **Faulhaber-Walter R**, Oppermann M, Huang Y, Mizel D, Briggs JP, Schnermann J. Regulation of renin secretion and expression in mice deficient in beta1- and beta2-adrenergic receptors. *Hypertension*. 2007 Jul; 50(1):103-9.
- Kirsch T**, **Woywodt A**, **Beese M**, **Wyss K**, **Park JK**, **Erdbruegger U**, **Hertel B**, **Haller H**, **Haubitz M**. Engulfment of apoptotic cells by microvascular endothelial cells induces proinflammatory responses. *Blood*. 2007 Apr 1; 109(7):2854-62.
- Kiyon J**, **Kusch A**, **Tkachuk S**, **Krämer J**, **Haller H**, **Dietz R**, **Smith G**, **Dumler I**. Rosuvastatin regulates vascular smooth muscle cell phenotypic modulation in vascular remodeling: role for the urokinase receptor. *Atherosclerosis*. 2007 Dec; 195(2):254-61.
- Kümpers P**, **Gueler F**, **Rong S**, **Mengel M**, **Tossidou I**, **Peters I**, **Haller H**, **Schiffer M**. Leptin is a coactivator of TGF-beta in unilateral ureteral obstructive kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007 Oct; 293(4):F1355-62.
- Kunzendorf U, Krämer B, Arns W, Braun J, Grossmann J, Pietruck F, Schmidt-Gayk H, **Schwarz A**, Ziegler E, Sperschneider H, Wüthrich RP, Nonnast-Daniel B, Schindler R, Renders L. Bone Disease after Renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Dec 1.
- Leitges M**. Functional PKC in vivo analysis using deficient mouse models. *Biochem Soc Trans*. 2007 Nov; 35(Pt 5):1018-20.
- Ma JS, Monu N, Shen DT, Mecklenbräuker I, Radoja N, Haydar TF, **Leitges M**, Frey AB, Vukmanovic S, Radoja S. Protein kinase Cdelta regulates antigen receptor-induced lytic granule polarization in mouse CD8+ CTL. *J Immunol*. 2007 Jun 15; 178(12):7814-21.
- Marx C, **Gwinner W**, Krükeberg J, von Jan U, Engelke B, Matthies HK. Mobile learning applications for education in medicine and dentistry. *Advanced Technology for Learning* 2007; 4(2):92-98.
- Meier M**, **Menne J**, **Park JK**, **Haller H**. Nailing down PKC isoform specificity in diabetic nephropathy two's company, three's a crowd. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Sep; 22(9):2421-5.

Meier M, Beigel A, **Schiffer L**, Lotz J, **Hiss M**, Mengel M, **Haller H**, **Schwarz A**. Magnetic resonance imaging in a patient with chronic lithium nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jan; 22(1):278-9.

Meier M, **Menne J**, **Park JK**, **Holtz M**, **Gueler F**, **Kirsch T**, **Schiffer M**, Mengel M, **Lindschau C**, **Leitges M**, **Haller H**. Deletion of protein kinase C-epsilon signaling pathway induces glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis in vivo. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Apr; 18(4):1190-8.

Meier M, **Park JK**, Overheu D, **Kirsch T**, **Lindschau C**, **Gueler F**, **Leitges M**, **Menne J**, **Haller H**. Deletion of protein kinase C-beta isoform in vivo reduces renal hypertrophy but not albuminuria in the streptozotocin-induced diabetic mouse model. *Diabetes*. 2007 Feb;56(2):346-54.

Mengel M, **Gwinner W**, **Schwarz A**, Bajeski R, Franz I, Brocker V, Becker T, Neipp M, Klempnauer J, **Haller H**, Kreipe H. Infiltrates in protocol biopsies from renal allografts. *Am J Transplant* 2007;7(2):356-65.

Mengel M, Brocker V, **Schwarz A**, **Haller H**, **Gwinner W**. No evidence for relationship between infiltrates in renal protocol biopsies and outcome'. *Am J Transplant* 2007;7(11):2639-40.

Menne J, **Park JK**, **Shushakova N**, Mengel M, **Meier M**, **Fliser D**. The continuous erythropoietin receptor activator affects different pathways of diabetic renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jul; 18(7):2046-53.

Moulakakis C, Adam S, Seitzer U, Schromm AB, **Leitges M**, Stamme C. Surfactant protein A activation of atypical protein kinase C zeta in

IkappaB-alpha-dependent anti-inflammatory immune regulation. *J Immunol*. 2007 Oct 1; 179(7):4480-91.

Oppermann M, Mizel D, Kim SM, Chen L, **Faulhaber-Walter R**, Huang Y, Li C, Deng C, Briggs J, Schnermann J, Castrop H. Renal function in mice with targeted disruption of the A isoform of the Na-K-2Cl co-transporter. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Feb; 18(2):440-8.

Oppermann M, Friedman D, **Faulhaber-Walter R**, Mizel D, Castrop H, Enyoloji K, Robson S, Schnermann J (2007): Tubuloglomerular Feedback and Renin Secretion in NTPDase1/CD39-Deficient Mice. *Am J Physiol Renal Physiol* (submitted).

Park JK, Fischer R, Dechend R, Shagdarsuren E, Gapeljuk A, Wellner M, Meiners S, Gratzke P, Al-Saadi N, Feldt S, Fiebeler A, Madwed JB, Schirdewan A, Haller H, Luft FC, Muller DN. p38 mitogen-activated protein kinase inhibition ameliorates angiotensin II-induced target organ damage. *Hypertension*. 2007 Mar; 49(3):481-9.

Patecki M, von Schaewen M, **Tkachuk S**, Jerke U, Dietz R, **Dumler I**, Kusch A. Tyk2 mediates effects of urokinase on human vascular smooth muscle cell growth. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 Aug 3; 359(3):679-84.

Peirson SN, Oster H, Jones SL, **Leitges M**, Hankins MW, Foster RG. Microarray analysis and functional genomics identify novel components of melanopsin signaling. *Curr Biol*. 2007 Aug 21; 17(16):1363-72.

Peter C, **Kielstein JT**, Clarke-Katzenberg R, Adams MC, Pitsiouni M, Kambham N, Karimi MA, Kengatharan KM, Cooke JP. A novel bioluminescent tumor model of human renal cancer

cell lines: an in vitro and in vivo characterization. *J Urol*. 2007 Jun; 177(6):2342-6.

Pracht C, Minguet S, **Leitges M**, Reth M, Huber M. Association of protein kinase C-delta with the B cell antigen receptor complex. *Cell Signal*. 2007 Apr; 19(4):715-22.

Reichardt P, Dornbach B, Rong S, Beissert S, **Gueler F**, Loser K, Gunzer M. Naive B cells generate regulatory T cells in the presence of a mature immunologic synapse. *Blood*. 2007 Sep 1;110(5):1519-29.

Rihl M, **Wagner AD**, Achilles-Mehr Bakhsh K, Rosenthal H, Köhler L, Zeidler H. Detection of chlamydial DNA in the inflamed sacroiliac joint of a patient with multiple infections. In Press in the *Journal of Clinical Rheumatology*.

Sawicki P, Anlauf M, **Haller H**. IQWIG Preliminary Report: Diuretics are the best antihypertensives. How does it go on with the high blood pressure therapy? (interview) *MMW Fortschr Med*. 2007 Mar 8; 149(10):6-8. German.

Schmitz-Peiffer C, Laybutt DR, Burchfield JG, Gurisik E, Narasimhan S, Mitchell CJ, Pedersen DJ, **Braun U**, Cooney GJ, **Leitges M**, Biden TJ. Inhibition of PKCepsilon improves glucose-stimulated insulin secretion and reduces insulin clearance. *Cell Metab*. 2007 Oct; 6(4):320-8.

Schnitger K, Njau F, **Wittkop U**, Liese A, Kuipers JG, Thiel A, Morgan MA, Zeidler H, **Wagner AD**. Staining of Chlamydia trachomatis elementary bodies: a suitable method for identifying infected human monocytes by flow cytometry. *J Microbiol Methods*. 2007 Apr; 69(1):116-21.

Schwarz A, Vatandaslar S, **Merkel S**, **Haller H**. Renal cell carcinoma in transplant recipients with acquired cystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Jul; 2(4):750-6.

Schwarz A, Rustien G, **Merkel S**, **Radermacher J**, **Haller H**. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Feb; 22(2):584-91.

Schwegmann A, Guler R, Cutler AJ, Arendse B, Horsnell WG, Flemming A, Kottmann AH, Ryan G, Hide W, **Leitges M**, Seoighe C, Brombacher F. Protein kinase C delta is essential for optimal macrophage-mediated phagosomal containment of *Listeria monocytogenes*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Oct 9;104(41):16251-6.

Sorrentino SA, **Bahlmann FH**, Besler C, Müller M, Schulz S, Kirchhoff N, Doerries C, Horváth T, Limbourg A, Limbourg F, **Fliser D**, **Haller H**, Drexler H, Landmesser U. Oxidant stress impairs in vivo reendothelialization capacity of endothelial progenitor cells from patients with type 2 diabetes mellitus: restoration by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone. *Circulation*. 2007 Jul 10; 116(2):163-73.

Stavroulaki M, Kardassis D, Chatzaki E, Sakellaris G, **Lindschau C**, **Haller H**, Tosca A, Krasagakis K. Exposure of normal human melanocytes to a tumor promoting phorbol ester reverses growth suppression by transforming growth factor beta. *J Cell Physiol*. 2008 Feb; 214(2):363-70.

Stuht S, **Gwinner W**, Franz I, **Schwarz A**, Jonigk D, Kreipe H, Kerjaschki D, **Haller H**, Mengel M. Lymphatic neoangiogenesis in human renal allografts: results from sequential protocol biopsies. *Am J Transplant*. 2007 Feb;7(2):377-84.

Tanaka K, Albin MJ, Yuan X, Yamaura K, **Habicht A**, Murayama T, Grimm M, Waaga AM, Ueno T, Padera RF, Yagita H, Azuma M, Shin T, Blazar BR, Rothstein DM, Sayegh MH, Najafian

N. PDL1 is required for peripheral transplantation tolerance and protection from chronic allograft rejection. *J Immunol.* 2007 Oct 15; 179(8):5204-10.

Tossidou I, Kardinal C, **Peters I**, Kriz W, Shaw A, Dikic I, **Tkachuk S**, **Dumler I**, **Haller H**, **Schiffer M**. CD2AP/CIN85 balance determines receptor tyrosine kinase signaling response in podocytes. *J Biol Chem.* 2007 Mar 9;282(10):7457-64.

Wagner AD, Meyer GP, Rihl M, Rathmann A, **Wittkop U**, Zeidler H, **Haller H**, Lotz J. Acute coronary syndrome associated with Churg-Strauss syndrome. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(5):775-9.

Wittkop U, Peppmüller M, **Njau F**, Leibold W, Klos A, Krause-Opatz B, Hudson AP, Zeidler H, **Haller H**, **Wagner AD**. Transmission of *Chlamydia pneumoniae* from dendritic cells to macrophages does not require cell-to-cell contact in vitro. *J. Microbiol. Methods* (2008), doi:10.1016/j.mimet.2007.12.010.

Woywodt A, **Kirsch T**, **Haubitz M**. Circulating Endothelial Cells in Renal Disease: Markers And Mediators of Vascular Damage. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Oct 3.

Woywodt A, **Hellweg S**, **Schwarz A**, **Schaefer RM**, Mengel M. A wild zebra chase. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Oct; 22(10):3074-7.

Zhao T, Zhou X, Szabó N, **Leitges M**, Alvarez-Bolado G. Foxb1-driven Cre expression in somites and the neuroepithelium of diencephalon, brainstem, and spinal cord. *Genesis.* 2007 Dec; 45(12):781-7.

Habilitationen

PD Dr. J. T. Kielstein: Vom Urämietoxin zum kardiovaskulären Risikofaktor.

PD Dr. Woywodt, Alexander: Zirkulierende Endothelzellen als Marker vaskulärer Erkrankungen.

Klinik für Pneumologie

■ **Direktor: Prof. Dr. Tobias Welte**

Tel.: 0511 / 532-3531 • E-Mail: welte.tobias@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/2980.html

Forschungsprofil

Die Abteilung 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 und Sepsis
- Pharmakokinetik und –dynamik von Antibiotika und Zytostatika
- Kardiopulmonale Interaktion, vor allem pulmonale Hypertonie
- Pathiophysiologie obstruktiver Atemwegserkrankungen, schweres Asthma
- Neue antikörperbasierte Therapiekonzepte des Bronchialcarcinoms
- Lungentransplantation

Schwerpunkt der infektiologischen Forschung sind Pathomechanismen der akuten bronchopulmonalen Infektion und der Sepsis. Hierzu besteht in Zusammenarbeit mit dem Helmholz Zentrum für Infektiologie (HZI) ein Forschungsprojekt im Rahmen der BMBF Initiative „Innate Immunity“ mit dem Schwerpunkt proteomischer Analyse zur Identifizierung von Risikopatienten mit Sepsis und Pneumonie. In einem weiteren DFG geförderten Projekt wird in Zusammenarbeit mit Priv. Doz. Dr. Riedemann (Jena) wird zudem ein Forschungsprojekt werden.molekulare Mechanismen der Infektionsverarbeitung näher untersucht

Im Tiermodell der mykobakteriellen Infektion (in Zusammenarbeit mit dem Forschungszentrum Borstel) werden Mechanismen der Adaptation, Suszeptibilität und Persistenz bakterieller Erreger im Rahmen des SFB 587 untersucht.

In einer Reihe von Projekten werden - in Zusammenarbeit mit dem CDC in Atlanta -Resistenzmechanismen von Pneumokokken untersucht und Strategien der Resistenzreduktion durch den Einsatz neuer Impfstoffe gefördert.

O. Burkhardt arbeitet in enger Kooperation mit der klinischen Pharmakologie zur Pharmakokinetik und – dynamik neuer Antibiotika.

Pathomechanismen obstruktiver Atemwegserkrankungen stehen – in enger Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer Institut Hannover – im Mittelpunkt der molekularen Pneumonie. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf neuroimmunologischen Mechanismen.

M. Höper ist leitet den Forschungsbereich pulmonale Hypertonie eigenverantwortlich und ist federführend an einer Reihe großer Therapiestudien beteiligt. H. Golpon ist im Rahmen des EU Forsdchungsverbundes Pulmotension mit einem Projekt zur Bedeutung von Apoptose und Phagozytose für die Entstehung der pulmonalen Hypertonie beteiligt und arbeitet in Rebirth am Einsatz von

Progenitorzellen für den Endothelzellersatz.

N. Dickgreber ist in Zusammenarbeit mit der Abt. Hämatologie/Onkologie federführend an der Entwicklung neuer Chemotherapeutika für das Bronchialkarzinom beteiligt. Zunehmend ist die Abt. Pneumologie hier in die Arzneimittelentwicklung involviert und an Phase I und II Studien beteiligt.

Das Lungentransplantationprogramm (J. Gottlieb, in enger Zusammenarbeit mit der Klinik für Herz-/Thorax- und Gefäßchirurgie) beschäftigt sich mit Fragen der chronischen Transplantatabstoßung, im Rahmen der klinischen Forschergruppe Lungentransplantation wurde ein Surveillancebiopsieprogramm etabliert. Die Pneumologie ist wesentlich am Antrag für ein integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation beteiligt. Als Bridging-to-transplant Verfahren wird klinisch und experimentell am Konzept eines Lungenersatzverfahrens gearbeitet.

T. Welte ist federführender Antragsteller des vom BMBF genehmigten klinischen Studienzentrums Hannover (KS-MHH).

Er ist zudem Vostand des Kompetenznetzwerks ambulante Pneumonie (CAPNETZ), das im Dezember 2007 in eine Stiftung übergeführt wurde. Die Geschäftsführung von CAPNETZ-Stiftung wechselt am 01.02.2008 von Ulm nach Hannover.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Transregio Teilprojekt B4

Stofftransport und Stoffwechselprozesse an Endothelzellen im Scherfeld einer Blutströmung

Das Endothel liegt an der Schnittstelle zwischen zirkulierendem Blut und glatten Gefäßmuskelzellen und spielt eine Schlüsselrolle in der Erhaltung der vaskulären Homöostase. Eine besondere mechanische Beanspruchung erfährt das Endothel durch tangential angreifende Schubspannungen der Blutströmung. Als „Sensor der lokalen Hämodynamik“ registriert das Endothel hämodynamische Veränderungen und reagiert mit Veränderung ihres Stoffwechsels. Scherfelder modulieren und beeinflussen eine Vielzahl von Stoffwechsel- und Stofftransportvorgängen in Gefäßzellen. So sind sie maßgeblich an Gefäßumbauprozessen im Hochdruck- und Niederdruck-Gefäßsystem beteiligt. Während sich im Hochdruck-Gefäßsystem an Stellen mit hoher Schubspannung bzw. gestörten Flussbedingungen atherosklerotische Plaques ausbilden, kommt es im pulmonalen Niederdruck-Gefäßsystem primär zu einer Hypertrophie der glatten Gefäßmuskulatur und zur Proliferation von Zellen der Intima. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Mehrphasenprozesse/Zentrum für Biomedizintechnik der Universität Hannover wurde ein Kegel-Platten-System zur Applikation von Scherkräften konstruiert und gebaut. Hiermit lassen sich auf Zellen, die in einem Monolayer wachsen, unterschiedlich hohe Scherkräfte (von 1 bis 50 dyn/cm²) applizieren.

Im Rahmen des Transregio-Teilprojektes B4 werden in Zusammenarbeit mit unseren klinischen Kooperationspartnern (Prof. Dr. med. Peter Vogt, Klinik für Plastische-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie; Prof. Dr. med. Rüdiger Autschbach, Klinik für Thorax- und Herzchirurgie, Universitätsklinikum Aachen) Grundlagen zum Verständnis von Scherfeldern und der Zellfunktion durch Messung von

zellulärem Stofftransport und Stoffwechselprozessen erarbeitet. Hierbei untersuchen wir in humanen mikrovaskulären Endothelzellen der Lunge den Einfluss von Scherfeldern unterschiedlicher Stärke auf die Expression von Wachstums- und Angiogenesefaktoren (VEGF-, TGF- β -Signalwege). Präkapilläre Lungengefäße von Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) weisen pathognomonisch Intimaveränderungen auf. Diese bestehen u.a. aus proliferierenden, Apoptose-resistenten Endothelzellen. Derzeit untersuchen wir, ob Scherfelder einen Einfluss auf die Entstehung dieses Endothelzell-Phänotyps haben. Im Rahmen der Gefäßumbauprozesse kommt es zu einer Transdifferenzierung von Endothel zu Gefäßmuskelzellen. Inwieweit Scherfelder Transdifferenzierungs-Prozesse bei pulmonalen Endothelzellen beeinflusst, ist aktueller Gegenstand unserer Untersuchungen.

Die jüngsten Entwicklungen in der molekularen Medizin haben zu einer Fülle von neuen Wirkstoffen und Therapie-Konzepten geführt, die den Einsatz moderner Drug-Delivery-Technologien erfordern. Der Transport zum Wirkort und die kontrollierte Freisetzung helfen, die Wirkung des Wirkstoffs lokal zu begrenzen und Nebenwirkungen zu vermeiden. Als Carrier-Systeme werden zunehmend Nanopartikel eingesetzt. Das Gefäßendothel nimmt hierbei eine zentrale Position ein, da es eine Zellbarriere darstellt, die von den Wirkstoff-Carriern zuerst überwunden werden muss, um ins Zielgewebe zu gelangen. Eine wichtige Rolle für den vesikulären Transport von Partikeln durch Endozytose/Phagozytose spielen die Proteine Rho A, B und C, die zur Familie der Ras-Familie der kleinen GTPasen gehören. Scherfelder üben einen Einfluss auf die Konformation dieser Strukturproteine im Zytoskelett der Zelle aus und könnten dadurch indirekt den Stofftransport beeinflussen. Im Rahmen des Transregio-Projekts soll daher der Einfluss von Scherfeldern auf den vesikulären Stofftransport durch Endozytose/Phagozytose bei pulmonalen Endothelzellen und Zellen des mononukleären phagozytierenden Systems untersucht werden.

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. T. Welte, Dr. med. H. Golpon

Weitere Forschungsprojekte

EU-Framework Pulmotension; FP6-2004-LifeScihealth 5. Workpackage C1: In vitro models to study vascular cell proliferation in plexiform lesions

■ Projektleiter: Dr. H. Golpon; Förderung: European Union

Endothelzellen im Scherfeld

■ Projektleiter: Dr. H. Golpon; Förderung: DFG-Transregio 37, Teilprojekt B4

lysosomaler Zysteinproteasen (Kathepsine) als Komponenten in der Abwehr mykobakterieller Infektionen der Lunge

■ Projektleiter: Priv. Doz. Dr. U. Maus, Prof. Dr. T. Welte; Förderung: DFG SFB 587 Projekt A12

Physiologische und therapeutische Bedeutung des Peptid- und Pharmakatransporters PEPT2 in den Atemwegen

■ Projektleiter: Prof. Dr. D. Groneberg; Förderung: DFG GR2014/2-1

Funktionelle Bedeutung von lysosomalen Proteinasen bei der allergischen Atemwegs-entzündung

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: DFG GR 1441 TP5

Funktionelle Rolle von VIP/PACAP-Rezeptoren beim allergischen Asthma bronchiale

■ Projektleiter: Prof. Dr. D. Groneberg; Förderung: DFG SFB587-B13

Die Interaktion zwischen allergischer Entzündung und pulmonalem Surfactant-System beim Asthma bronchiale

■ Projektleiter: Prof. Dr. J. Hohlfeld; Förderung: DFG SFB 587 Projekt B8

Diagnose und Verlaufskontrolle von Lungenerkrankungen anhand exhalierter Aerosole

■ Projektleiter: Prof. Dr. J. Hohlfeld; Förderung: DFG Ho 2158

Funktionelle Charakterisierung von Cathepsin K und Cathepsin L in Lungenfibroblasten

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: DFG (We 2292/2-1 und 2-2)

The impact of MAPK inhibition on lung innate immunity and outcome in a new model of acute trauma/hemorrhage and subsequent pneumococcal pneumonia"

■ Projektleiter: PD Dr. Ulrich Maus; Förderung: DFG-Einzelförderung (MA 2583)

Compartment-specific gene- and protein-expression during early phases of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Welte; Kooperation B. Schlegelberger B, Molekularpathologie; Förderung: DFG (Klinische Forschergruppe 123)

Central project B: Service Unit for lung specimen

Aufbau einer Datenbank und Probenasservierung (BAL, Biopsien, Bürstenzytologien) nach Lungentransplantation und Entwicklung eines surveillance-Programms

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Welte; Förderung: DFG (Klinische Forschergruppe 123)

Prävalenz von Pneumokokken mit einzelnen Mutationen der Fluorochinolonresistenz gene (Erstschrittmutanten) und das Risiko der Entwicklung einer Vollresistenz unter Fluorochinolontherapie

■ Projektleiter: Dr. M.W. Pletz; Förderung: BMBF (Kompetenznetzwerk ambulant erworbene Pneumonie)

Pneumonia Research Network PROGRESS, Project C6: Local and systemic transcriptomic patterns of inflammation during progression from pneumonia to sepsis

■ Projektleiter: PD Dr. Ulrich Maus; Förderung: BMBF (Programm Innate Immunity)

Untersuchung zur Rolle der Phagozytose apoptotischer Zellen bei der ambulant erworbenen Pneumonie durch *S. pneumoniae*

■ Projektleiter: Dr. H. Golpon; Förderung: BMBF (Kompetenznetzwerk ambulant erworbene Pneumonie)

PENCAP - Prospektive, randomisierte, doppelblinde, multizentrische, kontrollierte Studie zum Nachweis der klinischen und bakteriologischen Nicht-Unterlegenheit einer 7-tägigen Behandlung mit einem Standardpenicillin in hoher Dosierung versus einer 7-tägigen Behandlung mit 400 mg Moxifloxacin pro Tag bei hospitalisierten Patienten mit leichter bis mittelschwerer ambulant erworbener Pneumokokken-Pneumonie

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Welte, Dr. O. Burkhardt; Förderung: BMBF (Kompetenznetzwerk ambulant erworbene Pneumonie)

Konstruktion rekombinanter Phagen zur empirischen Therapie von Infektionen durch multiresistente Bakterien

■ Projektleiter: Mathias Pletz; Förderung: Fraunhofer Gesellschaft, HRBS

Nicht invasive Beatmung bei Patienten mit schwerer COPD

■ Projektleiter: Dr. T. Köhnlein, Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Deutsche Lungenstiftung

Einfluß der Effluxpumpe auf die Mutationsrate der „Quinolone-resistance determining region“ bei Pneumokokken

■ Projektleiter: Mathias Pletz, Förderung: ARGUS Stiftung

Qualitätssicherung Mukoviszidose

■ Projektleiter: Dr. T. Köhnlein; Förderung: Mukoviszidose e.V.

Funktion mononukleärer Phagozyten in der Frühphase der mykobakteriellen Infektion der Lunge

■ Projektleiter: PD Dr. Ulrich Maus; Förderung: Niedersächsischer Verein zur Bekämpfung der Tuberkulose e. V.

Programm Pro Ambulanz Plus

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Welte, Dr. T. Köhnlein; Förderung: Mukoviszidose e.V.

Assoziation zwischen biologischer Fitness von Pneumokokken und klinischem Verlauf bei ambulant erworbener Pneumonie – Analyse der CAPNETZ Stammsammlung

■ Projektleiter: Mathias Pletz; Förderung: MD/PhD Programm

Biologische Fitness fluorchinolonresistenter Pneumokokken

■ Projektleiter: Mathias Pletz, Förderung: MD/PhD Programm

BOLD-Studie (Burden of Obstructive Lung Disease), II. Teil. Auftrag: WHO, eine Prävalenzanalyse der chronisch obstruktiven Bronchitis (COPD) im Rahmen der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)

■ Projektleiter Deutschland: Prof. Dr. T. Welte, Dr. H. Geldmacher; Förderung: Industrie

Hannover Pro II – Antibiotikaverordnungen bei Patienten mit Atemwegsinfektionen in hausärztlichen Praxen unter Berücksichtigung des Procalcitonins als zusätzlicher Parameter

■ Projektleiter: Dr. O. Burkhardt, Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Industrie

Monozentrische, prospektive, offene Studie zur Untersuchung der „steady state“-Pharmakokinetik von Tigecyclin im Plasma, im ELF und in Alveolarmakrophagen bei Intensivpatienten mit tiefer Atemwegsinfektion

■ Projektleiter: Dr. O. Burkhardt, Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Industrie

Monozentrische, prospektiv durchgeführte Studie zur Untersuchung der „steady state“-Pharmakokinetik von Caspofungin im Plasma, im ELF und in Alveolarmakrophagen bei beatmeten Intensivpatienten mit neu aufgetretenem Fieber und radiologisch nachgewiesener Lungeninfiltration unter Immunsuppression

■ Projektleiter: Dr. O. Burkhardt, Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Industrie

Unizentrische, prospektiv durchgeführte Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Voriconazol nach einmaliger und wiederholter intravenöser Gabe von 2x 4 mg/kg pro Tag bei niereninsuffizienten Patienten mit Geniusdialyse- oder CVVH-Therapie unter besonderer Berücksichtigung einer möglichen Kumulation des Lösungsvermittlers SBECD

■ Projektleiter: Dr. O. Burkhardt, Prof. Dr. T. Welte; Förderung: Industrie

Klinische Prüfungen zur Wirksamkeit verschiedener Arzneimittel bei Patienten mit Atemwegserkrankungen

■ Projektleiter: Prof. Dr. J. Hohlfeld; Förderung: Industrie

Effects of Salmeterol/Fluticasone Propionate on the survival of inflammatory cells and the phagocytosis of apoptotic cells

■ Projektleiter: Prof. Welte, Dr. Golpon; Förderung: Industrie

Gibt es einen synergistischen Effekt von inhalativen Steroiden und 2-Sympathikomimetika in der COPD-Therapie?

■ Projektleiter: Prof. Welte, Dr. Golpon; Förderung: Industrie

Colo/DPI. Colistin Inhalation versus Plazebo bei Patienten mit fortgeschrittener Mukoviszidose

■ Projektleiter: Dr. T. Köhnlein; Förderung: Industrie

COMPASS-II Studie: Phase-IV-Studie zur Evaluation der Sicherheit und Effektivität der Kombinationstherapie Sildenafil/Bosentan bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie. Plazebo-kontrollierte, multizentrische Studie

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. M. Hoepfer; Förderung: Industrie

Pfizer A1481243: Phase-IV-Studie zur Evaluation der Sicherheit und Effektivität der Kombinationstherapie Bosentan/Sildenafil bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie. Plazebo-kontrollierte, multizentrische Studie

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. M. Hoepfer; Förderung: Industrie

BAY 63 2521: Phase-II-Studie zur Evaluation der Sicherheit des sGC-Stimulators BAY 63-2521 bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie. Offene, multizentrische Studie

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. M. Hoepfer; Förderung: Industrie

Imatinib bei PAH: Phase-II-Studie zur Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit von Imatinib bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie. Plazebo-kontrollierte, multizentrische Studie

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. M. Hoepfer; Förderung: Industrie

Prograf® In the Treatment of recurrent-ongoing Acute Rejection and Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS) After Lung Transplantation

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. T. Welte, Dr. med. J. Gottlieb; Förderung: Industrie

Immunsuppressive Therapie mit Certican® (Everolimus) nach Lungentransplantation

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. T. Welte, Dr. med. J. Gottlieb; Studienleiter: Priv. Doz. Dr. med. M. Strüber, Abt. Thorax-Herz-Gefäßchirurgie; Förderung: Industrie

Telekommunikation über Mobiltelefone in der Nachsorge nach Lungentransplantation

■ Projektleiter: Dr. J. Gottlieb; Förderung: Industrie

Lung Allograft Rejection Gene Expression Observational Study (LARGO)

■ Projektleiter: Prof. Dr. A. Haverich A, Dr. J. Gottlieb; Förderung: Industrie

Vibration Response Imaging bei Lungentransplantationspatienten

■ Projektleiter: Dr. J. Gottlieb J, I. Bodmann; Förderung: Industrie

Extrakorporale Photopherese bei Patienten mit BOS nach Lungentransplantation

■ Projektleiter: Dr. T. Fühner, Dr. J. Gottlieb; Förderung: Industrie

Multicenter Studie zur Feststellung der Leistung des IBV Valve Systems bei der Behandlung des schweren Emphysem

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Welte T, Dr. J. Gottlieb; Förderung: Industrie

Studie D4200C00036, Eine randomisierte, doppelblinde, in parallelen Gruppen durchgeführte, multizentrische Phase III Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von ZD6474(Zactioma) in Kombination mit Pemetrexed (Alimta) versus Pemetrexed (Alimta) alleine bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden (Stadium IIIb-IV) NSCLC nach Versagen einer Erstlinien Therapie

■ Projektleiter: N. Dickgreber; Förderung: Industrie

APRONTA – Studie: Antibiotic-prophylaxis for chemotherapy in NSCLC With Tavanic – Antibiotika-Prophylaxe mit Levofloxacin versus Placebo bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchial Karzinom unter Docetaxel-Carboplatin Therapie- eine randomisierte, doppelverblindete, placebokontrollierte Phase III Studie

■ Projektleiter: N. Dickgreber; Förderung: Industrie

A Randomized Phase 2 Study of Pemetrexed in Combination with Cisplatin or Carboplatin as Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Stage Ib or II Non-Small Cell Lung Cancer

■ Projektleiter: N. Dickgreber; Förderung: Industrie

A Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Maintenance Pemetrexed plus Best Supportive Care versus Best Supportive Care Immediately Following Induction Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

■ Projektleiter: N. Dickgreber; Förderung: Industrie

Oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy followed by either consolidation therapy with oral vinorelbine and cisplatin plus best supportive care or best supportive care alone in stage III non small cell lung cancer (NSCLC): A Randomized Phase III Study

■ Projektleiter: N. Dickgreber; Förderung: Industrie

A Phase 1 Study of ALIMTA (Pemetrexed) in Combination with Cisplatin in Patients with Locally Advanced or Metastatic Pleural Mesothelioma or Non- Small Cell Lung Cancer

■ Projektleiter: N. Dickgreber; Förderung: Industrie

Erlotinib Induction followed by Standard Gemcitabine/ Cisplatin Induction-Chemotherapy followed by Erlotinib Consolidation Therapy in Patients With NSCLC IIIA (N2)/ IIIB (N3) monitored by Microarray-Analyses

■ Projektleiter: N. Dickgreber; Förderung: Industrie

TIE, Offene, randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Erlotinib vs Carboplatin/ Vinorelbin bei Patienten mit unvorbehandeltem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium in höherem Lebensalter (> 70 Jahre)

■ Projektleiter: N. Dickgreber; Förderung: Industrie

Studie D4200C00057, A Phase III, International, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter Study to Assess the Efficacy of ZACTIMA Versus Erlotinib (Tarceva) in Patients With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIB – IV) Non-Small-Cell lung Cancer (NSCLC) after Failure of at least One Prior Chemotherapy Studie

■ Projektleiter: N. Dickgreber; Förderung: Industrie

D4200C00044, A Phase III, International, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMA) Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIB – IV) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Prior Therapy

■ Projektleiter: N. Dickgreber; Förderung: Industrie

Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von recMAGE-A3 + AS15 antigenspezifischem, antitumorigenem Immuntherapeutikum als adjuvante Therapie bei Patienten mit MAGE-A3-positivem NSCLC with an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR TKI)

■ Projektleiter: N. Dickgreber; Förderung: Industrie

Sail, Open-label Study of Bevacizumab (AVASTIN) in combination with Platinum containing Chemotherapy as first line treatment of patients with advanced or recurrent NSCLC

■ Projektleiter: N. Dickgreber; Förderung: Industrie

Affinity of Cubicin in pneumococcal pneumonia

■ Projektleiter: PD Dr. Ulrich Maus, Prof. Dr. Tobias Welte; Förderung: Industrie

Originalpublikationen

Athanassiadi K, Reiffen HP, **Dickgreber N**, Laenger F, **Eschenbruch CM**, Wilhelmi M, Haverich A. A different surgical approach for an intrathoracic expanding hematoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Mar;133(3):832-4.

Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, Pearl R, Silverman H, Stanchina M, Vieillard-Baron A, **Welte T**. Weaning from mechanical ventilation. Eur Respir J. 2007 May;29(5):1033-1056.

Brocker V, Lehmann U, Langer F, Fellous TG, Mengel M, Brittan M, Bredt M, Milde S, **Welte T**, Eder M, Haverich A, Alison MR, Kreipe H. Fibroblasts of recipient origin contribute to broncholitis obliterans in human lung transplants. Verh Dtsch Ges Pathol. 2006;90:277-85.

Buhling F, Lieder N, Kuhlmann UC, Waldburg N, **Welte T**. Tiotropium suppresses acetylcholine-induced release of chemotactic mediators in vitro. Respir Med. 2007 Nov;101(11):2386-94.

Burkhardt O, Lode H, **Welte T**, Merker HJ. Ultrastructural types of alveolar macrophages in bronchoalveolar lavages from patients with pulmonary sarcoidosis. Micron. 2007;38(6):572-9.

Burkhardt O, Kumar V, Katterwe D, Majcher-Peszynska J, Drewelow B, Derendorf H, **Welte**

T. Ertapenem in critically ill patients with early-onset ventilator-associated pneumonia: pharmacokinetics with special consideration of free-drug concentration. J Antimicrob Chemother. 2007 Feb; 59(2):277-84.

Burkhardt O, **Kohnlein T**, Wrenger E, Lux A, Neumann KH, **Welte T**. Predicting outcome and survival in patients with Wegener's granulomatosis treated on the intensive care unit. Scand J Rheumatol. 2007 Mar-Apr;36(2):119-24.

Duesberg CB, **Welte T**, **Pletz MW**. The Lys137Asn Mutation as Surrogate Marker for Developing Fluoroquinolone Resistance in Streptococcus pneumoniae? J Chemother. 2007 Dec;19(6):750-2.

Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, **Welte T**, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. Intensive Care Med. 2007 Apr;33(4):606-18.

Engelmann I, **Gottlieb J**, Meier A, Sohr D, Ruhparwar A, Henke-Gendo C, Gastmeier P, **Welte**

T, Schulz TF, Mattner F. Clinical relevance of and risk factors for HSV related tracheobronchitis or pneumonia: results of an outbreak investigation. *Crit Care*. 2007 Nov 8;11(6):R119.

Fehrenbach H, Fehrenbach A, Dietzel E, Tschernig T, Krug N, Grau V, **Hohlfeld JM**. Effects of keratinocyte growth factor on intra-alveolar surfactant fixed in situ: Quantitative ultrastructural and immunoelectron microscopic analysis. *Anat Rec (Hoboken)*. 2007 Aug;290(8):974-80.

Feleszko W, Jaworska J, Rha RD, Steinhausen S, Avagyán A, Jaudszus A, Ahrens B, **Groneberg DA**, Wahn U, Hamelmann E. Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2007 Apr;37(4):498-505.

Fischer S, **Hoeper MM**, Tomaszec S, Simon A, **Gottlieb J**, **Welte T**, Haverich A, Strueber M. Bridge to lung transplantation with the extracorporeal membrane ventilator Novalung in the veno-venous mode: the Hannover experience. *ASAIO* 2007; 53: 168-70.

Groneberg DA, Fischer TC, Peckenschneider N, Noga O, Dinh QT, **Welte T**, Welker P. Cell type-specific regulation of brain-derived neurotrophic factor in states of allergic inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2007 Sep;37(9):1386-91.

Hoeper MM, **Pletz MW**, **Golpon H**, **Welte T**. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007 May;29(5):944-50.

Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, **Spiekerkoetter E**, **Pletz MW**, **Welte T**, Halank M. Experience with inhaled iloprost and

bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30(6):1096-102.

Hoeper MM, **Welte T**. Systemic inflammation, COPD, and pulmonary hypertension. *Chest* 2007; 131: 634-5.

Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, **Hoeper MM**. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2007; 30: 338-44.

Kabitz HJ, Schwoerer A, Bremer HC, Sonntag F, Waltersbacher S, Walker D, Schaefer V, Ehlken N, Staehler G, Halank M, Klose H, Ghofrani HA, **Hoeper MM**, Gruenig E, Windisch W. Impairment of respiratory muscle function in pulmonary hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2007; 114: 165-71.

Kohlhammer Y, Raspe H, Marre R, Suttorp N, **Welte T**, Schafer T; CAPNETZ study group. Antibiotic treatment of community acquired pneumonia varies widely across Germany. *J Infect*. 2007 May;54(5):446-53.

Köhnlein T, **Welte T**. Does beta-blocker treatment influence central sleep apnoea? *Respir Med*. 2007 Apr;101(4):850-3.

Krüger S, Papassotiropoulos J, Marre R, Richter K, Schumann C, von Baum H, Morgenthaler NG, Suttorp N, **Welte T**; CAPNETZ Study Group. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia : Results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med*. 2007 Dec;33(12):2069-78.

Kugler C, Fischer S, **Gottlieb J**, Tegtbur U, **Welte T**, Goerler H, Simon A, Haverich A, Strueber M. Symptom experience after lung transplan-

tation: impact on quality of life and adherence. *Clin Transplant*. 2007 Sep;21(5):590-6.

Kunsebeck HW, Kugler C, Fischer S, Simon AR, Gottlieb J, Welte T, Haverich A, Strueber M. Quality of life and bronchiolitis obliterans syndrome in patients after lung transplantation. *Prog Transplant*. 2007 Jun;17(2):136-41.

Lanzke N, Kleinwächter R, Kerschischnik S, Sargsyan L, **Groneberg DA**, Kamradt T, Liesenfeld O, Krenn V, Sander M, Spies C. Differential effects of ethanol on IFN-gamma- and TNF-alpha-producing splenic T lymphocytes in a murine model of gram-negative pneumonia. *Addict Biol*. 2007 Mar;12(1):59-68.

Mattner F, Fischer S, Weissbrodt H, Chaberny IF, Sohr D, Gottlieb J, Welte T, Henke-Gendo C, Gastmeier P, Strueber M. Post-operative nosocomial infections after lung and heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007 Mar;26(3):241-9.

Maus UA, Backi M, **Winter C**, **Srivastava M**, Schwarz MK, Ruckle T, Paton JC, Briles D, Mack M, **Welte T**, **Maus R**, Bohle RM, Seeger W, Rommel C, Hirsch E, Lohmeyer J, Preissner KT. Importance of Phosphoinositide 3-Kinase [gamma] in the Host Defense Against Pneumococcal Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 May 1;175(9):958-66.

Pauls S, Kruger S, Richter K, Muehe R, Marre R, **Welte T**, Billich C, Gonschior S, Schumann C, Boll D, Aschoff AJ, Suttrop N. Interobserver agreement in the assessment of pulmonary infiltrates on chest radiography in community-acquired pneumonia. *Rofo*. 2007 Nov;179(11):1152-8.

Reisenauer A, Eickelberg O, Wille A, Heimburg A, Reinhold A, Sloane BF, **Welte T**, **Bühling F**. Increased carcinogenic potential of myeloid

tumor cells induced by aberrant TGF-beta1-signaling and upregulation of cathepsin B. *Biol Chem*. 2007 Jun;388(6):639-50.

Schilling T, Kozian A, Kretzschmar M, Huth C, **Welte T**, **Bühling F**, Hedenstierna G, Hachenberg T. Effects of propofol and desflurane anaesthesia on the alveolar inflammatory response to one-lung ventilation. *Br J Anaesth*. 2007 Sep;99(3):368-75.

Schmidt S, Schuck EL, Kumar V, **Burkhardt O**, Derendorf H. Integration of PK/PD modeling and simulation in development of new anti-infective agents – MIC vs time-kill curves. *Expert Opin Drug Discov*. 2007; 2: 849-60.

Schnoor M, Klante T, Beckmann M, Robra BP, **Welte T**, Raspe H, Schafer T; The CAPNETZ Study Group. Risk factors for community-acquired pneumonia in German adults: the impact of children in the household. *Epidemiol Infect*. 2007 Feb 12;1-9.

Springer J, **Groneberg DA**, Dinh QT, Quarcoo D, Hamelmann E, Braun-Dullaeus RC, Geppetti P, Anker SD, Fischer A. Neurokinin-1 receptor activation induces reactive oxygen species and epithelial damage in allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2007 Dec;37(12):1788-97.

Srivastava M, **Meinders A**, **Steinwede K**, **Maus R**, **Lucke N**, **Bühling F**, Ehlers S, **Welte T**, **Maus UA**. Mediator responses of alveolar macrophages and kinetics of mononuclear phagocyte subset recruitment during acute primary and secondary mycobacterial infections in the lungs of mice. *Cell Microbiol*. 2007 Mar;9(3):738-52.

Strüber M, Fischer S, **Niedermeyer J**, Warnecke G, Gohrbandt B, Görler A, Simon AR, Ha-

verich A, **Hohlfeld JM**. Effects of exogenous surfactant instillation in clinical lung transplantation: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Jun;133(6):1620-5.

Thewes S, Reed HK, Grosse-Siestrup C, **Gro-neberg DA**, Meissler M, Schaller M, Hube B. Haemoperfused liver as an ex vivo model for organ invasion of *Candida albicans*. *J Med Microbiol*. 2007 Feb;56(Pt 2):266-70.

Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T, **Ho-per MM**. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007; 153:127-32.

Unger V, Grosse-Siestrup C, Fehrenberg C, Fischer A, Meissler M, **Gro-neberg DA**. Reference values and physiological characterization of a specific isolated pig kidney perfusion model. *J Occup Med Toxicol*. 2007 Jan 29;2:1.

von Wulffen W, Steinmueller M, Herold S, Marsh LM, Bulau P, Seeger W, **Welte T**, Lohmeyer J, **Maus UA**. Lung Dendritic Cells Elicited by Flt3-Ligand Amplify the Inflammatory Response to Lipopolysaccharide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Nov 1;176(9):892-901.

Hadem J, **Westerkamp V**, Trautwein C, Winkler M, Manns MP, Hafer C. Hepatic gas gangrene following liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007 Mar;13(3):468-9.

Winter C, Taut K, Langer F, Mack M, Briles DE, Paton JC, **Maus R, Srivastava M, Welte T, Maus UA**. FMS-Like Tyrosine Kinase 3 Ligand Aggravates the Lung Inflammatory Response to *Streptococcus pneumoniae* Infection in Mice: Role of Dendritic Cells. *J Immunol*. 2007 Sep 1;179(5):3099-108.

Winter C, Taut K, Srivastava M, Langer F, Mack M, Briles DE, Paton JC, Maus R, **Welte T**, Gunn MD, **Maus UA**. Lung-Specific Overexpression of CC Chemokine Ligand (CCL) 2 Enhances the Host Defense to *Streptococcus pneumoniae* Infection in Mice: Role of the CCL2-CCR2 Axis. *J Immunol*. 2007 May 1;178(9):5828-38.

Übersichtsarbeiten

Burkhardt O, Pletz MW, Mertgen CP, **Welte T**. Linezolid - The First Oxazolidinone in the Treatment of Nosocomial MRSA Pneumonia. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, 2007; 2(2): 123-130.

Burkhardt O, Derendorf H, **Welte T**. Erta-penem: the new carbapenem 5 years after first FDA licensing for clinical practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Feb;8(2):237-56.

Fuehner T, Stoll M, Bange FC, **Welte T, Pletz MW**. Klinik der Lungentuberkulose. *Der Pneumologe*. 2007;4(3): 151-162.

Gottlieb J. Lung transplantation. *Pneumologie*. 2007 Sep;61(9):596-602.

Gottlieb J, Strassburg C: Infektiologische Probleme nach Organtransplantation Krankenhaushygiene 2007, 2, 129-144.

Gottlieb, J. Bronchoskopie auf der Intensivstation, *IntensivUp2date* 2007 (May), 3, 105.

Hoeper MM. Sitaxentan in pulmonary arterial hypertension. *Drugs* 2007; 67: 771-2.

Hoeper MM. Observational trials in pulmonary hypertension: low scientific evidence but high clinical value: *Eur Resp J* 2007; 29: 432-4.

Olschewski H, **Hoeper MM**, Borst MM, Ewert R, Gruenig E, Kleber FX, Kopp B, Opitz

C, Reichenberger F, Schmeisser A, Schranz D, Schulze-Neick I, Wilkens H, Winkler J, Worth H. Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 301-30.

Pletz MW, Dickgreber N, Hagen L, Golpon H, Zabel P, Bauer TT, Welte T, Groneberg DA. Immunisation strategies for the management of severe acute respiratory syndrome (SARS) *Pneumologie*. 2007;61(10):663-7.

Schäcke G, Scutaru C, **Groneberg DA.** Effect of aircraft-cabin altitude on passenger discomfort. *N Engl J Med*. 2007 Oct 4;357(14):1445-6.

Vogelmeier C, Buhl R, Criege CP, Gillissen A, Kardos P, Kohler D, Magnussen H, Morr H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Petro W, Rabe K, Schultz K, Sitter H, Teschler H, **Welte T**, Wettengel R, Worth H. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie*. 2007 May;61(5):e1-40.

Vogelmeier C, Buhl R, Criege CP, Gillissen A, Kardos P, Kohler D, Magnussen H, Morr H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Petro W, Rabe K, Schultz K, Sitter H, Teschler H, **Welte T**, Wettengel R, Worth H. Guidelines for the Diagnosis and Therapy of COPD Issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie*. 2007 Aug;61(8):517.

Welte T. Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie *Internist (Berl)*. 2007; 48(5):476-488.

Buchbeiträge, Monographien

Ellis S, Köhnlein T, Fischer F, Erbguth F, Bein T, Hintzenstern U., Safkow M, Welte T. In:

Hintzenstern U. (editor) *Praxisbuch Beatmung*; München, Jena: Elsevier 2007: 208-257.

Fuehner T, Pletz MW, Gottlieb J, Welte T. Exazerbation bei schweren strukturellen Lungenerkrankungen: Zystische Fibrose, Bronchiektasie. In: Lorenz J, (editor). *Atemwegsinfektionen in Klinik und Praxis*. 2. Auflage, Bremen: UNI-MED; 2007:52-9.

Groneberg DA, Welte T. Tabakrauch und Umweltschadstoffe. In: Riedl-Seifert R (editor) *Lungenkarrieren in Wort und Bild*; München, Agileum Verlag 2007: 156-158.

Köhnlein T, Bein T. Hintzenstern U., Obermayer A, Crahe R, Laier-Goeneveld G, Safkow M. *Beatmungspraxis*. In: Hintzenstern U. (editor) *Praxisbuch Beatmung*; München, Jena: Elsevier 2007: 100-202.

Pletz MW, Welte T, McGee L. Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. In: Suttorp N, **Welte T**, Marre R (editors). *Community-Acquired Pneumonia*; Basel: Birkhäuser; 2007: 57-72.

Welte T. Diagnostik and treatment of community acquired pneumonia. In: Suttorp N, **Welte T**, Marre R (editors). *Community-Acquired Pneumonia*; Basel: Birkhäuser; 2007: 1-14.

Welte T. Diagnostik und Früherkennung von COPD. In: Linger H, Schultz K, Schwartz FW (editors). *Volkskrankheit Asthma/COPD*; Heidelberg: Springer 2007: 185-198.

Welte T. Brochiektasen. In: Schölmerich J (editor). *Medizinische Therapie*; Heidelberg: Springer 2007: 1105-1110.

Welte T., Köhnlein T. Akute Lungenembolie. Lungnödem In: von Hintzenstern U. (editor) *Notarztleitfaden*; München, Jena: Elsevier 2007:260-4.

Welte T, Bein T, Hintzenstern U., Obermayer A. Ventilationsformen. In: Hintzenstern U. (editor) Praxisbuch Beatmung; München, Jena: Elsevier 2007: 58-86.

Promotionen

Henrike Schoolmann (Dr. med.): Veränderungen von Entzündungsmediatoren im Atemkondensat bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis in Abhängigkeit einer Asthma-bronchiale-Komorbidität nach definierter Allergenprovokation.

Kathrin Wiese (Dr. med.): Interaktion zwischen eosinophilen Granulozyten und pulmonalem Surfactant-System bei der allergischen Entzündung des Asthma bronchiale.

Franziska Ripken (Dr. med.): Kombinationstherapie mit Bosentan und Iloprost bei idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie.

Stipendien

Mathias Pletz (Dr.med.): Hannover: MSD Stipendium für Infektiologie/Mykologie; Chicago: International Mentoring Program über das American College of Chest Physicians.

Kathrin Steinwede (Ph.D.): Stipendium der Hannover Biomedical Research School (HBRS).

Ines Hahn (Ph.D.): Stipendium des Zentrums für Infektionsbiologie (ZIB).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

T. Welte (Prof. Dr.): Ab 2008 Mitglied des Fachkollegs der DFG.

Klinik für Kinderheilkunde, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

■ **Direktor: Professor Dr. Karl H. Welte**

Tel. 0511 / 532-6710/6711 • E-Mail: welte.karl.h@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/245.html

Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Abteilung wurde in den letzten 10 Jahren maßgeblich durch die klinische Forschung und Grundlagenforschung auf dem Gebiet der akuten Leukämie und der angeborenen Erkrankungen der Blutbildung bestimmt.

Die Abteilung ist mit ihren Projekten, insbesondere Projekte zur Erforschung der Erkrankung der Blutbildung, einbettet in einen Sonderforschungsbereich (SFB 566, Zytokin-Rezeptoren und Zytokin-abhängige Signalwege, Signalwege als therapeutische Zielstrukturen), dessen Sprecher Prof. Welte ist. Weiter werden von der Abteilung (Prof. Klein) die DFG-Forscherguppe „Stammzelltransplantation und Immunmodulation – molekulare Therapieansätze in der Pädiatrie“ und das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) finanzierte Netzwerk von der Abteilung maßgeblich geleitet.

Bei diesen beiden kongenitalen Störungen der Blutbildung werden die Pathomechanismen der Erkrankungen bzw. der Entwicklung von sekundären Leukämien und aplastischen Anämien untersucht. Ein in Hannover geleitetes Netzwerk, gefördert durch die EU und das BMBF, erfasst diese Patienten europaweit bzw. weltweit.

Entwicklung einer Gentherapie für das Wiskott-Aldrich-Syndrom als Basis für eine zukünftige klinische Therapiestudie zur Behandlung von Patienten mit dieser Krankheit

Hämatopoetische Stammzellbiologie mit Schwerpunkt auf der Identifizierung von Faktoren, die an Reifungsprozessen und Migration von Zellen beteiligt sind

Modulation des Immunsystems durch genetisch modifizierte dendritische Zellen

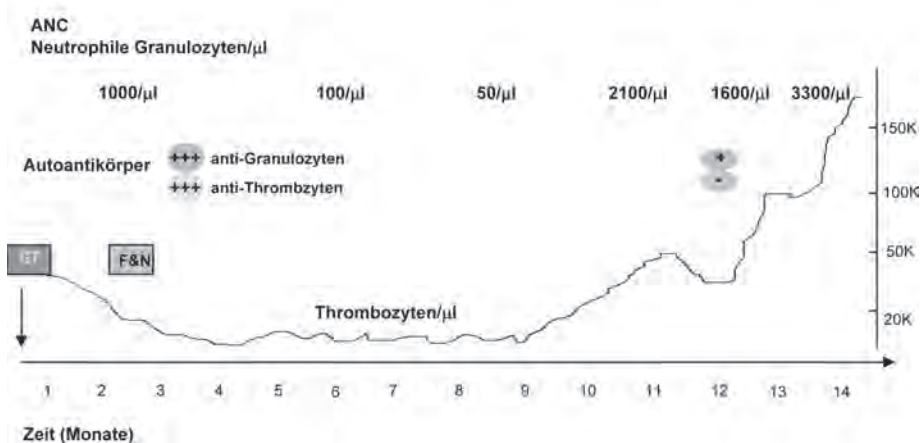
Im Bereich der akuten Leukämien und der Identifizierung und Charakterisierung leukämischer Stammzellen sind die Studienleitungen der klinischen Studien zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämien (AML-BFM 2004; Förderung Dt. Krebshilfe), der myeloischen Leukämie bei Down Syndrom und zur Prävention der AML bei Kindern mit transientem myeloproliferativen Syndrom (Förderung DFG) in Hannover angesiedelt (Studienleitung Prof. Dr. D. Reinhardt, Prof. Dr. U. Creutzig).

In europa- und weltweiten Kooperationen (Erasmus Universität Rotterdam, Dana Farber Cancer Institut Boston, TU Dresden, Universität Ulm) werden die Inzidenzen und die funktionelle Bedeutung der von Mutationen der Zellrezeptoren oder der Proteine der Signaltransduktionswege untersucht.

Forschungsprojekte

Die Abteilung für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie entwickelte in den vergangenen Jahren kontinuierlich und zielgerichtet ihre klinische und wissenschaftliche Expertise im Bereich der angeborenen Störungen des blutbildenden Systems. Parallel zu den Untersuchungen zur Pathophysiologie und Genetik dieser Erkrankungen konnten in jüngster Vergangenheit auch erstmals innovative gentherapeutische Konzepte umgesetzt werden.

Auf Basis langjähriger wissenschaftlicher Vorarbeiten in Tiermodellen und präklinischen Untersuchungen an menschlichen Zellen wurden in unserer Abteilung weltweit die ersten beiden Patienten mit Wiskott-Aldrich-Syndrom durch die Transplantation von genetisch korrigierten hämatopoetischen Stammzellen behandelt.



Das Wiskott-Aldrich-Syndrom zeichnet sich durch eine vermehrte Infektanfälligkeit, Autoimmunerkrankungen, ein schweres und therapierefraktes Ekzem sowie eine erhöhte Blutungsneigung aus. Darüber hinaus entwickeln viele WAS-Patienten ein malignes Lymphom. Die Standardtherapie besteht in einer allogenen Knochenmarktransplantation, dieses Verfahren ist allerdings immer dann mit schweren und oft tödlichen Nebenwirkungen verbunden, wenn kein HLA-identer Spender gefunden werden kann und Knochenmark von nur partiell passenden Spendern transplantiert werden muss. Aus diesem Grunde ist die Entwicklung neuer Therapien für das Wiskott Aldrich Syndrom dringend nötig. Da die Einführung innovativer Therapieverfahren, insbesondere bei nicht-zustimmungsfähigen Kindern, eine besondere ethische Herausforderung darstellt, haben wir im Vorfeld eine wissenschaftliche Zusammenarbeit mit einer Philosophengruppe am Institut für Wissenschaft und Ethik der Universität Bonn gesucht. Nach Genehmigung des Studienprotokolls durch die zuständigen Kommissionen konnte Ende 2006 die Studie eröffnet werden.

Nach über einem Jahr Nachbeobachtungszeit können wir feststellen, dass sich beide behandelten Patienten bester Gesundheit erfreuen. Ihre Infekt- und Blutungsneigung ist zumindest zum gegenwärtigen Zeitpunkt kuriert. In Abbildung 1 ist der klinische Verlauf des ersten Patienten dar-

gestellt. Darüber hinaus konnte in Laboruntersuchungen bestätigt werden, dass das einst defekte WASP-Protein nun adäquat exprimiert wird und auch seine Funktion wahrnimmt. Die korrigierten dendritischen Zellen zeigen nun wieder die Ausbildung sogenannter Podosomen (Abb.) und die T-Zellen der behandelten Patienten sind funktionell wiederhergestellt, so dass sie auf entsprechende Reize hin wieder proliferieren.

Allerdings wäre es angesichts der relativ kurzen Nachbeobachtungszeit und der eingeschränkten Zahl der bisher behandelten Patienten verfrüht, den Erfolg dieser neuen genetischen Behandlungsmethode zu proklamieren. Es ist nicht ausgeschlossen, dass sich in der Zukunft noch unerwünschte Nebenwirkungen dieses Verfahrens zeigen. Dennoch lässt sich bereits feststellen, dass eine Gentherapie des Wiskott-Aldrich-Syndroms mit einer klinischen Verbesserung der Patienten prinzipiell möglich ist. Weitere molekulare Untersuchungen sind nötig. Darüber hinaus widmen wir uns auch bereits heute in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe um Prof. Christopher Baum einer Optimierung der eingesetzten Genfähren, damit in Zukunft alle Maßnahmen getroffen werden können, eine möglichst sichere Therapie anbieten zu können.

Diese Untersuchungen werden durch die DFG (Klifo 110-2) und das Bundesministerium für Bildung und Forschung (TREAT-ID) finanziell unterstützt.

Weitere Forschungsprojekte

Stammzellgentherapie

■ Projektleiter: Christoph Klein, Christopher Baum; Förderung: Rebirth (Teilprojekt B13)

Sonderforschungsbereich 566 „Zytokinrezeptoren und zytokinabhängige Signalwege“

Deutsche Forschungsgemeinschaft

Teilprojekt A05: „Zytokin-Rezeptoren“

Die Rolle von TPO, c-Mpl und der c-Mpl abhängigen Signaltransduktion bei angeborenen Störungen der Hämatopoese.

■ Projektleiter: Matthias Ballmaier, Karl Welte, Manuela Germeshausen

Teilprojekt B1:

G-CSF-vermittelte Signaltransduktion in myeloischen Zellen von Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen

■ Projektleiter: Karl Welte

Mechanismen und Reversion leukämie-induzierter Toleranz in präklinischen Mausmodellen

■ Projektleiter: Christoph Klein; Förderung: DFG (SFB 738 Teilprojekt A 04).

Netzwerk „Congenital Bone Marrow Failure Syndromes“

■ Netzwerksprecher: Karl Welte; Netzwerkkoordinatorin: Cornelia Zeidler; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung

Projekte innerhalb des Netzwerkes

Zentrale nationale Datenbank und Netzwerkkoordination

■ Projektleiter: Karl Welte, Cornelia Zeidler

Incidence and natural course of congenital neutropenia with respect to the different subtypes

■ Projektleiter: Cornelia Zeidler, Beate Schwinzer, Stephanie King

Genetische Linkage-Studien und Identifizierung neuer Gendefekte

■ Projektleiter: Christoph Klein, Karl Welte; Förderung: BMBF (German Network Bone Marrow failure), Dieter Arndt-Stiftung, Clotten-Stiftung.

Teilprojekt 6.1.3

Phenotypic and functional analysis of bone marrow progenitor cell compartments in congenital bone marrow failure syndromes

■ Projektleiter: Matthias Ballmaier, Manuela Germeshausen, Karl Welte

Teilprojekt 6.2.2

The role of mutations in the gene for neutrophil elastase in the pathophysiology of congenital neutropenia

■ Projektleiter: Manuela Germeshausen, Matthias Ballmaier, Karl Welte

Teilprojekt 6.3.2

Inherited thrombocytopenias: megakaryocytic development

■ Projektleiter: Matthias Ballmaier, Manuela Germeshausen, Karl Welte

Klinische Forschergruppe Stammzelltransplantation – molekulare Therapieansätze in der Pädiatrie – DFG-KFO 110

■ Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Teilprojekt A2:

Entwicklung gentherapeutischer Strategien zur Behandlung des Wiskott-Aldrich-Syndroms

■ Projektleiter: Christoph Klein

Teilprojekt A4:

Untersuchungen zur Bedeutung der Neutrophilen Elastase bei kongenitalen Neutropenien

■ Projektleiter: Carmela Beger, Karl Welte

Teilprojekt A6:

Funktionelle Genetik der Kongenitalen Neutropenie

■ Projektleiter: Christoph Klein, Karl Welte, Bodo Grimbacher; Förderung: DFG (Klifo 110), Deutsche José Carreras-Leukämienstiftung.

Stammzelltransplantation

Delayed donor lymphocyte infusion (DLI) in the form of ex vivo generated leukemia reactive cytotoxic T cells in a murine model of mixed hematopoietic chimerism. A new approach for immunotherapy of pediatric acute leukemias with high risk for recurrence

■ Projektleiter: Martin Sauer; Förderung: DFG (Sa 137/1-1)

Adoptive T-Zelltherapie nach T-Zellrezeptor-Gen-Transfer: Ein Ansatz zur selektiven Durchbrechung körpereigener Toleranz nach allogener, MHC-disparater Blutstammzelltransplantation bei AML

■ Projektleiter: Martin Sauer, Karl Welte; Förderung: DFG im Rahmen des SFB 738

In vivo imaging of cell differentiation after hematopoietic stem cell transplantation: From hematopoiesis to neurocognitive function

■ Projektleiter: Martin Sauer; Förderung im Rahmen des BMBF Verbundprojekts: BMBF MoBiMed CeTheProbes: Molecular in vivo imaging of cellular therapeutics

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children with mucopolysaccharidoses (MPS-HCT 2005)

■ Projektleiter: Karl-Walter Sykora, Martin Sauer, Lorenz Grigull, Andreas Beilken

Haploidente Stammzelltransplantation mit CD3/CD19 depletierten Stammzellen bei pädiatrischen Patienten mit therapierefraktären hämatologischen Erkrankungen

■ Projektleiter: Rupert Handgretinger, Peter Lang, Tübingen. Co-Investigator MHH: Martin Sauer

AML-SZT 2007. Stammzelltransplantation bei Kindern mit akuter myeloischer Leukämie. In Zusammenarbeit mit Hannover Clinical Trial Center

■ Projektleiter: Martin Sauer, Lang, Borkhardt; Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

Immunmechanismen und T-Zellaktivierung bei der Entstehung von Inhibitoren gegen den Gerinnungsfaktor VIII bei Patienten mit Hämophilie A

■ Projektleiter: Karl-Walter Sykora, Ivonne Wieland; Förderung: Baxter Healthcare Grants und ZLB-Behring

**Molekulare Pathomechanismen der schweren angeborenen Neutropenie
Regulation von LEF-1 (Lymphoid enhancer binding factor 1) Transcriptionsfaktors in der Myelopoese**

■ Projektleiter: Julia Skokowa; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.; Dieter Schlag Stiftung

Konstitutive Aktivierung von STAT5 in myeloischen Vorläuferzellen von Patienten mit schwerer angeborener Neutropenie als Mögliche Ursache einer Hemmung von LEF-1 und C/EBP und potentiell einer leukämischen Transformation

■ Projektleiter: Julia Skokowa; Förderung: Madeleine Schickedanz Stiftung

Die Analyse der Interaktion zwischen den Transkriptionsfaktor LEF-1 und der Neutrophilen Elastase (NE) in der Granulopoese: die funktionelle Rolle von ELA2 Mutationen bei Patienten mit schwerer angeborenen Neutropenie

■ Projektleiter: Julia Skokowa; Förderung: HILF

Die Rolle von PBEF (pre-B cell colony-enhancing factor) in „normaler“ und maligner Hämatopoese

■ Projektleiter: Julia Skokowa; Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

Akute Leukämien – Diagnostik und Therapie

Akute myeloische Leukämie (AML)

Multizentrische Therapieoptimierungsstudie AML-BFM 2004 zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämien bei Kindern und Jugendlichen

■ Leitung der Studie: Ursula Creutzig, Dirk Reinhardt; Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Internationale Therapiestudie Relapsed AML 2001/01 bei refraktärer und rezidivierter akuter myeloischer Leukämie im Kindes- und Jugendalter für die AML-BFM-Studiengruppe

■ Leitung der Studie: G. Fleischhack, Dirk Reinhardt; Förderung: Schering AG

Prävention der myeloischen Leukämien bei Kindern mit Down Syndrom und transient-myeloproliferativem Syndrom (TMD) / TMD Prävention 2007 (EurtraCT number 2006-002962-20)

■ Projektleiter: Dirk Reinhardt; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Expression der G-CSF-Rezeptorisoform IV und damit einhergehende Veränderungen der intrazellulären Signaltransduktion bei der AML im Kindesalter als potenzielle Ursachen einer erhöhten Rezidivneigung nach G-CSF-Applikation

■ Projektleiter: Dirk Reinhardt, Stephanie Ehlers; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

Inhibition spezifischer intrazellulärer Signaltransduktoren bei der AML im Kindesalter - Optionen zur Entwicklung neuer Therapieansätze

■ Projektleiter: Dirk Reinhardt, Stephanie Ehlers; Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e. V.

„Genome-Wide Retroviral Insertional Mutagenesis Screening“ zur Identifikation von beteiligten Genen und Signaltransduktionswegen bei der Entstehung von Leukämien bei Kindern mit Down Syndrom

■ Projektleiter: Dirk Reinhardt, Jan-Henning Klusmann; Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

Die Bedeutung von miRNAs bei der Entwicklung der Myeloischen Leukämie mit Down Syndrom und der molekularen Regulation der Hämatopoese

■ Projektleiter: Dirk Reinhardt, Katarina Reinhardt; Förderung: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

Gemtuzumab ozogamicin als „salvage“ Therapie bei Kindern mit refraktärer oder rezidivierender akuter myeloischer Leukämie

■ Projektleiter: Ursula Creutzig, Dirk Reinhardt; Förderung: Wyeth, Educational grant

Klinische Studiengruppe Innovative Therapien für Kinder mit einer Krebserkrankung (ITCC Innovative Therapies for children with Cancer Clinical Trial Group, Protocol ITCC 005 CA 180-018)

■ Projektleiter: Dirk Reinhardt; Förderung: Bristol-Myers Squibb International

Rolle der miRNA 125b in der Hämatopoese und Megakaryopoese in vitro

■ Projektleiter: Dirk Reinhardt, Jan-Henning Klusmann; Förderung: Dieter Schlag Stiftung

Die prognostische Bedeutung der WT1-Genexpression in unterschiedlich differenzierten Subpopulationen eines Blastenklons bei der akuten myeloischen Leukämie im Kindesalter

■ Projektleiter: Dirk Reinhardt, Claudia Langebrake; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

Longterm cardiotoxicity in children with AML according to schedule and dosis given in studies AML-BFM 93 and 98

■ Projektleiter: Ursula Creutzig, Dirk Reinhardt; Förderung: Pfizer GmbH

Molekularer und immunologischer Nachweis invasiver Pilzinfektionen mittels real-time PCR und Galactomannan-ELISA

■ Projektleiter: Dirk Reinhardt; Förderung: CCRI Wien

Multidrug Resistance als Merkmal der Stammzellnähe bei AML mit und ohne Down-Syndrom – Charakterisierung der leukämischen Stammzellpopulationen

■ Projektleiter: Dirk Reinhardt, Ulrike Puhmann; Förderung: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

Prädisposition von Kindern mit Down-Syndrom für das transitorisch-myeloproliferative Syndrom (TMS) und die akute myeloische Leukämie (AML)

■ Projektleiter: Dirk Reinhardt; Förderung: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

Multidrug Resistance als Merkmal der Stammzellnähe bei akuter megakaryozytärer Leukämie mit und ohne Down Syndrom

■ Projektleiter: Dirk Reinhardt, Ulrike Puhmann; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

Mutationen und Expressionsdichte der G-CSF-Rezeptoren bei der akuten myeloischen Leukämie im Kindesalter als Ursache einer vermehrten Rezidivhäufigkeit bei Standardrisikopatienten der Studie AML-BFM 98

■ Projektleiter: Dirk Reinhardt; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

Untersuchung des Einflusses von Mutationen im Transkriptionsfaktor GATA1 auf die Leukämieentstehung bei Kindern mit Morbus Down (Trisomie 21)

■ Projektleiter: Dirk Reinhardt, Claudia Langebrake; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Interaktion mesenchymaler Stroma- und leukämischer Stammzellen bei Kindern und Jugendlichen mit akuter myeloischer Leukämie (AML)

■ Projektleiter: Dirk Reinhardt; Förderung: Gottfried-Arndt-Stiftung

Quantitative PCR zur Detektion der Minimalen Resterkrankung bei der AML im Kindesalter

■ Projektleiter: Dirk Reinhardt; Förderung: Dieter Schlag Stiftung

Transitorisch myeloproliferatives Syndrom (TMS) und akute myeloische Leukämie (AML) bei Kindern mit Down-Syndrom

■ Projektleiter: Dirk Reinhardt, Claudia Langebrake; Förderung: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

DS-ML 2006 – Myeloid Leukemia Down Syndrome 2006

■ Projektleiter: Dirk Reinhardt; Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Akute lymphoblastische Leukämie

Untersuchungen zur molekularen Evolution der früh rezidivierenden akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindesalters

■ Projektleiter: Martin Stanulla; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Molekulare Klassifikation und Risikostratifizierung von Hochrisikopatienten mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie im Kindesalter basierend auf der Erstellung von Genexpressionsprofilen

■ Projektleiter: Martin Schrappe, Martin Stanulla; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung/NGFN2

Genetische Variabilität und ihre Bedeutung in pädiatrischer akuter lymphoblastischer Leukämie

■ Projektleiter: Martin Stanulla; Förderung: Madeleine Schickedanz Kinderkrebsstiftung

Post-Transplantation lymphoproliferative Erkrankung (PTLD)

Ped-PTLD: Register und Studien zum Einfluss des Immunsystems

■ Projektleiter: Christoph Klein, Britta Maecker; Förderung: Novartis Pharma GmbH, Hoffmann-La Roche Ltd., Erich und Emmy Hoselmann-Stiftung, C.D.-Stiftung.

Die EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankung nach Organtransplantation im Kindesalter: Untersuchungen zur virologischen und immunologischen Pathogenese und zur standardisierten Diagnostik und Therapie im Rahmen des PED-PTLD Netzwerkes

■ Projektleiter: Britta Maecker, G. Papa, E. D. Pfister, H. Netz, Jochen Ehrich, Karl Welte, Alfred Reiter, Th. Schulz, Hans-Heinrich Kreipe, Brigitte Schlegelberger, Christoph Klein; Förderung: C.D.-Stiftung

Prospektive multizentrische Therapiestudie Ped-PTLD Pilot 2005 zur standardisierten Diagnostik und Therapie der PTLD nach Organtransplantation im Kindesalter

■ Projektleiter: Britta Maecker, C. Kebelmann-Betzing, G. Henze, Christoph Klein; Förderung: C.D.-Stiftung

Hämostasiologie

**Forschungsprojekt FOR 655, Bundesweite Studie zur Priorisierung in der Medizin
Kriterien und Präferenzen in der Priorisierung medizinischer Leistungen: Eine empirische
Untersuchung**

**Bestehend aus den Teilprojekten A1, B1-B5, C1-C5; Projektleiter für das Projekt B2:
Arnold Ganser, A. Doerries; Mitarbeiter: K. Hesse-Jungesblut, R. Eisert, Cornelia
Wermes; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)**

**Untersuchung zur Erfassung prädiktiver Marker für eine Blutungsneigung von
Konduktorinnen für Hämophilie A und B**

■ Projektleiter: Cornelia Wermes; Förderung: ZLB Behring

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Konduktorinnen im Kindes- und Jugendalter
und von Geschwisterkindern von Patienten mit Hämophilie**

■ Projektleiter: Cornelia Wermes; Förderung: Bayer Health Care

Thrombophilie im Kindesalter

■ Projektleiter: Cornelia Wermes

Advate PUP-Studie

■ Projektleiter in der MHH: Cornelia Wermes; Förderung: Firma Baxter

**Hämophilie im Kindesalter; Prospektive Multicenter Studie zur Inzidenz der Hemm-
körperentwicklung bei primär unbehandelten Patienten (PUP) mit Hämophilie in
Zusammenarbeit mit der Universität Frankfurt/Main**

■ Projektleiter in der MHH: Cornelia Wermes; Studienleiter: W. Kreuz

HK7-Projekt of the International Greifswald Registry of the Factor VII deficiency

■ Projektleiter in der MHH: Cornelia Wermes; Studienleiter: F. H. Hermann

**Thromkid-Study: A quality project for the registration of children and adolescents with
hereditary thrombocytopathies in Germany, Austria and Switzerland**

■ Projektleiter in der MHH: Cornelia Wermes; Studienleiter: W. Streif (Universität Innsbruck); R.
Knöfler (Universität Dresden)

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

■ Projektleiter: Cornelia Zeidler, Beate Schwinzer, Gusal Pracht; Förderung: Severe Chronic Neutro-
penia International Registry, Seattle, WA, USA

Molekulare Mechanismen des TPO:c-mpl Signalwegs in der hämatopoietischen Differenzierung von embryonalen Stammzellen der Maus

■ Projektleiter: Karl Welte, Julia Skokowa; Förderung: AMGEN, Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

Inhibitor-Immunologie-Studie: Immunmechanismen und T-Zellaktivierung bei der Entstehung von Inhibitoren gegen den Gerinnungsfaktor VIII bei Patienten mit Hämophilie A.

■ Projektleiter: Kark-Walter Sykora, Britta Wieland; Förderung: Baxter Healthcare Grants und ZLB-Behring

Originalpublikationen

Bergstraesser E, Hasle H, Rogge T, Fischer A, **Zimmermann M**, Noellke P, Niemeyer CM. Non-hematopoietic stem cell transplantation treatment of juvenile myelomonocytic leukemia: A retrospective analysis and definition of response criteria. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49(5):629-633.

Boelens JJ, Wynn RF, O'meara A, Veys P, Bertrand Y, Souillet G, Wraith JE, Fischer A, Cavazzana-Calvo M, **Sykora KW**, Sedlacek P, Rovelli A, Uiterwaal CS, Wulffraat N. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(3):225-33.

Bogdanova N, Markoff A, Eisert R, **Wermes C**, Pollmann H, Todorova A, Chlystun M, Nowak-Göttl U, Horst J. Spectrum of molecular defects and mutation detection rate in patients with mild and moderate. *Hemophilia A. Hum Mutat* 2007; 28(1):54-60.

Bohn G, **Allroth A**, Brandes G, Thiel J, Glocker E, Schäffer AA, **Rathinam C**, Taub N, Teis D, **Zeidler C**, **Dewey RA**, Geffers R, Buer J, Huber LA, **Welte K**, Grimbacher B,

Klein C. A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14. *Nat Med* 2007; Jan;13:38-45.

Boztug K, Baumann U, **Ballmaier M**, Webster D, **Sandrock I**, Jacobs R, Lion T, Preuner S, **Germeshausen M**, Hansen G, **Welte K**, **Klein C**. Large granular lymphocyte proliferation and revertant mosaicism: two rare events in a Wiskott-Aldrich syndrome patient. *Haematologica* 2007; 92:43-5.

Cario G, Izraeli S, Teichert A, Rhein P, **Skokowa J**, Möricke A, **Zimmermann M**, Schrauder A, Karawajew L, Ludwig WD, **Welte K**, Schünemann HJ, Schlegelberger B, Schrappe M, **Stanulla M**. High interleukin-15 expression characterizes childhood acute lymphoblastic leukemia with involvement of the CNS. *J Clin Oncol* 2007 Oct 20; 25(30):4813-20.

Christgen M, **Ballmaier M**, Bruchhardt H, von Wasielewski R, Kreipe H, Lehmann U. Identification of a distinct side population of cancer cells in the Cal-51 human breast carcinoma cell line. *Mol Cell Biochem* 2007; 306:201-12.

Conter V, Valsecchi MG, Silvestri D, Campbell M, Dibar E, Magyarosy E, Gadner H, Stary J, Benoit Y, **Zimmermann M**, Reiter A, Riehm H, Masera G, Schrappe M. Pulses of vincristine and dexamethasone in addition to intensive chemotherapy for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007; 369(9556):123-131.

Creutzig U, Büchner T, Sauerland MC, **Zimmermann M**, **Reinhardt D**, Döhner H, Schlenk RF. Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years: a common analysis of the pediatric trials AML-BFM 93/98 and the adult trials AMLCG 92/99 and AMLSG HD93/98A. *Cancer* 2007; Epub ahead of print.

Creutzig U, **Diekamp S**, **Zimmermann M**, **Reinhardt D**. Longitudinal evaluation of early and late anthracycline cardiotoxicity in children with AML. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(7):651-662.

Damm-Welk C, Busch K, Burkhardt B, Schieferstein J, Viehmann S, Oschlies I, Klapper W, **Zimmermann M**, Harbott J, Reiter A, Woessmann W. Prognostic significance of circulating tumor cells in bone marrow or peripheral blood as detected by qualitative and quantitative PCR in pediatric NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2007; 110(2):670-677.

Eber SW, Gungor T, Veldman A, **Sykora K**, Scherer F, Fischer D, **Grigull L**. Favorable response of pediatric stem cell recipients to human protein C concentrate substitution for veno-occlusive disease. *Pediatr Transplant* 2007; 11:49-57.

Gast A, Bermejo JL, Flohr T, **Stanulla M**, Burwinkel B, Schrappe M, Bartram CR, Hemminki

K, Kumar R. Folate metabolic gene polymorphisms and childhood acute lymphoblastic leukemia: a case-control study. *Leukemia* 2007 Feb; 21(2):320-5.

Gattenloehner S, Chuvpilo S, **Langebrake C**, **Reinhardt D**, Muller-Hermelink HK, Serfling E, Vincent A, Marx A. Novel RUNX1 isoforms determine the fate of acute myeloid leukemia cells by controlling CD56 expression. *Blood* 2007; 110(6):2027-2033.

Germeshausen M, **Ballmaier M**, **Welte K**. Incidence of CSF3R mutations in severe congenital neutropenia and relevance for leukemogenesis: Results of a long-term survey. *Blood* 2007; 109:93-9.

Göhring G, Karow A, Steinemann D, Wilkens L, Lichter P, **Zeidler C**, Niemeyer C, **Welte K**, Schlegelberger B. Chromosomal aberrations in congenital bone marrow failure disorders--an early indicator for leukemogenesis? *Ann Hematol* 2007; Oct; 86(10):733-9.

Grigull L, Kuehlke O, **Beilken A**, **Sander A**, **Linderkamp C**, **Schmid H**, Seidemann K, **Sykora KW**, Schuster FR, **Welte K**. Intravenous and oral sequential itraconazole antifungal prophylaxis in paediatric stem cell transplantation recipients: a pilot study for evaluation of safety and efficacy. *Pediatr Transplant* 2007 May 11(3):261-6.

Grote K, Salguero G, **Ballmaier M**, Dangers M, Drexler H, Schieffer B. The angiogenic factor CCN1 promotes adhesion and migration of circulating CD34+ progenitor cells: potential role in angiogenesis and endothelial regeneration. *Blood* 2007; 110:877-85.

Hasle H, Abrahamsson J, Arola M, Karow A,

O'Marcaigh A, **Reinhardt D**, Webb DK, van Wering E, Zeller B, Zwaan CM, Vyas P. Myeloid leukemia in children 4 years or older with Down syndrome often lacks GATA1 mutation and cytogenetics and risk of relapse are more akin to sporadic AML. *Leukemia* 2007; Epub ahead of print.

Hasle H, Alonzo TA, Auvrignon A, Behar C, Chang M, **Creutzig U**, Fischer A, Forestier E, Fynn A, Haas OA, Harbott J, Harrison CJ, Heerema NA, van den Heuvel-Eibrink MM, Kaspers GJ, Locatelli F, Noellke P, Polychronopoulou S, Ravindranath Y, Razzouk B, **Reinhardt D**, Savva NN, Stark B, Suciu S, Tsukimoto I, Webb DK, Wojcik D, Woods WG, **Zimmermann M**, Niemeyer CM, Raimondi SC. Monosomy 7 and deletion 7q in children and adolescents with acute myeloid leukemia: an international retrospective study. *Blood* 2007; 109(11):4641-4647.

Herold R, Reiche R, **Creutzig U**, Henze G. [Assessment of staffing and infrastructures of paediatric oncology and haematology centres in Germany.]. *Klin Padiatr* 2007; 219(6):380-390.

Herold R, Reiche R, **Creutzig U**, Henze G. Stand und Bewertung der Strukturen und Ausstattung pädiatrisch-onkologisch-hämatologischer Kliniken. *Klin Pädiatr* 2007; 219:380-390.

Hussein K, Bock O, **Ballmaier M**, Göhring G, Steinemann D, Lehmann U, Kemper J, Buhr T, Kreipe H. Familial polycythemia vera with non-germline JAK2(V617F) mutation sparing the abnormal and clonal granulopoiesis. *Leukemia* 2007; 21:2566-8.

Ju Z, Jiang H, Jaworski M, **Rathinam C**, Gompf A, **Klein C**, Trumpp A, Rudolph KL. Telomere dysfunction induces environmental alterations limiting hematopoietic stem cell function and engraftment. *Nat Med* 2007;13:742-7.

Kawamata N, Ogawa S, **Zimmermann M**, Kato M, Sanada M, Hemminki K, Yamatomo G, Nannya Y, Koehler R, Flohr T, Miller CW, Harbott J, Ludwig WD, **Stanulla M**, Schrappe M, Barttram CR, Koeffler HP. Molecular allelokaryotyping of pediatric acute lymphoblastic leukemias by high resolution single nucleotide polymorphism oligonucleotide genomic microarray. *Blood* 2007; Epub ahead of print.

Klein C, Grudzien M, **Appaswamy G**, **Germeshausen M**, **Sandrock I**, Schäffer AA, **Rathinam C**, **Boztug K**, **Schwinzer B**, Rezaei N, **Bohn G**, Melin M, Carlsson G, Fadel B, Dahl N, Palmblad J, Henter JI, **Zeidler C**, Grimbacher B, **Welte K**. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* 2007 Jan;39(1):86-92.

Klusmann JH, **Reinhardt D**, Hasle H, Kaspers GJ, **Creutzig U**, Hahlen K, van den Heuvel-Eibrink MM, Zwaan CM. Janus kinase mutations in the development of acute megakaryoblastic leukemia in children with and without Down's syndrome. *Leukemia* 2007; 21:1584-1587.

Krause S, Schmoltdt HU, Wentzel A, **Ballmaier M**, Friedrich K, Kolmar H. Grafting of thrombopoietin-mimetic peptides into cystine knot miniproteins yields high-affinity thrombopoietin antagonists and agonists. *FEBS J* 2007; 274:86-95.

Langebrake C, Gunther K, Lauber J, **Reinhardt D**. Preanalytical mRNA stabilization of whole bone marrow samples. *Clin Chem* 2007; 53(4):587-593.

Le Deley MC, Reiter A, Williams D, Delsol G, Oeschlies I, McCarthy K, **Zimmermann M**, Brugieres L. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma : results of a large

European Intergroup Study. *Blood* 2007; Epub ahead of print.

Lehrnbecher T, Kaiser J, Varwig D, Ritter J, Groll AH, **Creutzig U**, Klingebiel T, Schwabe D. Antifungal usage in children undergoing intensive treatment for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trial AML-BFM 93. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(10):735-738.

Lehrnbecher T, **Zimmermann M**, **Reinhardt D**, Dworzak M, Sary J, **Creutzig U**. Prophylactic human granulocyte colony-stimulating factor after induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109(3):936-943.

Link DC, Kunter G, Kasai Y, Zhao Y, Miner T, McLellan MD, Ries RE, Kapur D, Nagarajan R, Dale DC, Bolyard AA, Boxer LA, **Welte K**, **Zeidler C**, Donadieu J, Bellanné-Chantelot C, Vardiman JW, Caligiuri MA, Bloomfield CD, DiPersio JF, Tomasson MH, Graubert TA, Westervelt P, Watson M, Shannon W, Baty J, Mardis ER, Wilson RK, Ley TJ. Distinct patterns of mutations occurring in de novo AML versus AML arising in the setting of severe congenital neutropenia. *Blood* 2007 Sep 1;110(5):1648-55.

Lucke T, Das AM, Hartmann H, **Sykora KW**, Donnerstag F, Schmid-Ott G, **Grigull L**. Developmental outcome in five children with Hurler syndrome after stem cell transplantation: a pilot study. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49:693-6.

Maecker B, Jack T, **Zimmermann M**, Abdul-Khaliq H, Burdelski M, Ehrich J, Fuchs A, Holder M, Hoppe B, Hoyer P, **Karow A**, Köpf S, Krämer U, Lang T, Laube GF, Lehnhardt A, Maas E, Müller-Wiefel DE, Netz H, Pohl M, Tönshoff B, Wallot M, Zimmering M, **Welte K**, Reiter A, Melter M, Offner G, **Klein C**. (2007) Post-

transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation in children: CNS and/or bone marrow involvement are risk factors for poor survival. *J Clin Oncol* 25:4902-8.

Mann G, Attarbaschi A, Burkhardt B, Niggli F, Klapper W, Ludwig WD, Schrappe M, **Zimmermann M**, Gadner H, Reiter A. Clinical characteristics and treatment outcome of infants with non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2007; 139(3):443-449.

Meissner B, Borkhardt A, Dilloo, Fuchs D, Friedrich W, Handgretinger R, Peters C, Schrauder A, Schuster F, Vormoor J, **Maecker B**, **Sykora KW**, Zintl F, **Welte K**, **Sauer M**. Relapse, not regimen-related toxicity was the major cause of treatment failure in eleven children with Down syndrome undergoing haematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2007; Nov; 40(10):945-9.

Melin M, Entesarian M, Carlsson G, Garwicz D, **Klein C**, Fadeel B, Nordenskjöld M, Palmblad J, Henter JI, Dahl N. Assignment of the gene locus for severe congenital neutropenia to chromosome 1q22 in the original Kostmann family from Northern Sweden. *Biochem Biophys Res Comm* 2007; 353:571-5.

Metzelder ML, Kuebler JF, Shimotakahara A, Glueer S, **Grigull L**, Ure BM. Role of diagnostic and ablative minimally invasive surgery for pediatric malignancies. *Cancer* 2007 Jun 1; 109(11):2343-8.

Meyer LH, Queudeville M, Eckhoff SM, **Creutzig U**, **Reinhardt D**, Karawajew L, Ludwig WD, Stahnke K, Debatin KM. Intact apoptosis signalling in myeloid leukaemia cells determines treatment outcome in childhood AML. *Blood* 2007; Epub ahead of print.

Nguyen DD, Cotta de Almeida V, Maillard MH, Mizoguchi E, **Klein C**, Fuss I, Nagler C, Mizoguchi A, Bhan A, Snapper SB. Lymphocyte dependent and Th2 cytokine associated colitis in mice deficient in Wiskott Aldrich Syndrome protein. *Gastroenterology* 2007;133:188-97.

Perrine SP, Hermine O, Small T, Suarez F, O'Reilly R, Boulad F, Fingerth J, Askin M, Levy A, Mentzer SJ, DiNicola M, **Klein C**, Horwitz S, Faller DV. A phase I/II trial of arginine butyrate and gancyclovir in patients with Epstein-Barr Virus-associated lymphoid malignancies. *Blood* 2007; 109:2571-8.

Rathinam C, Klein C. Transcriptional repressor Gfi1 integrates cytokine receptor signals controlling B cell development. *PlosONE* 2007 2(3):e306.

Rezaei N, Moin M, Pourpak Z, Ramyar A, Izadyar M, Chavoshzadeh Z, Sherkat R, Aghamohammadi A, Yeganeh M, Mahmoudi M, Mahjoub F, **Germeshausen M**, Grudzien M, Horwitz MS, **Klein C**, Farhoudi A. The clinical, immunohematological, and molecular study of Iranian patients with severe congenital neutropenia. *J Clin Immunol* 2007; 27:525-33.

Salzburg J, Burkhardt B, **Zimmermann M**, Wachowski O, Woessmann W, Oschlies I, Klapper W, Wacker HH, Ludwig WD, Niggli F, Mann G, Gadner H, Riehm H, Schrappe M, Reiter A. Prevalence, clinical pattern, and outcome of CNS involvement in childhood and adolescent non-Hodgkin's lymphoma differ by non-Hodgkin's lymphoma subtype: a Berlin-Frankfurt-Munster Group Report. *J Clin Oncol* 2007; 25(25):3915-3922.

Sauer M, Zeidler C, Meissner B, Rehe K, **Hanke A, Welte K**, Lohse P, **Sykora KW**.

Substitution of cyclophosphamide and busulfan by fludarabine, treosulfan and melphalan in a preparative regimen for children and adolescents with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2007 Feb; 39(3):143-7.

Schnakenberg E, Fabig KR, **Stanulla M**, Strobl N, Lustig M, Fabig N, Schloot W. A cross-sectional study of self-reported chemical-related sensitivity is associated with gene variants of drug-metabolizing enzymes. *Environ Health* 2007 Feb 10;6:6.

Skokowa J, Germeshausen M, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenia: inheritance and pathophysiology. *Curr Opin Hematol* 2007; 14:22-8. Review. Erratum in: *Curr Opin Hematol* 2007 Mar;14(2):181.

Skokowa J, Welte K. LEF-1 is a decisive transcription factor in neutrophil granulopoiesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1106:143-51.

Stanulla M, Cario G, **Meissner B**, Schrauder A, Möricke A, Riehm H, Schrappe M. Integrating molecular information into treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia-a perspective from the BFM Study Group. *Blood Cells Mol Dis* 2007 Sep-Oct; 39(2):160-3.

Stanulla M, Dynybil C, Bartels DB, Dördelmann M, Löning L, Claviez A, Schrappe M. ALL-BFM study group. The NQO1 C609T polymorphism is associated with risk of secondary malignant neoplasms after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a matched-pair analysis from the ALL-BFM study group. *Haematologica* 2007 Nov; 92(11):1581-2.

Stanulla M, Meissner B, Bartels DB. Genetische Variation im Kontext von Ätiologie und Therapie kindlicher akuter lymphoblastischer

Leukämie. Umwelt Medizin Gesellschaft 2007 Dec; 20(4):273-9.

Stary J, Baumann I, **Creutzig U**, Harbott J, Michalova K, Niemeyer C. Getting the numbers straight in pediatric MDS: Distribution of subtypes after exclusion of down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2007; [Epub ahead of print].

Strahm B, Locatelli F, Bader P, Ehlert K, Kremens B, Zintl F, Fuhrer M, Stachel D, **Sykora KW**, Sedlacek P, Baumann I, Niemeyer C. Reduced intensity conditioning in unrelated donor transplantation for refractory cytopenia in childhood. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40:329-33.

Thiede C, Creutzig E, **Reinhardt D**, Ehniger G, **Creutzig U**. Different types of NPM1 mutations in children and adults: evidence for an effect of patient age on the prevalence of the TCTG-tandem duplication in NPM1-exon 12. *Leukemia* 2007; 21(2):366-367.

Thöne F, Schwanhäusser B, Becker D, **Ballmaier M**, Bumann D. FACS-isolation of Salmonella-infected cells with defined bacterial load from mouse spleen. *J Microbiol Methods* 2007; 71:220-4.

Tossidou I, **Kardinal C**, Peters I, Kriz W, Shaw A, Dikic I, Tkachuk S, Dumler I, Haller H, Schiffer M. CD2AP/CIN85 balance determines RTK-signaling response in podocytes. *J Biol Chem* 2007; Mar 9; 282(10):7457-64.

von Falck C, **Maecker B**, Schirg E, Boerner AR, Knapp WH, **Klein C**, Galanski M. Post Transplant Lymphoproliferative Disease in Paediatric Solid Organ Transplant Patients: A possible Role for [18F]-FDG-PET(/CT) during initial Staging and Therapy Monitoring. *Eur J Radiol* 2007 63(3):427-35.

Yoshimi A, Baumann I, Fuhrer M, Bergstrasser E, Gobel U, **Sykora KW**, Klingebiel T, Gross-Wie-Ittsch U, van den Heuvel-Eibrink MM, Fischer A, Nollke P, Niemeyer C. Immunosuppressive therapy with anti-thymocyte globulin and cyclosporine A in selected children with hypoplastic refractory cytopenia. *Haematologica* 2007; 92:397-400.

Yoshimi A, Mohamed M, Bierings M, Urban C, Korthof E, Zecca M, **Sykora KW**, Duffner U, Trebo M, Matthes-Martin S, Sedlacek P, Klingebiel T, Lang P, Fuhrer M, Claviez A, Wossmann W, Pession A, Arvidson J, O'Marcaigh AS, van den Heuvel-Eibrink MM, Stary J, Hasle H, Nollke P, Locatelli F, Niemeyer CM. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) results in outcome similar to that of first HSCT for patients with juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia* 2007; 21:556-60.

Zeidler C, Welte K. Congenital bone marrow failure syndromes. The last 20 years by the example of congenital neutropenia. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007.; Dec; 50(12):1564-8.

Zeidler C, Welte K. Hematopoietic growth factors for the treatment of inherited cytopenias. *Semin Hematol* 2007; Jul; 44(3):133-7. Review.

Übersichtsarbeiten

Bohn G, Welte K, Klein C. Severe congenital neutropenia: new genes explain an old disease. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19:644-50.

Maecker B, Klein C. Die lymphoproliferative Erkrankung nach Organtransplantation. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 2007; 155:1031-1039.

Schäffer AA, **Klein C**. Genetic Heterogeneity in Severe Congenital Neutropenia: How Many Aberrant Pathways Can Kill a Neutrophil? *Curr Op Allergy Clin Immunol* 2007; 7:481-494.

Buchbeiträge

Schünemann H, Brozek JL, **Stanulla M**, Guyatt GG. Rating the quality of evidence and making recommendations: a guide to the spectrum of clinical research. In: Crowther M, Ginsberg J, Schünemann H, Meyer R, Lottenberg R, editors. Evidence-based Hematology. Oxford UK: Blackwell Publishing; 2007. p. 51-63.

Creutzig U, Woods WG. Acute Myelogenous Leukemia. In: Bleyer WA, Barr RD, editors. Cancer in Adolescents and Young Adults. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2007. p. 99-109.

Kulozik AE, Janka-Schaub G, **Creutzig U**, Stahnke K, Pekrun A, **Reinhardt D**. Anämiediagnostik im Kindesalter. In: von Schnakenburg K, Böhles H, **Creutzig U**, Höger P, Kiess W, Korinthenberg R et al., editors. Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. München, Jena: Elsevier, Urban & Fischer Verlag; 2007. p. 1-8.

Reinhardt D. Immunologische Diagnostik der minimalen Resterkrankung bei akuten Leukämien. In: Sack U, Tárnok A, Rothe G, editors. Zelluläre Diagnostik. Grundlagen, Methoden und klinische Anwendungen der Durchflusszytometrie. Basel: Karger; 2007. p. 1031-46.

Wieland I, Vermes C, Eifrig B, Holstein K, Pollmann H, Siegmund B, Nimtz-Talaska A, Niekrans C, Eisert R, Tiede A, **Welte K, Sykora KW**. Update of the Inhibitor-Immunology-Study. In: Scharer I, Schramm W, editors. 36th Hemophilia Symposium Hamburg 2005. Berlin: Springer; 2007. p. 34-9.

Bogdanova N, Markoff A, Antkowiak U, Nowak-Göttl U, Eisert R, **Vermes C**, Pollmann H, Todo-

rova A, Horst J. Mutation detection rate in female patients with reduced factor VIII activity and negative family history of hemophilia A. Hemophilia Symposium Hamburg 2006. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2007. p. 106-8.

Wieland I, Vermes C, Welte K, Sykora KW. Two examples of the influence of psychological stress on the von Willebrand factor activity. Hemophilia Symposium Hamburg 2006. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2007. p. 142-4.

Hermann FH, Auerswald G, Ingerslev J, Schubert CH, Erdlenbruch K, Botha F, Eisert R, Gerhardt B, Niemann B, Schomerus E, Anders O, Franke D, Girisch M, Huth-Kühne A, Jimenez-Cruz G, Loreth R, Salazar-Sanchez L, Siegmund A, **Vermes C**, Zwiauer K, Wulff K. Therapeutical options for congenital FVII-Deficiency – The HK 7 Project of the International Greifswald Registry of the Factor VII deficiency (GR-HK-7). Hemophilia Symposium Hamburg 2006. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2007. p. 246-51.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 81 Abstracts publiziert.

Promotionen

Stephanie King (Dr. med): Kongenitale Amegakaryozytäre Thrombozytopenie: Beschreibung des Krankheitsbildes und Analyse von 20 Patienten.

Peter Schürmann (Dr. med.): Der Einfluss von Prostaglandin E2 auf die Pgp-abhängige Multidrug-Resistance in AML-Blasten beim Kind.

Miriam Kolar (Dr. med.): Expression und Interaktion hämatopoetischer Transkriptionsfaktoren

bei der akuten megakaryoblastären Leukämie bei Kindern mit und ohne Down Syndrom.

Jan-Henning Klusmann (Dr. med.): Myeloische Leukämie bei Kindern mit Down Syndrom: Molekulare Grundlagen der Onkogenese.

Arnab Gosh (PhD): Adoptive transfer of immunologically engineered T cells as immunotherapeutic agents for hematological malignancies.

Mirja Behrens (Dr. med.): Differenzierung dendritischer Zellen aus hämatopoetischen Progenitorzellen – Expressionsanalyse von Transkriptionsfaktoren in der Zelllinie CR1.

Anjali Mishra (Dr. rer. biol. hum.): Mechanisms of immunoerasion in murine leukemia: A pathophysiological role of Natural killer cell.

Wissenschaftspreise

Georg Bohn (Dr. med., PhD): Hans-Heinrich Niemann-Gedächtnispreis 2007 der Gesellschaft der Freunde der Medizinischen Hochschule Hannover für die Arbeit ‚A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14‘; Hans-Hench Preis 2007 der Deutschen Gesellschaft für Immunologie für die PhD thesis ‚Identification and Molecular Characterisation of a Novel Primary Immunodeficiency Syndrome‘.

Julia Skokowa (M.D.; Ph.D.): Hans-Heinrich Niemann-Gedächtnispreis der Gesellschaft der Freunde der MHH 2007 zum Thema ‚LEF-1 is crucial for neutrophil granulocytopenia and its expression is severely reduced in congenital neutropenia‘.

Christoph Klein (Prof. Dr. Dr. med.): Kind-Philipp-Preis der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) für Leukämieforschung

für die Arbeit ‚HAX1 deficiency causes severe congenital neutropenia (Kostmann disease)‘; Glaxo-Smith-Kline Preis für Klinische Forschung für grundlegenden Arbeiten zur ‚Identifizierung neuer Immundefekte und Aufklärung ihrer molekularen Ursache‘; Adalbert Czerny-Preis der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin für die Arbeiten zur genetischen Diagnostik und die Entwicklung experimenteller Gentherapie primärer Immundefekte; Rudolf-Schön-Preis der TUI-Stiftung (gemeinsam mit Prof. Dr. Bodo Grimbacher) für die Forschungsarbeiten zur ‚Identifizierung der genetischen Ursachen von Immundefekterkrankungen‘.

Rathinam Chozhavendan (Dr. rer. nat.): Forschungspreis 2007 der Dr. Wilhelm Friedrich Fischer-Stiftung zum Thema ‚The Transcriptional Repressor Gfi1 controls STAT3-Dependent Dendritic Cell Development and Function‘.

Jan-Henning Klusmann (Dr. med.): Dissertationspreis der MHH 2007 zum Thema ‚Myeloische Leukämie bei Kindern mit Down Syndrom: Molekulare Grundlagen der Onkogenese‘.

Patente

Stanulla Martin (Prof.): Method for the diagnosis of leukemia; European patent application 2006, international PCT application PCT/EP 2007/009689.

Julia Skokowa (MD, PhD): Methods involving LEF-1 regulation and use of LEF-1 or compounds altering LEF-1 signalling for treating or preventing diseases.

Stipendiaten

Lan Dan: Stipendium über die Gesellschaft der Freunde der MHH e.V.

Murat Ünalán: Stipendium über das MD/PhD-Programm der MHH.

Andri Pramono: Stipendium über das MD/PhD-Programm der MHH.

Kshama Gupta: Stipendium über das MD/PhD-Programm der MHH.

Daniel Kotlarz (Dr. med.): Stipendium über die Deutsche José Carreras-Stiftung.

Katarina Janikova (PhD): Stipendium über den DAAD.

Olga Hummel (Dr. med.): Stipendium über das BMBF.

Christin Herbst (Dr. med.): Stipendium über das BMBF.

Thanaseelan Pushpanathan (PhD): Stipendium über das BMBF.

Cornelia Wermes (Dr. med): Mitglied des Ärztlichen Beirats der Deutschen Hämophiliegesellschaft.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Karl Welte (Prof. Dr. med.): Aufsichtsrat des Universitätsklinikums der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster; Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfAM); Mitglied des Aufsichtsrates des Integrierten Forschungs- und Therapiecenters der Universität Innsbruck.

Martin Stanulla (Prof. Dr. med.): Internationale BFM-Studiengruppe (I-BFM-SG); wissenschaftlicher Sekretär; ALL-BFM Studiengruppe; wissenschaftlicher Koordinator; Interdisziplinäre Gesellschaft für Umweltmedizin (IGUMED); wissenschaftlicher Beirat.

Christoph Klein (Prof. Dr. med.): DFG-Gutachtungsgremium "Sonderforschungsbereich"; Mitglied der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover; Mitglied der Studienkommission MD/PhD-Programm der Medizinischen Hochschule Hannover.

Klinik für Kinderheilkunde, Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Armin Wessel

Tel.: 0511 / 532-6750 • E-Mail: wessel.armin@mh-hannover.de • www: herzkind.mh-hannover.de/index.php?id=1

Forschungsprofil

In der Grundlagenforschung bilden Studien zur Morphogenese, Funktion und Visualisierung des frühen embryonalen Herzens im Hinblick auf die Entwicklung von kongenitalen Herzfehlern die Forschungsschwerpunkte der Abteilung. Hierzu laufen aktuell folgende Projekte:

- Weiterentwicklung einer Klimakammer für Studien zur „Live“-Visualisierung der Herzfehlerentstehung am schlagenden embryonalen Herzen
 - „Form follows function“ – Sequentielle Analyse von Form und Funktion des schlagenden frühembryonalen Herzens unter „natürlichen“ experimentellen Bedingungen in einer neuartigen Klimakammer
 - Entwicklung von neuen Verfahren zur Aufnahme einer automatisierten bildbasierten Herzfrequenzmessung am Hühnerembryo für Studien zur Herzfrequenzvariabilität
 - Einsatz und Testung einer neuen Hard- und Software-Lösung (Single-Platform-System: HeartMetrics) zur Erstellung von neuen Referenzwerten für die systematische quantitative Analyse der kardialen Funktion im frühen embryonalen Herzen
 - Quantitative Analyse der kardialen Funktion in experimentell manipulierten frühembryonalen Herzen
 - Erstellung von 3-dimensionalen Modellen („3-D- RepliCasts“) von embryonalen Herzen mittels der sog. Laser-Sintering Technik
 - 4-dimensionale Rekonstruktion der Herzschlauchbildung aus den sog. bilateralen Herzfeldern mit 3-D Datensätzen aus Optischer Kohärenz Tomographie (OCT)
 - Studien zur Morphogenese von komplexen Herzfehlern mit Links-Juxtaposition der Vorhöfe unter Einsatz verschiedener teratogener Substanzen
 - Rekonstruktion von 3-dimensionalen Ventrikelmodellen aus 2-dimensionalen Datensätzen des schlagenden embryonalen Herzens. Ein neues Verfahren zur Validierung kardialer Funktionsparameter
- Folgende Forschungsprojekte bilden den Schwerpunkt der Abteilung in der klinischen Forschung:
- Langzeitstudien zur Entwicklung von Patienten mit therapierten angeborenen Herzfehlern
 - Evaluation der rechtsventrikulären Funktion mittels Conductance-Technik
 - Mitwachsende Herzklappen
 - Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflußtraktes bei Patienten mit kongenitalen kardialen Fehlbildungen

- Nachuntersuchung der Funktion boviner klappentragender Transplantate zur Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes
- Prüfung der Wirksamkeit von inline Filtration bei kritisch kranken Kindern
- Chronische Rechtssherzinsuffizienz
- Pulmonale Hypertension
- Langzeitverlauf bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom

Forschungsprojekte

Wie gehen Eltern von Säuglingen mit angeborenem Herzfehler mit der Krankheit ihres Kindes um?

Kinder mit angeborenen Herzfehlern (Häufigkeit 10 von 1000 Neugeborenen) werden mehrheitlich unmittelbar nach der Geburt oder im ersten Lebensjahr am Herzen operiert und haben nicht immer eine günstige Langzeitprognose. Schon die Mitteilung, dass ihr Neugeborenes einen Herzfehler hat, ist für die Eltern ein Schock. Die anschließenden lebensgefährlichen Eingriffe sowie ihre unmittelbaren und langzeitigen Konsequenzen sind mit erheblichen psychischen und zeitlichen Belastungen verbunden. Bislang gibt es nur wenige Studien zu den Auswirkungen solcher Situationen auf die betroffenen Eltern. Arbeiten zu den Auswirkungen elterlicher Reaktionen auf den Krankheitsverlauf des Kindes sind bisher nicht erschienen.

Im Rahmen einer Verlaufsstudie soll untersucht werden, auf welche Weise Eltern die Situation unmittelbar vor der Operation ihrer kleinen Kinder sowie in einem Zeitraum bis zu einem Jahr danach bewältigen. Zweitens wird untersucht, welche Konsequenzen sich aus den Bewältigungsmustern der Eltern für den Krankheitsverlauf des Kindes ergeben. Drittens werden die resultierenden Muster der Inanspruchnahme medizinischer Versorgungseinrichtungen evaluiert.

Ziele

Im Mittelpunkt des geplanten Projekts stehen Fragen danach, wie Eltern von Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern mit der Erkrankung ihrer Kinder umgehen und ob die Art der Bewältigung bei einer Beobachtungsdauer von 12 Monaten Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf hat. Eine Verlaufsperspektive ist erforderlich, um den Gesundheitszustand der Kinder vor und nach der Operation sowie Veränderungen des elterlichen Verhaltens in Rechnung stellen zu können. Studien zu den Auswirkungen elterlicher Reaktionen auf den Krankheitsverlauf von Kindern mit angeborenen Herzfehlern liegen uns weder aus Deutschland noch aus der internationalen Literatur vor. Es gibt daher keine verlässliche Basis, um beurteilen zu können, in welcher Größenordnung Effekte zu erwarten sind.

Erste Fragestellung

Wird der Gesundheitszustand von Kindern mit operierten angeborenen Herzfehlern durch elterliche Reaktionen und Bewältigungsmuster beeinflusst?

Zweite Fragestellung

Verändern sich über den Beobachtungszeitraum Reaktions- und Bewältigungsmuster von Eltern in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand ihrer Kinder?

Untersuchungspopulation

In der Abteilung Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin der MHH werden in Zusammenarbeit mit dem Bereich Kinderherzchirurgie der Klinik für Thorax-Herz- und Gefäßchirurgie der MHH jährlich ca. 200 Operationen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern durchgeführt. Etwa 60% der Operationen erfolgen innerhalb der ersten 12 Lebensmonate der Kinder. Damit können ca. 100 -120 Kinder pro Jahr für die Studie rekrutiert werden. Unter Berücksichtigung einer 10%igen Ausfallrate und einer 24-monatigen Rekrutierungsphase darf man davon ausgehen, dass wir etwa 180-190 Kinder in die Studie einschließen können.

Die Anlage „Untersuchungsphasen“ (siehe am Ende dieser Darstellung) verdeutlicht, dass das Studiendesign so gestaltet ist, dass alle Patienten, die innerhalb der Rekrutierungsphase von 24 Monaten eingeschlossen werden, die Studie nach der Gesamtlauzeit von 36 Monaten durchlaufen werden.

Der Zeitplan der Studie ist so angelegt, dass der Operationstag als Tag „0“ definiert wird.

Frage- und Untersuchungsprogramm

Erhebung kardiologischer Daten: Kinder

Die vor dem Tag „0“ liegenden Untersuchungen dienen der Erhebung der Familienvorgeschichte (Familienanamnese) in Bezug auf angeborene Herzfehler (erhöhtes Herzfehlerrisiko für das Kind) und andere schweren Erkrankungen, die geeignet sind, eine psychosoziale Belastung für die Eltern zu verursachen.

Die pränatale Feststellung von Herzfehlern ungeborener Kinder ist heute nicht ungewöhnlich. Die Gewissheit, dass das Kind einen Herzfehler haben wird, beeinflusst die psychische Situation der Eltern ebenfalls und muss deshalb berücksichtigt werden.

Am Tag „0“ wird der Operationsmodus sowie die Technik der Durchführung der Operation erfasst soweit das für den postoperativen Verlauf und die psychomentele Entwicklung des Kindes notwendig ist. Es ist bekannt, dass Kinder, die innerhalb des ersten Lebensmonats im Herzstillstand in tiefer Hypothermie operiert wurden, bei Einschulung Entwicklungsrückstände gegenüber den Kindern aufweisen, die am gleichem Herzfehlertyp (Transposition der großen Arterien) aber in der „Low-Flow“ Technik an der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden.

Der unmittelbar postoperative Verlauf wird hinsichtlich der Dauer und der wesentlichen intensivmedizinischen Maßnahmen (Katecholaminpflichtigkeit, Beatmungsdauer, Aufenthalt auf der Intensivstation) und gravierender unerwünschter Ereignisse, die die Entwicklung beeinflussen können (Reanimationen, Hirnblutungen, Thrombosen, Stoffwechselentgleisungen) evaluiert.

Mit der Erfassung des kardialen Status bei Entlassung aus der Klinik beginnt die Phase der Verlaufsuntersuchungen (VLU). Bei Entlassung werden erfasst: Der postoperative Status (kurative, reparative oder palliative Operation, Restdefekte), der kardiale Funktionsstatus nach Dopplerechokardiographie (Ventrikelgröße und Funktion, Dopplerindizes des Herzzeitvolumens), der Herzrhythmusstatus (EKG, 24-Stunden EKG), der klinische Status (Leistungsfähigkeit, persistierende Herzinsuffizienz) und der

Entwicklungsstatus (in Anlehnung an die Methodik bei der Vorsorgeuntersuchung des entsprechenden Zeitpunktes (nach Kinder-Untersuchungsheft herausgegeben vom Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen „Gelbes Heft“)).

Studienrelevante Verlaufsuntersuchungen (VLU) erfolgen 2, 6 und 12 Monate nach der Operation. Bei diesen VLU werden erneut dieselben Daten wie bei der Entlassung erhoben.

Zur besseren Vergleichbarkeit des Entwicklungsstatus der operierten Kinder mit gesunden Kindern wird eine möglichst enge zeitliche Überstimmung der VLU mit den Terminen der regulären Vorsorgeuntersuchungen (U 2 bis U 7) gemäß „Gelbem Heft“ angestrebt. Mit diesem Vorgehen wird ein einfaches, aber allgemein gebräuchliches Verfahren zur Erhebung des Entwicklungsstandes eingesetzt, das bei Bedarf auch eine Vergleichbarkeit mit den Daten gesunder Kinder ermöglicht.

Eine detaillierte Erfassung kardiologischer Maße ist notwendig, um die initiale Schwere des Herzfehlers und den Effekt der Herzoperation auf den positiven Krankheitsverlauf zu objektivieren.

Kardiologische Daten des Kindes

- Herzrhythmusstörungen
- Buchhorn- Score zur Bestimmung des Grades der Herzinsuffizienz:

Punkte	Atemfrequenz	Gewichtszunahme	Schwitzen	Diuretika
0	< 45 /min	> 400 g/Monat	Kein	Keine
1	46 – 60 /min	200 – 400 g/Monat	Beim Füttern/Weinen	Spirolacton
2	61 – 80 /min	<200 g/Monat	In Ruhe	& Furosemid <2 mg/kg
3	> 80 /min	Keine	In Ruhe	& Furosemid >2 mg/kg

Herzinsuffizienz-Score für Säuglinge nach Reiner Buchhorn

Erhebung sozialwissenschaftlich- psychologischer Daten: Eltern und Kinder

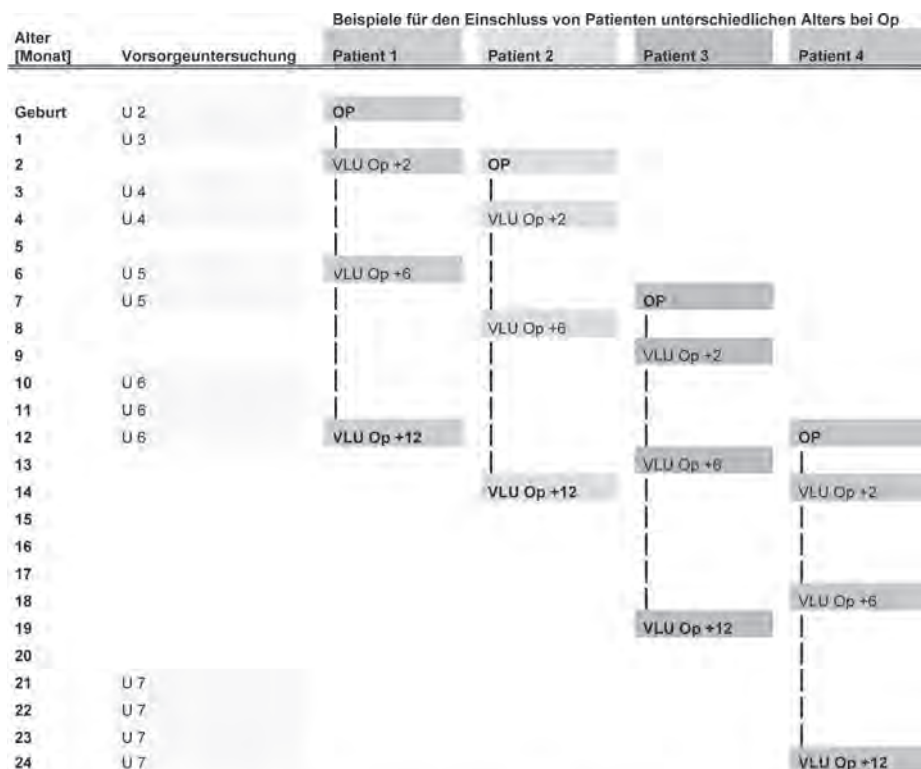
- Individuenzentrierte Daten
- Nicht individuenzentrierte Daten

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. A. Wessel, Leiter der Abteilung Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin der MHH; Prof. Dr. phil. S. Geyer, Leiter Medizinische Soziologie der MHH; Förderung: DFG.

Zusammensetzung der Arbeitsgruppe:

- Der an der Medizinischen Soziologie angesiedelte und von Dr. Jürgen Collatz geleitete Forschungsverbund Prävention und Rehabilitation verfügt über eine seit 1996 entwickelte Expertise zur Evaluation stationärer Rehabilitationsmaßnahmen von Müttern und Kindern.
- Der Abteilung Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin der MHH fachlich assoziiert ist die der Abteilung Herz- und Thoraxchirurgie angehörende Kinderherzchirurgie. Dr. Thomas Breyman ist als leitender Kinderherzchirurg Kooperationspartner des geplanten Projekts.
- Die mit der Medizinischen Soziologie der MHH eng kooperierende Medizinische Psychologie (PD. Dr. Karin Lange) verfügt über langjährige Erfahrung in der Betreuung von Kindern mit Diabetes Typ 1 sowie deren Eltern. Das Projekt kann auf die Expertise von Frau PD Lange zurückgreifen, indem im Bereich Diabetes gesammelte Erfahrungen auf Fragestellungen des geplanten Projekts übertragen werden können.

„Zeitschema zum Ablauf der Untersuchungsphasen“



Legende: Beispielhafte Darstellung des zeitlichen Studienablaufs von 4 Säuglingen bei Operation und Studienbeginn in unterschiedlichem Alter während des 1. Lebensjahres. Zeiträume der regulären Kindervorsorgeuntersuchungen (U2 bis U7) gemäß "Gelbem Heft" gelb unterlegt. Man erkennt, dass die studienbedingten Verlaufsuntersuchungen (VLU) überwiegend in die Zeifenster der regulären Vorsorgeuntersuchungen (U) fallen.

Patient 1 Operation (Op) in der Neugeborenenzeit. Beginn des individuellen Studienablaufs.
3. Verlaufsuntersuchung im Alter von 12 Monaten (VLU Op+12). Ende des individuellen Studienablaufs.

Patient 2 Operation (Op) im 2. Lebensmonat. Beginn des individuellen Studienablaufs.
3. Verlaufsuntersuchung im Alter von 14 Monaten (VLU Op+12). Ende des individuellen Studienablaufs.

Patient 3 Operation (Op) im 7. Lebensmonat. Beginn des individuellen Studienablaufs.
3. Verlaufsuntersuchung im Alter von 19 Monaten (VLU Op+12). Ende des individuellen Studienablaufs.

Patient 4 Operation (Op) im 12. Lebensmonat. Beginn des individuellen Studienablaufs.
3. Verlaufsuntersuchung im Alter von 24 Monaten (VLU Op+12). Ende des individuellen Studienablaufs.

Weitere Forschungsprojekte

Weiterentwicklung einer Klimakammer für Studien zur „Live“-Visualisierung der Herzfehlerentstehung am schlagenden embryonalen Herzen (Grundlagenforschung)

■ Projektleiter: PD Dr. med. Talât Mesud Yelbuz. In Kooperation mit Prof. Dr.-Ing. habil. Dr. h.c. Prof. E.h. Bodo Heimann, Dipl.-Ing. J. Thommes und Dipl.-Ing. S. Baron am Institut für Robotik der Leibniz Universität Hannover; Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung.

Wie gehen Eltern von Säuglingen mit angeborenem Herzfehler mit der Krankheit ihres Kindes um? (Klinische Studie)

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. A. Wessel, Leiter der Abteilung Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin der MHH, und Prof. Dr. phil. S. Geyer, Leiter Medizinische Soziologie der MHH; Förderung: DFG.

Evaluation der rechtsventrikulären Funktion mittels Conductance-Technik (Experimentelle und klinische Studie)

■ Projektleiter: OA Dr. H. Bertram, Dr. C. Beck. Kooperation mit Prof. Kramer, Abt. Kinderkardiologie und Biomedizinische Technik Universität Kiel und Prof. Hofbeck, Abt. Kinderkardiologie, Universität Tübingen; Förderung: Förderverein Deutsche Kinderherzzentren St. Augustin.

Prospektive, randomisierte Studie zur Wirksamkeit von inline Filtration bei kritisch kranken Kindern (Klinische Studie)

■ Projektleiter: OA Dr. M. Sasse; Förderung: Firma PALL und B. Braun.

Auswirkungen von Infusionspartikeln auf menschliche Zelllinien (Experimentelle Studie)

■ Projektleiter: OA Dr. M. Sasse. Kooperation mit dem Fraunhofer Institut Hannover, Abt. Immunologie und Allergologie; Förderung: Firma PALL und B. Braun.

Mitwachsende Herzklappen (Experimentelle Studie)

■ Projektleiter: OA Dr. D. Böthig. Kooperation mit Prof. A. Haverich (Projektleiter), THG der MHH und Dr. T. Breymann, Abteilung THG der MHH, Leiter des Bereichs Kinderherzchirurgie; Förderung: Fördergemeinschaft Deutscher Kinderherzzentren.

Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflußtraktes bei Patienten mit kongenitalen kardialen Fehlbildungen (Auswertung von Daten der Europäischen Contegra-Multicenterstudie)

■ Projektleiter: OA Dr. D. Böthig. Kooperation mit Dr. T. Breymann (Projektleiter), Abteilung THG der MHH, Leiter des Bereichs Kinderherzchirurgie. Förderung: Fa. Medtronic, Minneapolis, USA.

Europäische Contegra-Multicenterstudie zur Ermittlung von Faktoren, die mit Frühversagen des Conduits einhergehen (EuCon-Studie)

■ Projektleiter: OA Dr. D. Böthig. Kooperation mit Dr. T. Breymann (Projektleiter), Abteilung THG der MHH, Leiter des Bereichs Kinderherzchirurgie; Förderung: Fa. Medtronic, Minneapolis, USA.

Contegra-Schlussfähigkeit unter wechselnden Belastungen: Vergleich von Kernspin- und Echo-Ergebnissen (HanCon-Studie)

■ Projektleiter: OA Dr. D. Böthig. Kooperation mit Dr. T. Breymann (Projektleiter), Abteilung THG der MHH, Leiter des Bereichs Kinderherzchirurgie; Förderung: Fa. Medtronic, Minneapolis, USA.

E-Learning für Kinderherzchirurgie

■ Projektleiter: OA Dr. D. Böthig. Kooperation mit Dr. T. Breymann (Projektleiter), Abteilung THG der MHH, Leiter des Bereichs Kinderherzchirurgie; Förderung: TUI Stiftung, Hannover.

Weitere Forschungsprojekte ohne externe Förderung

„Form follows function“ – Sequentielle Analyse von Form und Funktion des schlagenden frühembryonalen Herzens unter „natürlichen“ experimentellen Bedingungen in einer neuartigen Klimakammer (Grundlagenforschung)

■ Projektleiter: PD Dr. med. Talât Mesud Yelbuz. In Kooperation mit Prof. Dr.-Ing. habil. Dr. h.c. Prof. E.h. Bodo Heimann, Dipl.-Ing. J. Thommes und Dipl.-Ing. S. Baron am Institut für Robotik der Leibniz Universität Hannover.

Rekonstruktion von 3-dimensionalen Ventrikelmodellen aus 2-dimensionalen Datensätzen des schlagenden embryonalen Herzens. Ein neues Verfahren zur Validierung kardialer Funktionsparameter (Grundlagenforschung)

■ Projektleiter: PD Dr. med. Talât Mesud Yelbuz. In Kooperation mit Prof. Dr.-Ing. habil. Dr. h.c. Prof. E.h. Bodo Heimann, Dipl.-Ing. J. Thommes und Dipl.-Ing. S. Baron am Institut für Robotik der Leibniz Universität Hannover

Entwicklung eines Verfahrens zur Aufnahme einer automatisierten bildbasierten Herzfrequenzmessung an einem Hühnerembryo (Grundlagenforschung)

■ Projektleiter: PD Dr. med. Talât Mesud Yelbuz und PD Dr. med. Kambiz Norozi. In Kooperation mit Dipl.-Ing. J. Thommes und Dipl.-Ing. S. Baron am Institut für Robotik der Universität Hannover.

4-dimensionale Rekonstruktion der frühen Herzschlauchbildung aus den sog. bilateralen Herzfeldern mit OCT-Datensätzen in Form von RepliCasts (Grundlagenforschung)

■ Projektleiter: PD Dr. med. Talât Mesud Yelbuz. In Kooperation mit Dr. S. Mottl-Link und Dr. I. Wolf aus der Abt. für Medizinische und Biologische Informatik am Deutschen Krebsforschungszentrum der Universität Heidelberg.

Ultrahigh resolution real-time OCT system with an ultra-broadband source (fs-laser/PCF) for the study of cardiac morphology and development (Grundlagenforschung)

■ Projektleiter: PD Dr. med. Talât Mesud Yelbuz. In Kooperation mit Peter Anderson, PhD, Senior Scientist Lars Thrane, MSc, PhD, Scientist und Finn Pedersen, Research Technician, Risø National Laboratorium, Optics and Fluid Dynamics Department, Roskilde, Dänemark.

Aufbau einer open-source-basierten Umgebung für telemedizinische Konsultationen im Bereich der Kinderherzchirurgie

■ Verantwortlicher Mitarbeiter: OA Dr. D. Böthig. Kooperation mit Dr. T. Breymann (Projektleiter), Abteilung THG der MHH, Leiter des Bereichs Kinderherzchirurgie. Weitere Kooperationspartner: J Dunkel, Fachbereich Informatik der Fachhochschule Hannover.

Chronische Rechtsherzinsuffizienz (Klinische Studie, multizentrisch)

■ Projektleiter: Prof. Dr. A. Wessel. Kooperation mit dem Kompetenznetz „Angeborene Herzfehler“ (Sprecher: Prof. Dr. med. P. Lange, Deutsches Herzzentrum Berlin).

Pulmonale Hypertension (Klinische Studie, multizentrisch)

■ Projektleiter: OA Dr. H. Bertram. Kooperation mit dem Kompetenznetz „Angeborene Herzfehler“ (Sprecher: Prof. Dr. med. P. Lange, Deutsches Herzzentrum Berlin).

Nachuntersuchung der Funktion boviner klappentragender Transplantate zur Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (Klinische Studie)

■ Projektleiter: OÄ Frau Dr. S. Lohrmann, OA Dr. D. Böthig. Kooperation mit Dr. T. Breymann, Abteilung THG der MHH, Leiter des Bereichs Kinderherzchirurgie.

Langzeitverlauf bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom (Klinische Studie)

■ Projektleiter: Prof. Dr. A. Wessel

Originalpublikationen

Boethig D, Goerler H, Westhoff-Bleck M, Ono M, Daiber A, Haverich A, Breymann T. Evaluation of 188 consecutive homografts implanted in pulmonary position after 20 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 Jul;32(1):133-42.

Brent BE, Jack T, Sasse M. In-line filtration of intravenous fluids retains 'spearhead'-shaped particles from the vascular system after open-heart surgery. *Eur Heart J.* 2007 May;28(10):1192.

Geyer S, **Norozi K, Zoega M, Buchhorn R, Wessel A.** Life chances after surgery of congenital heart disease: the influence of cardiac surgery on intergenerational social mobility. A comparison between patients and general population data. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007 Feb;14(1):128-34.

Goerler H, Warnecke G, Winterhalter M, Müller C, Ballmann M, **Wessel A, Haverich A, Strüber M, Simon A.** Heart-lung transplantation in a 14-year-old boy with Alström syndrome. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Nov;26(11):1217-8.

Maecker B, **Jack T, Zimmermann M, Abdul-Khaliq H, Burdelski M, Fuchs A, Hoyer P, Koepf S, Kraemer U, Laube GF, Müller-Wiefel DE, Netz H, Pohl M, Toenshoff B, Wagner HJ, Wallot M, Welte K, Melter M, Offner G, Klein C.** CNS or bone marrow involvement as risk factors for poor survival in post-transplantation lymphoproliferative disorders in children after solid organ transplantation. *J Clin Oncol.* 2007 Nov 1;25(31):4902-8.

Misske J, Männer J, Yelbuz TM. Does the stage 16 embryo in Hamburger-Hamilton's „Series of normal stages in the development of the chick embryo“ have a potential „conotruncal“ heart defect? *Pediatr Cardiol.* 2007 Jul-Aug;28(4):263-6.

Norozi K, Beck C, Osthaus WA, Wille I, Wessel A, Bertram H. Electrical velocimetry for measuring cardiac output in children with congenital heart disease. *Br J Anaesth.* 2008 Jan;100(1):88-94. Epub 2007 Nov 16.

Norozi K, Wessel A, Buchhorn R, Alpers V, Arnhold JO, Zoega M, Geyer S. Is the Ability index superior to the NYHA classification for assessing heart failure? : Comparison of two classification scales in adolescents and adults with operated congenital heart defects. *Clin Res Cardiol.* 2007 Aug;96(8):542-7. Epub 2007 Jun 27.

Norozi K, Bahlmann J, Raab B, Alpers V, Arnhold JO, Kuehne T, Klimes K, Zoega M, Geyer S, Wessel A, Buchhorn R. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled trial of beta-blockade in patients who have undergone surgical correction of tetralogy of Fallot. *Cardiol Young.* 2007 Aug;17(4):372-9. Epub 2007 Jun 18.

Norozi K, Wessel A, Alpers V, Arnhold JO, Binder L, Geyer S, Zoega M, Buchhorn R. Chronotropic incompetence in adolescents and adults with congenital heart disease after cardiac surgery. *J Card Fail.* 2007 May;13(4):263-8.

Ono M, **Boethig D, Goerler H, Lange M, Westhoff-Bleck M, Breymann T.** Somatic development long after the Fontan operation: factors influencing catch-up growth. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Nov;134(5):1199-206.

Ono M, Goerler H, **Boethig D, Westhoff-Bleck M, Hartung D, Breymann T.** Valve-sparing operation for aortic root aneurysm late after Mustard procedure. *Ann Thorac Surg.* 2007 Jun;83(6):2224-6.

Ono M, Goerler H, Kallenbach K, **Boethig D**, Westhoff-Bleck M, Breymann T. Aortic valve-sparing reimplantation for dilatation of the ascending aorta and aortic regurgitation late after repair of congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Apr;133(4):876-9.

Ono M, **Boethig D**, Akin E, Goerler H, Breyermann T. Coexistent cardiac rhabdomyoma with mitral valve anomaly in patients with tuberous sclerosis: a case report. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Mar;55(2):120-1.

Orhan G, Baron S, **Norozi K**, Männer J, Hornung O, Blume H, **Misske J**, Heimann B, **Wessel A**, **Yelbuz TM**. Construction and establishment of a new environmental chamber to study real-time cardiac development. *Microsc Microanal*. 2007 Jun;13(3):204-10.

Osthaus WA, Huber D, **Beck C**, Winterhalter M, **Boethig D**, **Wessel A**, Sümpelmann R. Comparison of electrical velocimetry and transpulmonary thermodilution for measuring cardiac output in piglets. *Paediatr Anaesth*. 2007 Aug;17(8):749-55.

Schrauder A, Henke-Gendo C, **Seidemann K**, **Sasse M**, Cario G, Moericke A, Schrappe M, Heim A, **Wessel A**. Varicella vaccination in a child with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2007 Apr 7;369(9568):1232.

Thommes J, **Yelbuz TM**, Baron S, **Norozi K**. Reconstruction of the Electrocardiogram of a Developing Chick Embryo Based on Video Recordings of the Heart: Non-Invasive Electrocardiogram in Chick Embryo. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007 Oct 25; [Epub ahead of print]

Übersichtsarbeiten

Engberding R, **Yelbuz TM**, Breithardt G. Isolated noncompaction of the left ventricular myo-

cardium – a review of the literature two decades after the initial case description. *Clin Res Cardiol*. 2007 Jul;96(7):481-8.

Buchbeiträge, Monographien, Herausgeberschaft von Büchern

Thrane, L, **Norozi, K**, Männer, J, Pedersen, F, Mottl-Link, S, Engelbrecht-Larsen, H, Andersen, PE, **Wessel, A**, **Yelbuz, TM**. In vivo and 3D visualization of coronary artery development by optical coherence tomography, *Proceedings SPIE 6627, 662709* (2007).

Wessel, A, Grabitz R, Bürsch J. Fallotsche Tetralogie. In: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Kardiologie. Hrsg.: Achim A. Schmaltz. Urban & Fischer, München, 2007, Seite 69-72.

Grabitz R, **Wessel, A**, Bürsch J. Transposition der großen Arterien. In: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Kardiologie. Hrsg.: Achim A. Schmaltz. Urban & Fischer, München, 2007, Seite 73-75.

Wessel, A, Grabitz R, Bürsch J. Double outlet right ventricle (Ursprung beider Arterien aus dem rechten Ventrikel. In: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Kardiologie. Hrsg.: Achim A. Schmaltz. Urban & Fischer, München, 2007, Seite 72-79.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 10 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Kambiz Norozi (PD Dr. med.): Kardiale Funktionsparameter und Herzinsuffizienz zwei Jahrzehnte nach Korrektur angeborener Herzfehler: Befunde bei Erwachsenen mit Fallot'scher Tetralogie.

Promotionen

S. Schoof (Dr.med.): Frauen und Männer mit angeborenen Herzfehlern: Gibt es mehr als 20 Jahre postoperativ normabweichende geschlechtsspezifische Unterschiede hämodynamischer Parameter?

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

A. Wessel (Prof. Dr.): Mitglied der Programmkommission der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung eV. (DGK); Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK).

T.M. Yelbuz (PD Dr. med.): Gutachter des Fachjournals Microscopy & Microanalysis.

K. Norozi (PD Dr. med.): Gutachter des Fachjournals American Journal of Cardiology.

D. Böthig (Dr. med.): Gutachter der Fachjournale Thoracic and Cardiovascular Surgeon und European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.

Klinik für Kinderheilkunde, Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen

■ Direktor: Prof. Dr. Jochen H.H. Ehrich

Tel.: 0511 / 532- 213 • E-Mail: ehrich.jochen@mh-hannover.de • www.m-hannover.de/243.html

Forschungsprofil

Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeit der Abteilung sind das akute und chronische Organversagen von Niere und Leber sowie angeborene Stoffwechselerkrankungen. Hierbei stehen einerseits Ursachen und Vermeidung eines Organversagens im Vordergrund, andererseits die Möglichkeiten einer Organersatztherapie. Infolge der verbesserten Prognose eines Leber- oder Nierenversagens im Kindesalter durch die Option einer Organtransplantation kommt der langfristigen Prognose bezüglich der Funktion des Transplants und der Komorbidität besondere Bedeutung zu. Hierbei greifen grundlagenorientierte Untersuchungen zum Energiestoffwechsel und NO-Stoffwechsel sowie Untersuchungen zu Wirksamkeit und Verträglichkeit immunsuppressiver Behandlungsstrategien und Untersuchungen zu Wachstum, Entwicklung und Neurologie der Kinder und Jugendlichen ineinander. In einer Vielzahl von Projekten kooperieren wir mit anderen Zentren der MHH und weiteren wissenschaftlichen Einrichtungen.

Forschungsprojekte

Neurologische Komplikationen und Spätfolgen des hämolytisch-urämischen Syndroms im Kindesalter

Das hämolytisch–urämische Syndrom (HUS) ist gekennzeichnet durch die Trias hämolytische Anämie, Urämie, und Thrombozytopenie. Es handelt sich um eine Erkrankung des Kindesalters. Ursächlich geht in Deutschland meist eine Infektion mit enterohämorrhagischen E.coli voraus (D+HUS). Eine neurologische Beteiligung tritt bei 17-41% der Patienten auf, von den Überlebenden mit neurologischer Komplikation zeigen etwa 30% neurologische Spätfolgen. Die Inzidenz in Niedersachsen beträgt 0,2/100000 Personen/Jahr, so dass mit etwa 16 Erkrankungen jährlich gerechnet werden muss.

Zur genaueren Charakterisierung von neurologischen Komplikationen bei Kindern mit HUS wurden zwei retrospektive Untersuchungen durchgeführt:

In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Neuroradiologie wurde bei den 126 an der Medizinischen Hochschule Hannover zwischen Juli 1996 and Dezember 2006 behandelten Kindern die Wertigkeit bildgebender Verfahren untersucht. 33 Patienten wiesen klinische Zeichen einer Beteiligung des zentralen Nervensystems (Stupor, Koma, Krampfanfälle und fokale-neurologische Funktionsstörungen) auf. Zerebrale Bildgebung wurde bei 24 Patienten durchgeführt, die entweder eine progrediente

Bewusstseinsstörung, Krampfanfälle oder eine fokale neurologische Funktionsstörung zeigten. Keine Bildgebung erfolgte bei 9 Kindern, die lediglich eine vorübergehende Bewusstseinsstörung zeigten. Zehn Kinder wurden lediglich computertomographisch (CT) untersucht, bei 4 erfolgten Magnetresonanztomographien (MRT) und bei 10 wurden beide Verfahren angewandt. Auffällige Befunde wurden bei 15 Patienten erhoben. Die Auswertung der Befunde von 21 Kindern, die im Rahmen von 3 Tagen nach Beginn der neurologischen Symptomatik untersucht wurden, zeigte eine Überlegenheit der MRT, insbesondere der bei 10 Patienten durchgeführten Diffusionswichtung, bezüglich der Sensitivität. Während zwei Patienten, die eine isolierte Diffusionsstörung in der fronto-parietalen weissen Substanz zeigten, zum Entlassungszeitpunkt keine neurologische Störung mehr aufwiesen, zeigten Patienten mit

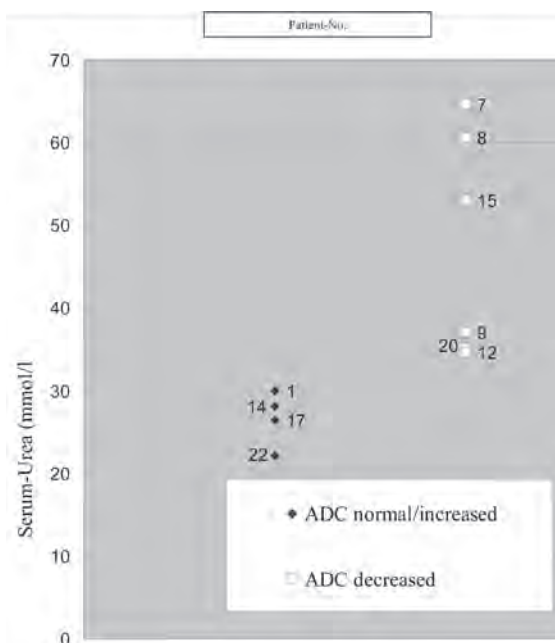


Abb.1: Initiale Diffusionswichtung in den ersten 72 h der neurologischen Beteiligung: Patienten 1, 14, 17 und 22 ohne Diffusionsstörung mit normalen oder erhöhten ADC-Werten hatten niedrigere Serum Harnstoff Werte als Patienten 7,8,9,12,15 und 20 mit Diffusionsstörung (reduzierte ADC).

einer kombinierten Diffusionsstörung sowohl der weissen Substanz periventrikulär als auch der Basalganglien oder infratentoriellen Läsionen Residuen. Die Kinder mit Diffusionsstörungen wiesen zum Untersuchungszeitpunkt höhere Harnstoffwerte im Serum auf als die Kinder ohne Diffusionsstörungen (Abbildung 1). Dies ist ein Hinweis darauf, dass neben der beim HUS typischen Endothelschäden im Sinne einer Vaskulitis pathophysiologisch auch ein Disequilibriumsyndrom bedeutsam sein kann.

In einer zweiten Studie wurden kognitive Spätfolgen untersucht. Hierfür wurde ein anderes Untersuchungsfenster gewählt, damit Kinder im Alter zwischen 6 und 18 Jahren untersucht werden konnten. Von 111 Patienten, die zwischen Januar 1989 und Juni 2004 an der Medizinischen Hochschule Hannover wegen eines D+HUS behandelt wurden, traten bei 29 neurologische Komplikationen auf. 22 dieser Patienten haben überlebt. Von diesen wurden 14 zwischen 6 und 18 Jahren mittels HAWIK-III-R untersucht, zusätzlich 3 Patienten, die an der Charité behandelt wurden. Aus der Gruppe der Kinder und

Jugendlichen, die an der Medizinischen Hochschule Hannover im selben Zeitraum wegen eines D+HUS ohne neurologische Komplikation behandelt wurden, wurden 17 im Alter vergleichbare Patienten als Kontrollgruppe ausgewählt. Die Kinder beider Gruppen waren zum Zeitpunkt der Erkrankung zwischen 0 und 10 Jahre alt, zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zwischen 6 und 18 Jahre. Kinder nach HUS mit neurologischer Beteiligung wiesen einen Gesamt IQ von 92+21 (Mittelwert, Standardabweichung) auf, Kinder nach HUS ohne neurologische Beteiligung einen Gesamt IQ von 105+15. Eine signifikante Differenz (T-Test, $p < 0,05$) ergab sich im Verbalteil (97+21 im Vergleich zu 112+19). Die Untersuchung zeigte, dass Kinder mit einer neurologischen Beteiligung im Rahmen eines D+HUS auch Jahre nach der Erkrankung Defizite insbesondere im Bereich der verbalen Verarbeitung aufweisen.

Beide Untersuchungen zeigen exemplarisch für mit einem Organversagen einhergehende Erkrankungen des Kindesalters neurologische Probleme und kognitive Spätfolgen auf. In einer weiteren Studie untersuchen wir die kognitive Entwicklung nach neonatalem Nierenversagen und Nierentransplantation. In der Beurteilung des langfristigen Erfolgs einer Organersatztherapie, insbesondere einer Organtransplantation, kommt diesen Daten eine wesentliche Rolle zu. Zusätzlich planen wir im Rahmen des IFB „Transplantation“ Daten zur körperlichen, psychometrischen und kognitiven Entwicklung sowie der Lebensqualität der Patienten zu erheben.

■ Projektleiter: Hartmann H; In Kooperation mit der Abteilung für Neuroradiologie der MHH (Abteilungsleiter Prof. Dr. H. Lanfermann)

Weitere Forschungsprojekte

Bereich Nephrologie

Bestimmung CMV- und Adenovirus-spezifischer T-Zellen nach pädiatrischer Nierentransplantation

■ Projektleiter: Ahlenstiel T, Pape L

Everolimus and Low-Dose CsA after induction with Basiliximab, Prednisolone and Ciclosporine A

■ Projektleiter: Pape L; Förderung: EudraCT 2006-001407-11

Proteomanalyse im Urin als diagnostisches Verfahren bei vesicoureteralem Reflux: Prospektive und retrospektive Studie

■ Projektleiter: Drube J, Ehrich J; Förderung: ProInno, Förderkennzeichen KF0373501UL6

HAES (Voluven®) vs. Humanalbumin 20% in der Nephrotischen Krise: Randomisierte Studie

■ Projektleiter: Pape L, Ehrich JH

**EPO bei dialysepflichtigem Hämolytisch-Urämischem Syndrom als Endothelzell-
protektiver Faktor: Randomisierte Studie**

■ Projektleiter: Pape L

**Aktivierung von mTOR in Nephrektomiepräparaten von pädiatrischen ARPKD-
Patienten**

■ Projektleiter: Haffner D (Rostock), Pape L, Franke D

TWIST-Studie (Frühe Steroidreduktion nach Nierentransplantation)

■ Projektleiter: Pape L

**GFR-Bestimmung nach Nierentransplantation / Vergleich nuklearmedizinischer mit
laborchemischen Methoden**

■ Projektleiter: Pape L, Berding G

Wachstumshormontherapie bei niereninsuffizienten Kindern unter 3 Jahren

■ Studienleitung: Franke D

**Wachstumstörungen bei Kindern mit chronischer Leberinsuffizienz und assoziierter
Niereninsuffizienz vor und nach Lebertransplantation**

■ Franke D, Zivicnjak M, Pfister ED, Förderung: Novo Nordisk

Bereich Metabolismus

**Energiestoffwechsel, NO-Metabolismus und Genotyp/Phänotyp Korrelation bei
Schimke-immunoossärer Dysplasie**

■ Projektleiter: Lücke T, Das AM, Ehrich JHH in Kooperation mit Tsikas D (Inst. f. klinische Pharmakologie der MHH) und Boerkoel CF (Dept. of Molec. and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Texas, USA)

**Störungen des Energiestoffwechsels sowie der Fettsäureoxidation einschließlich
ATPsynthase Regulation bei Organdysfunktion**

■ Projektleiter: Das AM, Lücke T, Illsinger S

Effekt von Ciclosporin A auf Energie- und Fettsäurestoffwechsel in vitro

■ Projektleiter: Illsinger S, Das AM, Lücke T

Energiestoffwechsel in Endothelzellen aus Schwangerschaften mit HELLP-Syndrom

■ Projektleiter: Illsinger S, Bode J, Mallunat L, Hagebölling F, Das AM in Koop. mit Screeninglabor Hannover (Sander J, Janzen N)

Referenzwerte für Aminosäuren, Organische Säuren und Oxalat bei Frühgeborenen

■ Projektleiter: Illsinger S, Das AM in Kooperation mit Bohnhorst B (Päd. I)

Physiologische Entwicklung von Acylcarnitin- und Aminosäurekonzentrationen bei Kindern

■ Projektleiter: Das AM. Müller-Ebhardt L in Kooperation mit Screeninglabor Hannover (Sander J, Sander S, Peter M)

Beeinflussung von Atmungskettenfunktion und mitochondrialer DNA-Depletion durch ‚Nucleoside-analoge reverse transcriptase‘ Inhibitoren in Präadipozyten

■ Projektleiter: Das AM, Lücke T in Kooperation mit Behrens GMN (Immunologie der MHH)

Sucrase-Isomaltase Mangel: Genotyp-Phänotyp Korrelation

■ Projektleiter: Das AM, Lücke T in Kooperation mit Naim H (Biochemie, Tierhochschule Hannover); Förderung: Fa Orphan Europe

Junge Erwachsene mit PKU: Alimentäre Defizite, Körperzusammensetzung, neuronale Datenverarbeitung

■ Projektleiter: Das AM, Mitarbeiter: Kanzelmeyer N, Meyer U, Zivicnjak M, Koch S, Illsinger S, Lücke T; Förderung: Fa. Meta X, Friedberg

NO-Stoffwechsel bei metabolischen und nephrologischen Erkrankungen

■ Projektleiter: Lücke T, Das A, in Kooperation mit Tsikas D (Klin. Pharmakologie)

Bereich Neurologie

Neurologische und psychometrische Folgen bei Kindern mit hämolytisch-urämischem Syndrom

■ Projektleiter: Hartmann H, Ehrich JHH

Neurologische und psychometrische Folgen bei Kindern mit neonatalem Nierenversagen und chronischer Niereninsuffizienz

■ Projektleiter: Hartmann H, Ehrich JHH

Retrospektive Analyse der neurologischen Komorbidität nierentransplantierter Kinder und Jugendlicher

■ Projektleiter: Hartmann H, Lücke T, Pape L

Therapie idiopathischer generalisierter Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen mit Valproinsäure versus Topiramate: Effekte auf Gewicht und Fettstoffwechsel

■ Projektleiter: Lücke T, Hartmann H

Untersuchungen zur pathophysiologischen Bedeutung des NO-Metabolismus bei Kindern und Jugendlichen mit Migräne

■ Projektleiter: Lücke T, Hartmann H

Bereich Psychologie-Anthropologie-Endokrinologie:

Wachstum und Entwicklung chronisch kranker Kinder: der Einfluss von Gender und erworbenen bzw. angeborenen Erkrankungen

■ Projektleiter: Zivicnjak M, Franke D

Wachstum bei Kindern mit hypophosphatämischer Rachitis: Eine Multicenterstudie

■ Projektleiter: Zivicnjak M, Haffner D (Rostock)

Anthropometrische und psychomotorische Veränderungen bei Kindern mit idiopathischem Wachstumshormonmangel vor und nach Therapie mit Wachstumshormon

■ Projektleiter: Franke D, Zivicnjak M.

Bereich Hepatologie Gastroenterologie

Verbesserung der Compliance nach Lebertransplantation durch Einmalgabe der Basisimmunsuppression

■ Projektleiter: Pfister ED; Förderung: Fa. Astellas

Multiple Washout Technik zur Beurteilung früher pulmonaler Veränderungen beim Alpha-1-Antitrypsinmangel

■ Projektleitung: Hansen G, Gappa M, Schwerk N, Pfister ED, Bindeballe K

Zahnmedizinische Veränderungen bei Gallengangatresie

■ Projektleiter: Schilke R, Pfister ED

SINTRA-Study (Evaluation der intraoperativen Steroidgabe bei primärer Lebertransplantation im Kindesalter), Multicenterstudie

■ Lokal Investigator Pfister ED, Fuchs A; Förderung: Fa. Novartis

Evaluation bezüglich der Sicherheit einer Immunsuppression mit MMF und reduzierter CsA-Dosis im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation

■ Projektleiter: Melter M, Pfister ED, Rauschenfels S; Förderung: Fa. Roche

Proteomanalyse im Urin-Identifizierung von Biomarkern zur frühzeitigen Diagnostik und besseren Verlaufskontrolle einer beginnenden Niereninsuffizienz

■ Projektleiter: Melter M, Grothues D, Ehrich JHH; Förderung: Fa. Novartis, Mosaiques Diagnostics and Therapeutics AG

Originalpublikationen

Arneil, G., Boda, D., **Ehrich, J. H.**, Fanconi, A., Habib, R., Hallman, N., The founding and early history of the European Society for Paediatric Nephrology (ESPN). *Pediatr Nephrol*, 2007, **22**(3 Suppl): p. 1-15.

Betke, K., **Ehrich JHH**, Janda J, Katz M, Rubino A., Thirty years of the Union of National European Paediatric Societies and Associations (UNEPSA). *Eur J Pediatr*, 2007. 166: p. 349-57.

Clewing JM, Antalfy BC, **Lücke T**, Najafian B, Marwedel KM, Hori A, Powel RM, Najera L, Santa Cruz K, Hicks MJ, Armstrong DL, Boerkoel CF. Schimke immuno-osseous dysplasia: a clinicopathological correlation. *J Med Genet* 2007, **44**(2):122-30.

Clewing, J.M., Clewing JM, Fryssira H, Goodman D, Smithson SF, Sloan EA, Lou S, Huang Y, Choi K, **Lücke T**, Alpay H, André JL, Asakua Y, Biebuyck-Gouge N, Bogdanovic R, Bonneau D, Cancrinil C, Cochat P, Cockfield S, Collard L, Cordeiro I, Cormier-Daire V, Cransberg K, Cutka K, Deschenes G, **Ehrich JHH**, Frund S, Georgaki H, Guillen-Navarro E, Hinkelmann B, Kanariou M, Kasap B, Kilic SS, Lama G, Lamfers P, Loirat C, Majore S, Milford D, Morin D, Zdemir N, Pontz BF, Proesmans W, Psoni S, Reichenbach H, Reif S, Rusu C, Saraiva JM, Sakallioglu O, Schmidt B, Shoemaker L, Sigaudy S, Smith G, Sotsiou F, Stajic N, Stein A, Stray-Pedersen A, Taha D, Taque S, Tizard J, Tsimaratos M, Wong NACS, Boerkoel CF. Schimke-immuno-osseous dysplasia: Suggestions of genetic diversity. *Human Mutation* 2007, **28**(3):273-83.

Drube J, Geerlings C, Taylor R, Mengel M, **Ehrich JH**, Fifteen-year remission of a steroid-resistant nephrotic syndrome sustained by cyclosporine A. *Pediatr Nephrol*, 2007. **22**(4): p. 600-2.

Ehrich JH, Geerlings C, **Zivicnjak M**, **Franke D**, Geerlings H, Gellermann J. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant*, 2007. **22**(8): p. 2183-93.

Ehrich JH and Eke FU. Malaria-induced renal damage: facts and myths. *Pediatr Nephrol*, 2007. **22**(5): p. 626-37.

Haffner D, Hoyer PF, Zimmerhackl LB, Toenshoff B, **Ehrich JHH**, Gahr M, Mueller-Wiefel DE, Therapieempfehlung zur Lupusnephritis bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2007: p. 1-12.

Glas J, Konrad A, Schmechel S, Dambacher J, Seiderer J, Schroff F, **Wetzke M**, Roeske D, Török HP, Tonenchi L, Pfennig S, Haller D, Griga T, Klein W, Epplen JT, Folwaczny C, Lohse P, Göke B, Ochsenkühn T, Mussack T, Folwaczny M, Müller-Myhsok B, Brand S. The ATG16L1 Gene Variants rs2241879 and rs2241880 (T300A) Are Strongly Associated With Susceptibility to Crohn's Disease in the German Population. *Am J Gastroenterol*. 2007 Dec 17 (Epub).

Glas J, Seiderer J, **Wetzke M**, Konrad A, Török HP, Schmechel S, Tonenchi L, Grassl C, Dambacher J, Pfennig S, Maier K, Griga T, Klein W, Epplen JT, Schiemann U, Folwaczny C, Lohse P, Göke B, Ochsenkühn T, Müller-Myhsok B, Folwaczny M, Mussack T, Brand S. rs1004819 is the main disease-associated IL23R variant in German Crohn's disease patients: combined analysis of IL23R, CARD15, and OCTN1/2 variants. *PLoS ONE*. 2007 Sep 5; **2**(9):e819.

Glas J, Török HP, Tonenchi L, **Wetzke M**, Beynon V, Teshome MY, Cotofana S, Schiemann U, Griga T, Klein W, Epplen JT, Folwaczny C,

Folwaczny M, Mussack T, Weiss EH. The 14-bp deletion polymorphism in the HLA-G gene displays significant differences between ulcerative colitis and Crohn's disease and is associated with ileocecal resection in Crohn's disease. *Int Immunol.* 2007 May;19(5):621-6. Epub 2007 Apr 19.

Hartmann H, Herchenbach J, Stephani U, Ledaal P, Donnerstag, F, **Lücke T, Das AM**, Christen HJ, Hagedorn M, Meins M. Novel Mutations in Exon 6 of the GFAP Gene Affect a Highly Conserved IF Motif in the Rod Domain 2B and are Associated with Early Onset Infantile Alexander Disease. *Neuropediatrics*, 2007. 38(3): p. 143-7.

Illsinger S, Marquardt I, **Lücke T**, Hellerud C, Korenke C, **Das AM**, Two cases of isolated glycerol kinase deficiency with heterogeneous neurological symptoms. *Dev Med Chil Neurol* 2007, 49: 396-7.

Kölker S, Garabade SF, Boy N, Maier EM, Meisner T, Mühlhausen C, Hennermann JB, **Lücke T**, Häberle J, Baumlötter J, Haller W, Müller E, Zschocke J, Burgard P, Hoffmann GF. Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by newborn screening in germany. *Pediatric research* 2007, 62(3):357-63.

Lücke T., Kanzelmeyer N, Chobanyan K, Tsikas D, **Franke D**, Kemper M, **Ehrich J, Das A**, Elevated asymmetric dimethylarginine (ADMA) and inverse correlation between circulating ADMA and glomerular filtration rate in children with sporadic focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). *NDT* 2007(Epub).

Lücke T, Clewing JM, Boerkoel CF, **Hartmann H, Das AM**, Knauth M, Becker H, Donnerstag F, Cerebellar atrophy in Schimke-

immuno-osseous dysplasia, *Am J Med Genet A* 2007, 143: 2040-5.

Lücke T, Das AM, Hartmann H, Sykora KW, Donnerstag F, Schmid-Ott G, Grigull L, Developmental outcome in five children with Hurler syndrome after stem cell transplantation: a pilot study, *Dev Med Child Neurol* 2007, 49: 693-696.

Lücke T, Kanzelmeyer N, Kemper MJ, Tsikas D, **Das AM**, Developmental changes in L-arginine/nitric oxide pathway from infancy to adulthood: plasma asymmetric dimethylarginine levels decrease with age. *Clin Chem Lab Med* 2007, 45: 1525-30.

Lücke T, Korenke GC, Poggenburg I, Bentele KH, **Das AM, Hartmann H**. Maternal vitamin B12 deficiency: cause for neurological symptoms in infancy, *Z Geburtshilfe Neonatol* 2007, 211: 157-61.

Lun A, Suslovych M, **Drube J**, Ziebig R, Pavicic L, **Ehrich JHH**, Reliability of different expert systems for profiling proteinuria in children with kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007.

Maecker B, Jack T, Zimmermann M, Abdul-Khaliq H, Burdelski M, Fuchs A, Hoyer P, Koepf S, Kraemer U, Laube GF, Muller-Wiefel DE, Netz H, Pohl M, Toenshoff B, Wagner HJ, Wallot M, Welte K, **Melter M, Offner G**, Klein C. CNS or bone marrow involvement as risk factors for poor survival in post-transplantation lymphoproliferative disorders in children after solid organ transplantation. *J Clin Oncol*, 2007, 25(31): p. 4902-8.

Pape L. Factors impacting living donor kidney function following transplantation in children and adults. *Pediatr Transplant.* 2007;11(8):823-4.

Pape L, Ahlenstiel T, Ehrich JH, Offner G. Reversal of loss of glomerular filtration rate in children with transplant nephropathy after switch to everolimus and low-dose cyclosporine A. *Pediatr Transplant*, 2007. 11(3): p. 291-5.

Pape L, Ahlenstiel T, Kreuzer M, Ehrich JH. Improved gastrointestinal symptom burden after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in kidney transplanted children. *Pediatr Transplant* 2007;11;epub 4.11.2007.

Pape L, Ehrich JHH, Offner G., Young for young! Mandatory age-matched exchange of paediatric kidneys. *Pediatr Nephrol*, 2007. 22: p. 477-9.

Schmidt C, Lepsverdze E, Chi SL, **Das AM**, Pizzo SV, Dityatev A, Schachner M, Amyloid precursor protewin and amyloid beta-peptide bind to ATPsynthase and regulate ist activity at the surface of neural cells. *Mol Psychiatry*, 2007, [E.pub].

Schmechel S, Konrad A, Diegelmann J, Glas J, **Wetzke M**, Paschos E, Lohse P, Göke B, Brand S. Linking genetic susceptibility to Crohn's disease with Th17 cell function: IL-22 serum levels are increased in Crohn's disease and correlate with disease activity and IL23R genotype status. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Feb;14(2):204-12.

Stankov MV, **Lücke T, Das AM**, Schmidt RE, Behrens GM, Relationship of mitochondrial DNA depletion and respiratory chain activity in preadipocytes treated with nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther* 2007, 12: 205-16.

Zivicnjak M, Franke D, Filler G, Haffner D, **Froede K**, Nissel R, Haase S, **Offner G**, **Ehrich JHH**, Querfeld U. Growth impairment

shows an age-dependent pattern in boys with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 2007. 22(3): p. 420-9.

Übersichtsarbeiten

Ehrich J, Stengritt D. Entwicklung und Bedeutung der Kindernephrologie in Europa 1950-2006. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten*, 2007. 36: p. 1-5.

Mischak H, Apweiler R, Banks RE, Conaway M, Coon J, Dominiczak A, **Ehrich JHH**, Fliser D, Girolami M, Hermjakob H, Hochstrasser D, Jankowski J, Julian BA, Kolch W, Massy ZA, Neusuess C, Novak J, Peter K, Rossing K, Schanstra J, Semmes OJ, Theodorescu D, Thongboonkerd V, Weissinger EM, Van Eyk JE, Yamamoto T. Clinical proteomics: A need to define the field and to begin to set adequate standards. *Proteomics Clin Appl*, 2007. 1: p. 148-56.

Pape L. and Ehrich JHH. Dialyse oder Nierentransplantation? *paediatric hautnah*, 2007(S1): p. S61- S66.

Buchbeiträge

Ehrich J, Glukokortikoid-Therapie in der Kindernephrologie, in *Kortikosteroidtherapie in der Pädiatrie*, Gaedicke G, Editor. 2007, UNI-MED Verlag Bremen p. 112-117.

Hartmann H, Kortison in der Neuropädiatrie in *Kortikosteroidtherapie in der Pädiatrie*, Gaedicke G, Editor. 2007, UNI-MED Verlag Bremen p. 42-49.

Lücke T, Bogena B, Droste S, Illsinger S, Bigalke H, Das AM Regulation der Atmungskette am intakten Nervus-Phrenicus Hemidiaphragma In: *Aktuelle Neuropädiatrie 2006*. Novartis Pharma Verlag, Nürnberg 2007, 307-315.

Pfister ED, Nachsorge nach Lebertransplantation in H. Köhler, T. Wenzl in Pädiatrische Gastroenterologie, SPS Verlagsgesellschaft, 2007.

Pfister ED, Kupferspeicherkrankheit- Morbus Wilson in Klinik und Therapie bei chronischen Darm- und Lebererkrankungen, SPS Verlagsgesellschaft, 2007.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 40 publiziert.

Promotionen

Geerlings, Christoph (Dr.): Immunsuppressive Therapie des steroidresistenten, nephrotischen Syndroms mit fokaler Glomerulosklerose oder glomerulären Minimalläsionen bei Kindern.

Hoppe, Julia (Dr.): Pädiatrische Spendernieren haben bei Kindern eine bessere Transplantatfunktion und bessere Langzeitüberlebensrate als adulte Spenderorgane.

Wedekin-Gärtner, Mirja (Dr.): Ätiologie und Prognose der akuten und chronischen Niereninsuffizienz im Säuglingsalter.

Stipendien

Ahlenstiel T. (Dr.): 3jähriges Kindernephrologisches Weiterbildungssipendium des KfH.

Wissenschaftspreise

Anibh M. (Prof. Dr.) Das: Julius-Springer Pädiatriepreis.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

A. Das (Prof. Dr.): Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM).

H. Hartmann (Dr.): Mitglied einer Kommission der ILAE und WHO zur Entwicklung von Guidelines für Diagnostik und Therapie kindlicher Epilepsien.

L. Pape (Priv.-Doz Dr.): Mitglied im Arbeitskreis Transplantation der APN im „Wissenschaftlichen Komitee“.

ED. Pfister (Dr.): Mitglied der Arbeitsgruppe zum Update der S3-Leitlinie der DGVS und des Kompetenznetz Hepatitis „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis C-Infektion“ und der Arbeitsgruppe pädiatrische Lebertransplantation der GPGE zur Erstellung von Leitlinien und Standards.

Klinik für Kinderheilkunde, Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie

■ Direktor: Prof. Dr. Gesine Hansen

Tel.: 0511 / 532-9138 • E-Mail: paed-pulmo-neo@mh-hannover.de • www.kinderheilkunde1-mhh.de

Forschungsprofil

Die in der Abteilung bestehenden Forschungsschwerpunkte orientieren sich an den klinischen Schwerpunkten in den Gebieten der pädiatrischen Pneumologie, Neonatologie, Allergologie, Immunologie und Rheumatologie. Das Forschungsprofil der Abteilung umfasst sowohl klinische Forschung als auch experimentelle Forschung.

Experimentelle Forschung

Ein neuer immunologisch-allergologischer Forschungsschwerpunkt der Abteilung ist mit der Leitung der Abteilung durch Prof. Gesine Hansen im November 2005 entstanden. Ihre Arbeitsgruppe sucht nach immunmodulatorischen Mechanismen zur kausalen Therapie des allergischen Asthma bronchiale bzw. anderer allergischer Erkrankungen und beschäftigt sich dabei vor allem mit der Interaktion von Antigen-präsentierender Zelle und T Zelle sowie den Mechanismen der Induktion von Toleranz gegenüber Antigenen wie Allergenen und des Zusammenhangs von Infektion und Allergieentstehung. Diese Thematik integriert sich gut in die Forschungslandschaft der MHH (z.B. SFB 587, SFB 566, Graduiertenkolleg Allergologie). Darüber hinaus entwickelt Ihre Arbeitsgruppe neue Methoden zur immunologischen Diagnostik. Ein fest etablierter wissenschaftlicher Schwerpunkt der Abteilung wird durch die Forschergruppe von Prof. Dr. Dr. Tümmler vertreten, die die Pathogenese der Mukoviszidose und die Genomik von *Pseudomonas aeruginosa*, einem besonders für die Patienten mit Mukoviszidose hochpathogenen Erreger, untersucht. Darüberhinaus analysiert die Forschergruppe Mechanismen der Kolonisation, Invasion und Persistenz von *Pseudomonas aeruginosa* im Respirationstrakt. Ebenso auf *Pseudomonas* fokussiert hat sich die wissenschaftliche Arbeitsgruppe von PD Dr. Ulrich Baumann, die im Mausmodell Untersuchungen zur Entwicklung einer mukosalen *Pseudomonas*-Vakzine für Patienten mit Mukoviszidose durchführt. Gemeinsam mit den Herz-Thorax-Chirurgen ist die Abteilung an klinischen und experimentellen Untersuchungen zur Lungen-Transplantation beteiligt. Frau Prof. Christiane Dammann stärkt mit ihren Untersuchungen zu den molekularen Mechanismen der Lungenentwicklung die wissenschaftliche Verbindung von Neonatologie und Pulmonologie in der Abteilung.

Klinische Forschung

Die in der Grundlagenforschung verfolgten Schwerpunkte sind ebenso in der klinischen Forschung vertreten. Die MHH Hannover stellt eines der größten Mukoviszidose Zentren Deutschlands dar. PD Dr. Manfred Ballmann leitet eine multizentrische, multinationale prospektiv-randomisierte Studie, in

der die optimale Therapie des Typ 3 Diabetes bei Mukoviszidose untersucht wird. Weiteres Thema ist die erweiterte Diagnostik bei Kindern, bei denen ein Verdacht auf Mukoviszidose besteht, der mit den Standardmethoden nicht geklärt werden kann. Frau Prof. Gappa eröffnet mit der Erarbeitung einer Methode zur funktionellen Charakterisierung der Lungenentwicklung die Möglichkeit, nicht nur die molekularen Mechanismen der Lungenentwicklung, sondern durch Lungenfunktionsprüfung schon bei Frühgeborenen auch die klinischen Aspekte der Lungenentwicklung zu untersuchen. Darüber hinaus erlaubt die von ihr weiter entwickelte Methode des Multiple Breath Wash Out eine wesentlich genauere Analyse der Funktion der peripheren Atemwege, als es mit den bisher zur Verfügung stehenden Methoden möglich war. Die Allergologie wird nicht nur in der Grundlagenforschung, sondern auch in der klinischen Forschung durch die Arbeitsgruppe von Prof. Gesine Hansen weiter etabliert. Hierbei interessieren vor allem die Mechanismen der Toleranzinduktion gegen Allergene, des Brechens von bereits etablierter Toleranz gegen Allergene sowie die Ursachen für die Entstehung von Allergien.

Forschungsprojekt

Functional characterization of novel pathogenicity determinants of *Pseudomonas aeruginosa*

The metabolically versatile *Pseudomonas aeruginosa* that is widely distributed in soil and aquatic habitats at a low frequency, is an increasingly prevalent opportunistic human pathogen and is the most common Gram-negative bacterium found in nosocomial and life-threatening infections of immunocompromised or critically ill patients. Syndromes can vary from local to systemic, subacute to chronic, and superficial and self-limiting to life-threatening. It is an important etiological agent for ear and eye infections, pneumonia and superinfection of burn wounds. Chronic infections with *P. aeruginosa* frequently occur in the urogenital tract of patients with paraplegia. Individuals with cystic fibrosis (CF) are especially disposed to chronic airway infections with *P. aeruginosa* that determine morbidity and mortality in the majority of patients.

Nosocomial pneumonia at intensive care units is a major medical problem responsible for high mortality and elevated costs in intubated and mechanically ventilated patients. Mortality rates reach, despite aggressive antibiotic therapy, 30-60% for pneumonia, 27-50% for bacteremia and 80-100% for bacteremic pneumonia. Thus, infections with *P. aeruginosa* are a major burden for human health and economy. Therapeutic approaches are limited by the rapid emergence of multidrug resistant strains. Hence, we need novel drug targets for therapeutic interventions. To identify yet undescribed targets that are essential for the initiation and maintenance of infection, we set up the signature-tagged mutagenesis (STM) screening method to screen for novel genes that are essential survival and virulence of *P. aeruginosa* in various habitats including the mammalian respiratory tract.

STM is a mutation-based screening method that uses a population of transposon mutants for the identification of essential genes by negative selection. A pool of mutants can simultaneously be examined because they are differentiated by unique DNA marker sequences, the 'signature tags'. The pools of mutants are exposed to the habitat of interest. One screens for mutants that are unable to

survive or to grow because they are inactivated in a key gene for survival in this habitat of interest. The beauty of the technology is an *in vivo* selection process done by the habitat among a mixed population of mutants (Figure 1).

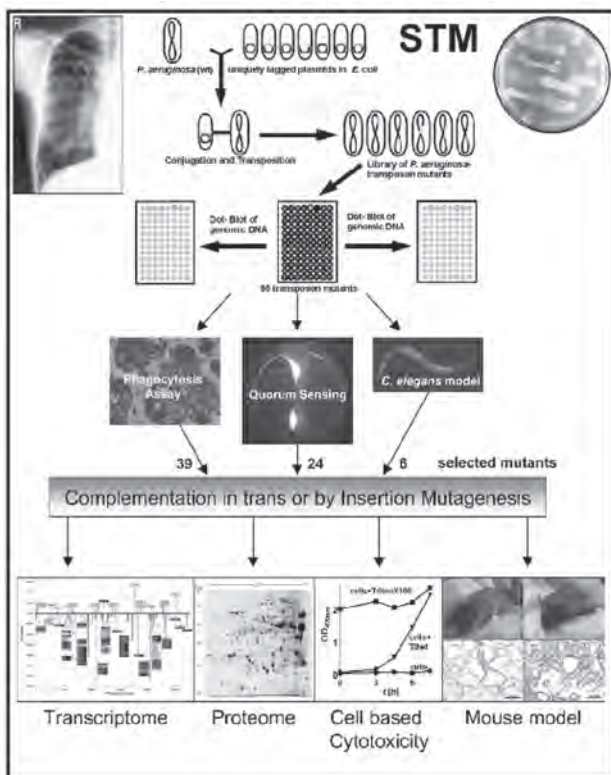


Figure Legend: The flow chart provides an overview of the experimental approach. A transposon library was constructed in *P. aeruginosa* strain TBCF10839 with a vector carrying variable signature tags. The mucoid strain TBCF10839 (right upper corner) had caused severe chronic lung infection in an individual with CF (see chest roentgenogram, left upper corner). Strain TBCF10839 is able to grow in PMNs which are considered to be the human host's most proficient antipseudomonal weapon. The STM library was screened for mutants that were attenuated in the killing of the nematode *C. elegans*, deficient in cell-to-cell communication and production of virulence or survival in PMNs in phagocytosis assays, respectively. The assays revealed in total 69 attenuated mutants. Then the sequences adjacent to the transposon insertion sites were sequenced to identify the inactivated gene. To verify the causative relationship between transposon insertion and mutant phenotype, the transposon mutants were complemented with the intact gene or operon, or the target gene was inactivated by insertion mutagenesis. Next, the phenotype of yet uncharacterized targets was investigated.

The differential expression profile of wild-type strain and mutant was compared in transcriptome and proteome under standard conditions (growth of bacteria in nutrient-rich medium, lower panel). The most promising targets were further investigated in their differential transcriptome upon exposure to nutrient limitation, oxidative stress or mediators of the innate immune response, their cytotoxicity to CHO and airway epithelial cells and their virulence in *C. elegans* killing assays and an acute murine airway infection model. Finally, bioassays were set up on a case-to-case basis to elucidate the specific function of an individual gene product.

The whole STM library was screened for mutants that were significantly more susceptible to killing by human polymorphonuclear leukocytes (PMNs) than the wild type strain. The PMN is the critically important effector cell in innate immunity to control infection with *P. aeruginosa*, at least in the acute setting. Hence the screening of the library for genes whose inactivation sensitizes TBCF10839 to killing by PMNs identifies key components of the bacterial weaponry to resist the most important antipseudomonal defense mechanism of the human host. Sets of 48 mutants with differential tags were exposed to polymorphonuclear leukocytes (PMNs) in phagocytosis assays *ex vivo*. Next, we searched for mutants that are deficient in cell-to-cell signalling and the secretion of virulence effector proteins. Third, the mutant bank was screened for mutants that were attenuated in killing of the

nematode *Caenorhabditis elegans*. Numerous studies have demonstrated during the last years that this genetically tractable worm is a useful model system to elucidate pathogenicity mechanisms of *P. aeruginosa*. Finally, we investigated the fitness of colony morphology variants in murine airways to mimic the diversification of *P. aeruginosa* into morphotypes and niche specialists in chronically infected lungs, a phenomenon called 'dissociative behaviour'.

The screens revealed in total 69 attenuated mutants. Twelve of the 69 inactivated genes have a function experimentally demonstrated in *P. aeruginosa* and for a further 12 genes the encoded function can be predicted from a well characterized strong homologue in another organism. Fifteen genes carry conserved motifs or have weak homologues in other species so that a tentative assignment to a functional category is feasible. Thirty genes have no homology to any previously reported sequence or are homologues of previously reported genes of unknown function. Hence, by the time of writing 45 novel potential virulence determinants had been identified by the three screens. Twenty-three yet uncharacterized genes were selected as the most promising targets for further analysis. Site-directed insertion mutagenesis and/or complementation with the wild type gene verified for 15 genes the causative role of the transposon-inactivated gene for the respective phenotype.

The 15 confirmed targets are currently being characterized in more depth. Homology searches in the databases suggested that two genes most likely encode enzymes. We decided to resolve their function directly from bioassays *in vitro*. The encoded proteins were overexpressed in the heterologous host *E. coli* and purified. Colleagues at the Helmholtz Institute for Infection Biology, Gregor Hagelueken and Wolf-Dieter Schubert, resolved the crystal structures of the two proteins, the rubredoxin reductase RdxR and the alkylsulfatase SdsA1. SdsA1 allows *P. aeruginosa* to utilize primary sulfates such as SDS as sole carbon or energy source. Its crystal structure revealed three distinct domains that combine to a new structural class of enzymes. The N-terminal catalytic domain with a binuclear Zn²⁺ cluster is a new member of the metallo-β-lactamase fold family, the novel, yet undescribed central dimerization domain ensures resistance to high concentrations of SDS, while the C-terminal domain provides a hydrophobic groove, presumably to recruit long aliphatic substrates. NAD(P)H:rubredoxin reductase (RdxR) and two rubredoxins (Rdxs) constitute an electron transport (ET) pathway that allows *P. aeruginosa* to resist killing by PMNs by the inactivation of peroxide and oxygen radicals. The structure of RdxR of *P. aeruginosa* both alone and in complex with Rdx was resolved. RdxR consists of two cofactor-binding domains and a C-terminal domain essential for the specific recognition of Rdx. Only a small number of direct interactions govern mutual recognition of RdxR and Rdx.

Most other candidate targets were first analyzed in their impact on the global genomic expression profile in order to get a clue for the function of the encoded gene product. Planctonic cells of wild-type strain and isogenic mutant grown in liquid nutrient-rich medium to late exponential phase were compared in their transcriptome and proteome. Subsequently selected targets were tested in their cytotoxicity to CHO and airway epithelial cells *in vitro*. Their virulence was assessed in *C. elegans* killing assays and in acute murine airway infection models *in vivo* (Figure 1). Thereby the mutants often behaved differently in the various infection models pointing to a variable impact of individual virulence determinants in unrelated hosts and cells. Thus, a particular determinant may be essential for virulence in one species, but not necessarily in another, phylogenetically distant species.

The 15 novel, yet uncharacterized virulence determinants belong to numerous functional categories such as transporters, transcriptional regulators, enzymes, membrane constituents, adhesins or structural proteins, however, none of these proteins falls into the category of secreted effector proteins that encompasses most known virulence determinants of *P. aeruginosa*. Although the targets are highly diverse in their primary role in the cell, they share characteristics of how they modulate the virulence of *P. aeruginosa*. Most targets are inconspicuous when planctonic bacteria are growing in nutrient-rich medium. The targets become major determinants of virulence upon exposure to specific hosts and/or exposure to specific stress conditions or host defence mechanisms. Moreover, the amount and composition of nutrients that are provided by the inhabited niche may also influence the production of virulence factors in *P. aeruginosa*. In other words, at least in case of the metabolically versatile *P. aeruginosa*, the utilized metabolic pathways to generate energy and precursors for biosynthesis and the synthesis of virulence effector molecules, are embedded in one tightly interwoven regulatory network.

■ Participating Scientists: Thorsten Adams, Tammy Chang, Antje Munder, Elza Rakhimova, Lutz Wiehlmann; project leader: Burkhard Tümmler. Financial support: BMBF (PathoGenomics programme, July 2002 – June 2006) and DFG (SFB 587, project A9, since July 2005).

Weitere Forschungsprojekte

CF-Diabetes-Studie (Internationale prospektive randomisierte Interventionsstudie)

■ Projektleiter: M. Ballmann; Förderung: Mukoviszidose e.V.

ELITE-Studie (Inhalative Frühtherapie bei Pseudomonas aeruginosa Besiedlung der Atemwege)

■ Projektleiter: M. Ballmann; Förderung: Novartis

Aspire-Studie (Pulverinhalation von Antibiotika)

■ Projektleiter: M. Ballmann; Förderung: Novartis

Tobramycin-Inhalationsmodi: Vergleich und Serumspiegel

■ Projektleiter: M. Ballmann; Förderung: Pari

Sportprogramm bei Kindern und Jugendlichen mit CF

■ Projektleiter: M. Ballmann; Förderung: Mukoviszidose e.V.

Development of an antipseudomonal vaccine

■ Projektleiter: U. Baumann, B.-U. von Specht; Förderung: ZIT

Pre-clinical optimisation of a Pseudomonas vaccine

■ Projektleiter: U. Baumann; Förderung: DFG

ErbB receptors in fetal lung development

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann, A. Schmiedl; Förderung: DFG

Androgens in fetal lung maturation

■ Projektleiter: H. Nielsen, C.E.L. Dammann, S. Ramadurai; Förderung: NIH

Wissenschaftliche Evaluation einer Aufklärungskampagne zum Shaken Baby Syndrome

■ Projektleiter: D.B. Bartels, M.J. Brinkhaus, A. Deberzin, C.E.L. Dammann, O. Dammann, N. Wilke; Förderung: Sponsoren aus Stiftungen und Industrie

NEOBRAIN – A project committed to protect the newborn brain

■ Projektleiter: O. Dammann; Förderung: EU

Polysensibilisierung – Ansätze im Mausmodell zum besseren Verständnis

■ Projektleiter: A.-M. Dittrich; Förderung: DFG

Ultrasonic pneumography- a suitable screening tool for monitoring cystic fibrosis lung disease?

■ Projektleiter: M. Gappa; Förderung: Mukoviszidose e.V.

Asthma bronchiale bei Schulanfängern in der Region Hannover

■ Projektleiter: M. Gappa, D. Bartels; Förderung: Industrie (GlaxoSmithKline)

Erhebung von Lungenfunktions-Normalwerten (Spirometrie, Ultraschall-Pneumographie und NO-Messung) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Die LUNOKID-Studie

■ Projektleiter: D. Berdel, A. von Berg (Wesel), M. Gappa; Förderung: Industrie (GlaxoSmithKline)

Materno-fetaler Toleranztransfer im murinen Asthma-Modell

■ Projektleiter: G. Hansen; Förderung: DFG (SFB 587 „Immunreaktion der Lunge bei Infektion und Allergie“, Projekt B14)

Die Rolle des kostimulatorischen Moleküls 4-1BB und seines Liganden 4-1BBL beim Asthma bronchiale.

■ Projektleiter: G. Hansen; Förderung: DFG

Einsatz hochparalleler Einzelmolekül-Detektion in der pharmakogenetischen Diagnostik bei Therapie des kindlichen Asthma bronchiale

■ Projektleiter: C. Hennig; Förderung: HILF-Programm

Differentiation of embryonic stem cells into type II alveolar epithelial cells: identification of key factors for differentiation, proof of functionality and establishment of a preclinical nonhuman primate in vitro model

■ Projektleiter: U. Martin, G. Hansen; Förderung: DFG (Klinische Forschergruppe "Lungentransplantation" KFO 123: Projekt 6)

The Microbial Efficacy and Safety of Two Treatment Regimes of Inhaled Nebuliser Solution (TNS) for the Treatment of Early Onset Pseudomonas aeruginosa Lower respiratory Tract Infection in Subjects with Cystic Fibrosis

■ Projektleiter: S. Junge; Förderung: Novartis

Randomized, placebo-controlled, double-blind study to investigate the efficiency and safety of a week inhalation treatment with glutathione in cystic fibrosis patients

■ Projektleiter: S. Junge; Förderung: Mukoviszidose Institut GmbH

Modulation of the host inflammatory response to Pseudomonas aeruginosa by TNFalpha receptor variants that determine cystic fibrosis disease severity

■ Projektleiter: F. Stanke; Förderung: DFG

Implementation of a living-related organ donation program in clinical lung transplantation: role of psychologic, physiologic and immunologic parameters

■ Projektleiter: M. Strüber, G. Hansen; Förderung: DFG (Klinische Forschergruppe "Lungentransplantation" KFO 123: Projekt 10)

Die Rolle des kostimulatorischen Moleküls CD27 bei allergischem Asthma

■ Projektleiter: T. Werfel, G. Hansen; Förderung: (Graduiertenkolleg „Allergische Entzündung in Lunge und Haut“ GRK 1441/1)

Genetische Modulatoren der Mukoviszidose im Gastrointestinaltrakt

■ Projektleiter: B. Tümmler; Förderung: DFG (SFB 621 Pathologie der intestinalen Mukosa, Projekt C7)

Kolonisation, Invasion und Persistenz von Pseudomonas aeruginosa im Respirationstrakt

■ Projektleiter: B. Tümmler; Förderung: DFG (SFB 587 Immunreaktionen der Lunge bei Infektion und Allergie, Projekt A9)

EuroCareCF – European Coordination Action for Research in Cystic Fibrosis. Work Package 3: Clinical Research: Microbiology

■ Projektleiter: B. Tümmler; Förderung: EU

ECORN-CF – European Centres of Reference Networks for CF

■ Projektleiter: B. Tümmler; Förderung: EU

Expression von *P. aeruginosa* im Respirationstrakt

■ Projektleiter: B. Tümmler; Förderung DFG (Graduiertenkolleg 745 „Mukosale Erreger-Wirt-Interaktionen“, Projekt A3)

Europäisches Graduiertenkolleg (GK 653) „Pseudomonas: Pathogenicity and Biotechnology“, HBRS

■ Förderung: DFG

Intraclonal genome evolution of *P. aeruginosa* in the cystic fibrosis lung

■ Projektleiter: B. Tümmler, L. Wiehlmann; Förderung: DFG

Microbial genome signatures and their application in the identification of orphan environmental sequences to assess complex microbial communities

■ Projektleiter: B. Tümmler, L. Wiehlmann; Förderung: DFG

Key determinants of stress response in *Pseudomonas putida*

■ Projektleiter: B. Tümmler; Förderung: DFG

Entwicklung von genetischen Markern zur Infektabwehr und Resistenz im Atemweg des Schweins (Forscherverbund IRAS). Teilprojekt 5: Assoziationsstudien zur genetischen Suszeptibilität zur Atemwegsinfektion

■ Projektleiter: B. Tümmler; Förderung: BMBF (Kompetenznetz „Funktionelle GenomAnalyse am Tierischen Organismus“ FUGATO)

Systembiologische Analyse der durch Stress induzierten zellulären Schlüsselprozesse von *Pseudomonas putida* KT2440; Teilprojekt 3 (Kompetenznetz Systembiologie von Mikroorganismen SYSMO, Verbundvorhaben PSYMO)

■ Projektleiter: B. Tümmler; Förderung: BMBF

Forschungsprojekte ohne externe Förderung

Einfluss einer HFO-CPAP-Beatmung auf die Apnoe-, Bradykardie- und Hypoxämiehäufigkeit bei Frühgeborenen im Vergleich zur herkömmlichen CPAP-Beatmung

■ Projektleiter: B. Bohnhorst B, S. Rathmann

Vergleich der Wirksamkeit von Doxapram und nasaler CPAP-behandlung auf die Atemregulation von Frühgeborenen

■ Projektleiter: B. Bohnhorst, L. Bejo

Korrelation von Inflammationsreaktion (Bestimmung von Oberflächemarkern mittels ISBC) und neonataler Morbidität

■ Projektleiter: C.Hennig, G. Hansen, M. Dördelmann

Vergleich der Effizienz einer Sauerstoff-Applikation über Nasenbrillen versus über Inkubatoren

■ Projektleiter: C.S. Peter, B. Bohnhorst

ErbB signaling in fetal type II cell growth

■ Projektleiter: H. Nielsen, C.E.L. Dammann, S. Murray, S. Ramadurai

ErbB in the developing lung

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann

ErbB Rezeptoren und Inflammation in der sich entwickelnden Lunge

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann

Nabelschnur-Ex vivo-Modell

■ Projektleiter: O. Dammann, C.E.L. Dammann

ErbB4 is needed as a nuclear chaperone for Stat5A in fetal surfactant synthesis

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann, K. Zscheppang

Adult Rat Bone Marrow Stem Cells Promote Fetal Type II Cell Surfactant Synthesis

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann

Lipopolysaccharide Treatment Potentiates the Structural Delay of Lung Development in ErbB4-Deleted Fetal Lungs

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann, A. Schmiedl

Estrogen Receptor Regulates Surfactant Protein Expression by Co-Regulating ErbB4 Receptor in Mouse Lung Type II Epithelial Cells

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann, K. Zscheppang

ErbB4 Regulates the Intracellular Distribution of Surfactant Proteins in Alveolar Epithelial Type II Cells

■ Projektleiter: A. Schmiedl, C.E.L. Dammann

ErbB Receptors in Hyperoxic Fetal Lung Injury

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann, W. Liu

Gestational dependent NRG expression and Secretion in human umbilicale Endothelial cells

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann, O. Dammann, T. Dörk

NRG as a protector of perinatal brain damage

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann, O. Dammann, T. Dörk, W. Bueter

CD45 Ratios im Schwangerschaftsverlauf

■ Projektleiter: C. Schippert; Mitarbeiter: D Bartels, CEL Dammann, O Dammann, R Hass, B Hollwitz

Originalpublikationen

Baumann U, Gocke K, Gewecke B, Freihorst J, von Specht BU. Assessment of pulmonary antibodies with induced sputum and bronchoalveolar lavage induced by nasal vaccination against *Pseudomonas aeruginosa*: a clinical phase I/II study. *Respir Res* 2007, 8:57.

Becker T, Jansen S, Tamm S, Wienker TF, Tümmler B, Stanke F. Transmission ratio distortion and maternal effects confound the analysis of modulators of cystic fibrosis disease severity on 19q13. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:774-8.

Boztug K, Baumann U, Ballmaier M, Webster D, Sandrock I, Jacobs R, Lion T, Preuner S, Germeshausen M, Hansen G, Welte K, Klein

C. Large granular lymphocyte proliferation and revertant mosaicism: two rare events in a Wiskott-Aldrich syndrome patient. *Haematologica* 2007; 92:e43-5

Bueter W, Dammann O, Zscheppang K, Korenbaum E, Dammann CE. ErbB receptors in fetal endothelium--a potential linkage point for inflammation-associated neonatal disorders. *Cytokine.* Epub 2007 Mar 26.

Cabanski M, Steinmüller M, Marsh LM, Surdziel E, Seeger W, Lohmeyer J. PKR Regulates TLR2/TLR4-Dependent Signalling in Murine Alveolar Macrophages. *American J of Respiratory Cell and Molecular Biology,* Epub 9 Aug. 2007.

- Chang YS, Klockgether J, Tümmler B.** An intragenic deletion in pilQ leads to nonpiliation of a *Pseudomonas aeruginosa* strain isolated from cystic fibrosis lung. *FEMS Microbiol Lett.* 2007;270:201-6.
- Choudhury AR, Ju Z, Djojotubroto MW, Schienke A, Lechel A, Schaetzlein S, Jiang H, **Stepczynska A**, Wang C, Buer J, Lee HW, von Zglinicki T, Ganser A, Schirmacher P, Nakauchi H, Rudolph KL. Cdkn1a deletion improves stem cell function and lifespan of mice with dysfunctional telomeres without accelerating cancer formation. *Nat Genet.* 2007;39:99-105.
- Dammann O**, O'Shea TM. Happiness reconsidered in children with cerebral palsy. *Lancet.* 2007;369:2137-8.
- Dammann O, Bueter W**, Leviton A, Gressens P, **Dammann CEL**. Neuregulin-1: a potential endogenous protector in perinatal brain white matter damage. *Neonatology.* 2007;93:182-187.
- Eitner S, Urschitz MS, Guenther A, Urschitz-Duprat PM, **Bohnhorst B**, Schlaud M, Poets CF. Sleep problems and daytime somnolence in a German population-based sample of snoring school-aged children. *J Sleep Res* 2007; 16:96-101.
- Goerler H, Warnecke G, Winterhalter M, Müller C, **Ballmann M**, Wessel A, Haverich A, Strüber M, Simon A. Heart-Lung Transplantation in a 14-year-old Boy With Alström Syndrome. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2007, 11: 1217-1218.
- Hagelueken G, Wiehlmann L, Adams TM**, Kolmar H, Heinz DW, **Tümmler B**, Schubert WD. Crystal structure of the electron transfer complex rubredoxin rubredoxin reductase of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:12276-81.
- Kahlmann D, Davalos-Misslitz AC, Ohl L, **Stanke F**, Witte T, Förster R. Genetic variants of chemokine receptor CCR7 in patients with systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome and systemic sclerosis. *BMC Genet.* 2007;8:33.
- Klockgether J, Würdemann D, Reva O, Wiehlmann L, Tümmler B.** Diversity of the abundant pKLC102/PAGI-2 family of genomic islands in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol.* 2007;189:2443-59.
- Leonhardt J, Derichs N, Buhr T, **Dammann CEL**, Gluer S. Appendicitis in a preterm infant with incarcerated inguinal hernia. *The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology* 2007; Volume 6, Number 2.
- Liu W, **Zscheppang K**, Murray S, Nielsen HC, **Dammann CEL**. The ErbB 4 receptor in fetal fibroblasts and epithelial type II cells. *Biophys Biochim Acta* 2007;1772:737-47.
- Müller U, Stenzel W, Köhler G, Werner C, Polte T, **Hansen G**, Schütze N, Straubinger RK, Blessing M, McKenzie AN, Brombacher F, Alber G. IL-13 induces disease-promoting type 2 cytokines, alternatively activated macrophages and allergic inflammation during pulmonary infection of mice with *Cryptococcus neoformans*. *J Immunol* 2007; 179:5367-77.
- Montanari S, Oliver A, Salerno P, Mena A, Bertoni G, **Tümmler B**, Cariani L, Conese M, Döring G, Bragonzi A. Biological cost of hypermutation in *Pseudomonas aeruginosa* strains from patients with cystic fibrosis. *Microbiology.* 2007;153:1445-54.

- Polte T, Jagemann A, Foell J, Mittler RS, **Hansen G**. CD137 ligand prevents the development of T-helper type 2 cell-mediated allergic asthma by interferon-gamma-producing CD8+ T-cells. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:1374-85.
- Reva ON**, Hallin PF, Willenbrock H, Sicheritz-Ponten T, **Tümmeler B**, Ussery DW. Global features of the *Alcanivorax borkumensis* SK2 genome. *Environ Microbiol.* 2007; [Epub Dec. 13]
- Schaetzlein S, Kodandaramireddy NR, Ju Z, Lechel A, **Stepczynska A**, Lilli DR, Clark AB, Rudolph C, Kuhnle F, Wei K, Schlegelberger B, Schirmacher P, Kunkel TA, Greenberg RA, Edelmann W, Rudolph KL. Exonuclease-1 deletion impairs DNA damage signaling and prolongs lifespan of telomere-dysfunctional mice. *Cell.* 2007;130:863-77.
- Schwerk N**, **Rokahr C**, **Hansen G**. Cellulitis with Compartment Syndrome as a Komplikation of Varicella Zoster Infection. *Klin Pädiatr* 2007; 21.
- Stanulla M, Dynybil C, Bartels D, **Dördelmann M**, Löning L, Claviez A, Schrappe M. The NQO1 C608T polymorphism is associated with risk of secondary malignant neoplasms after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a matched-pair analysis from the ALL-BFM study group. *Haematologica* 2007, 92:1581-1582.
- Suessmuth S**, Bange FC, **Gappa M**. Multidrug resistant tuberculosis in a 6 year old child. *Paediatr Respir Rev.* 2007;8:265-8.
- Trujillo-Vargas CM, Werner-Klein M, Wohlleben G, Polte T, **Hansen G**, Ehlers S, Erb KJ. Helminth-derived products inhibit the development of allergic responses in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:336-44.
- van Barneveld A**, **Stanke F**, Claaß A, **Ballmann M**, **Tümmeler B**. CFTR protein analysis of splice site mutation 2789+5 G-A. *J Cyst Fibros.* 2007; [Epub Aug. 17].
- Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, Vlkova M, Hernandez M, Detkova D, Bos PR, Poerksen G, von Bernuth H, **Baumann U**, Goldacker S, Gutenberger S, Schlesier M, Bergeron-van der Cruyssen F, Le Garff M, Debre P, Jacobs R, Jones J, Bateman E, Litzman J, van Hagen PM, Plebani A, Schmidt RE, Thon V, Quinti I, Espanol T, Webster AD, Chapel H, Vihinen M, Oksenhendler E, Peter HH, Warnatz K: The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2007.
- Wiehlmann L**, **Munder A**, **Adams T**, **Juhas M**, Kolmar H, **Salunkhe P**, **Tümmeler B**. Functional genomics of *Pseudomonas aeruginosa* to identify habitat-specific determinants of pathogenicity. *Int J Med Microbiol.* 2007;297:615-23.
- Wiehlmann L**, Wagner G, **Cramer N**, **Siebert B**, **Gudowius P**, Morales G, Köhler T, van Delden C, **Weinel C**, **Slickers P**, **Tümmeler B**. Population structure of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:8101-6.
- Wolfberg AJ, **Dammann O**, Gressens P. Anti-inflammatory and immunomodulatory strategies to protect the perinatal brain. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12:296-302.
- Würdemann D**, **Tümmeler B**. In silico comparison of pKLC102-like genomic islands of *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiol Lett.* 2007;275:244-9.
- Zscheppang K**, Liu W, Volpe MV, Nielsen HC, **Dammann CEL**. ErbB4 regulates Fetal Surface Synthesis. *AJP* 2007;293:L429-35.

Übersichtsarbeiten

Ballmann M. Diagnostik der Zystischen Fibrose. *Der Pneumologe* 2007; 4:261-266.

Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, Bisgaard H, Davis GM, Ducharme FM, Eigen H, **Gappa M**, Gaultier C, Gustafsson PM, Hall GL, Hantos Z, Healy MJ, Jones MH, Klug B, Lødrup Carlsen KC, McKenzie SA, Marchal F, Mayer OH, Merkus PJ, Morris MG, Oostveen E, Pillow JJ, Seddon PC, Silverman M, Sly PD, Stocks J, Tepper RS, Viložni D, Wilson NM; American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Jun 15;175(12):1304-45. Review.

Dammann O. Persistent neuro-inflammation in cerebral palsy: a therapeutic window of opportunity? *Acta Paediatr.* 2007; 96:6-7.

Dammann O. Paediatric neurology: the many faces of development. *Lancet Neurol.* 2007; 6:12-4.

Dammann O, Cesario A, Hallen M. NEOBRAIN--an EU-funded project committed to protect the newborn brain. *Neonatology.* 2007; 92:217-8

Dammann O, Leviton A. Perinatal brain damage causation. *Dev Neurosci.* 2007;29:280-8.

Buchbeiträge, Monographien, Herausgeberschaft von Büchern

Junge S. Mukoviszidose. Eine Kinderkrankheit ist erwachsen geworden. In: *Pädiatrie hautnah.* Urban und Vogel; S1/2007, S. 32-38.

Klockgether J, Würdemann D, Wiehlmann L, Binnewies TT, Ussery DW, Tümmler B. Genome Diversity of *Pseudomonas aeruginosa*. In: *Pseudomonas, Genomics and Molecular Biology*, Herausgeber: Pierre Cornelis, Caister Academic Press, Norfolk, UK, S. 19-42.

Thon A, Gahr M. Dermatomyositis. In: *Pädiatrische Rheumatologie*, Herausgeber: Wagner, Dannecker; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2007, S. 331-347.

Ullrich G. Ernährungspsychologie bei Mukoviszidose. In: Keller K-M editor. *Pädiatrische Gastroenterologie – 4.* Heiner Brunner Seminar 2005. Heilbronn: SBS Verlagsgesellschaft; 2007, S. 30-40.

Reva O, Tümmler B. Oligonucleotide Usage Signatures of the *Pseudomonas putida* KT2440 Genome. In: *Pseudomonas, Genomics and Molecular Biology*, Herausgeber: Pierre Cornelis, Caister Academic Press, Norfolk, UK, S 43-64.

Tümmler B, Weißbrodt H. Mukoviszidose. In: *Klinische Infektiologie*, Herausgeber: R. Marre, Th. Mertens, M. Trautmann, W. Zimmerli, Urban & Fischer, München, Jena, S. 1077-1083.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 60 Abstracts veröffentlicht.

Promotionen

Heinz Arnold (Dr. med.): Charakterisierung einer rekombinanten Salmonella-Lebendvaccine zur mukosalen Immunisierung gegen *Pseudomonas aeruginosa* unter Verwendung der fusionierten Außenmembranproteine OprF und OprI als heterolog exprimiertem Impfantigen.

Wolfgang Bueter (Dr. med.): ErbB receptors in fetal endothelium-a potential linkage point for inflammation-associated neonatal disorders.

Sabrina Gerlach (Dr. med.): Evaluation der Multiple-Breath-Washout Technik mit einem Ultraschallmesskopf und Schwefelhexafluorid als Tracergas. Anwendbarkeit in allen Altersgruppen.

Vinod Kumar Magadi Gopalaiah (Dr.rer.nat.): The European CF Twin and Subling Study: Genetic Susceptibility to Infectious Diseases.

Elza Rakhimova (Dr.rer.nat.): Genetic traits of *P. aeruginosa* morphotypes affecting virulence in vivo.

Dieco Würdemann (Dr.rer.nat.): Mobile Geninseln in *Pseudomonas aeruginosa*.

Wissenschaftspreise an Mitarbeiter

Heinz Arnold: Promotionspreis der Medizinischen Hochschule.

Wolfgang Bueter: Best scientific poster award, American Academy for Cerebral Palsy and Development Medicine, Vancouver, Canada.

Anna-Maria Dittrich: Altana Pneumologie-Preis.

Gesine Hansen: Karl Hansen Gedächtnispreis der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie.

Christian Hennig: Posterpreis der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, München.

Stipendiaten

Ann-Kathrin Behrendt (Diplom-Biochemikerin), Deutschland, DFG Stipendium.

Nina Cramer (Diplom-Biochemikerin), Deutschland: DFG-Stipendium.

Colin Davenport (MRes. Master of Research in Bioinformatics), Großbritannien/Neuseeland: DFG-Stipendium.

Imke Glass (Tierärztin), Deutschland: DFG-Stipendium.

Sonja Horatzek (Diplom-Biologin), Deutschland: Lichtenberg-Stipendium.

Gesa Puls (Diplom, medizinische Biotechnologie), Deutschland: DFG-Stipendium.

Florian Wölbeling (Master of Science in „Molecular Life Sciences“), Deutschland: DFG-Stipendium.

Elza Rakhimova (Diplom in Biologie/Mikrobiologie), Rußland: DFG-Stipendium.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

M. Ballmann (PD Dr. med.): Vorstandsmitglied in der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose, Gutachtertätigkeit für folgende Zeitschriften: Archives of Diseases in Childhood, European Journal of Endocrinology, European Journal of Paediatrics, Journal of Cystic Fibrosis, Pediatric Pulmonology, Thorax.

U. Baumann (PD Dr. med.): Gutachtertätigkeit für folgende Zeitschriften: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Pediatric Pulmonology, Respiratory Research, Journal of Cystic Fibrosis.

C.E.L. Dammann (Prof. Dr. med.): Gutachtertätigkeit für folgende Zeitschriften: Biology of the Neonate, Endocrinology, European Respiratory Journal, European Cytokine Network, Journal of Clinical Investigation, Pediatric Pulmonology, Pediatric Research, Pediatrics, Respiratory Review, American Journal of Physiology.

O. Dammann (Prof. Dr. med.): Grant review für Deutsche Forschungsgemeinschaft, National Institutes of Health (USA), Fondation ELA (Frankreich), The Netherlands Organization for Health Research and Development (Niederlande), und Lumia Stiftung, Member of Editorial Board of Early Human Development, Biology of the Neonate (as of 2007: Neonatology), Acta Paediatrica, Gutachtertätigkeit für folgende Zeitschriften: Acta Paediatrica, American Journal of Obstetrics and Gynecology, Archives of Disease in Childhood, Biology of the Neonate, Developmental Medicine & Child Neurology, Investigative Ophthalmology & Visual Science, Journal of the American Academy of Pediatric Ophthalmology, Journal of Immunological Methods, Neurobiology of Disease, Neurotoxicology, Pediatrics.

M. Gappa (Prof. Dr. med.): Gutachtertätigkeit für British Lung Foundation, Schweizerischer Nationalfonds, European Respiratory Society, Swiss Paediatric Respiratory Research Group, Secretary of the Paediatric Assembly of the ERS, Associate Editor Europe für Pediatric Pulmonology; Editorial Board Breathe; Gutachtertätigkeit für folgende Zeitschriften: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Breathe, Chest, European Respiratory Journal, Pediatric Pulmonology, Thorax.

G. Hansen (Prof. Dr. med): DFG-Gutachter, BMBF-Gutachter, Gutachter für die American Thoracic Society und European Respiratory Society, Leiter der AG Grundlagenforschung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Vorstandsmitglied der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, 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, Thorax.

B. Tümmler (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat): Sprecher des Europäischen Graduiertenkollegs ‚Pseudomonas: Pathogenicity and Biotechnology‘, Mitglied des Editorial Boards des ‚Journal of Bacteriology‘, ‚Journal of Cystic Fibrosis‘ und ‚environmental microbiology‘, Gutachter für Organe der Drittmittelförderung (ANR, BMBF, DFG, EU, ESF, EMBO, MIUR/CINECA, NIH, Schweizerischer Nationalfonds, The Wellcome Trust), Vorstandsmitglied in der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose, Gutachtertätigkeit für folgende Zeitschriften: American Journal of Human Genetics, American Journal of Physiology, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, American Journal of Respiratory Cellular and Molecular Biology, Annals of Human Genetics, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Applied and Environmental Microbiology, Archives of Microbiology, Biochimica Biophysica Acta, BMC Bioinformatics, BMC Genetics, BMC Genomics, BMC Medical Genetics, BMC Microbiology, Clinical Genetics, Current Microbiology, Electrophoresis, environmental microbiology, European Journal of Human Genetics, FEMS Microbiology Letters, Genome Biology, Human Genetics, Infection and Immunity, International Journal of Medical Microbiology, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Journal of Bacteriology, Journal of Cell Science, Journal of Cell Biology, Journal of Clinical Investigation, Journal of Clinical Microbiology, Journal of Medical Genetics, Journal of Medical Microbiology, Microbes and Infection, Journal of Molecular Biology, Microbiology, Molecular Genetics and Genomics, Molecular Microbiology, Pediatric Pulmonology, Proteomics, Respiration Research, Thorax, Trends in Microbiology.

Klinik Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Haverich

Tel: 0511 / 532-6580 • E-Mail: haverich.axel@mh-hannover.de • www.99.mh-hannover.de/kliniken/thg/

Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie lässt sich in die 3 Ebenen: Experimentelle Forschung, klinische Forschung, und Technologie-Transfer untergliedern.

A. Experimentelle Forschung

Die experimentelle Forschung der HTTG-Chirurgie gliedert sich derzeit in vier Arbeitsbereiche unter jeweils getrennter wissenschaftlicher Leitung. Diese befassen sich mit Organ-Transplantation und experimenteller Chirurgie, dem Tissue Engineering, der molekularen Zell- und Biotechnologie, sowie der Entwicklung einer Biohybridlung. Die große Mehrheit aller Forschungsprojekte widmet sich den thorakalen Organen und dem Blutgefäßsystem, allen gemeinsam ist darüber hinaus der Bezug zu potentiellen klinischen Anwendungen.

Dabei werden in den Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO) vor allem Grundlagenforschung mit Relevanz für die regenerative Medizin bearbeitet. Dieser langjährige Fokus des LEBAOs war eine entscheidende Grundlage für die erfolgreiche Antragstellung zur Errichtung des Exzellenzclusters „REBIRTH- from Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“.

In enger Kooperation zum LEBAO werden in der experimentellen Chirurgie der Abteilung Klein- und Großtierversuche nicht nur zur Erprobung neuer Ansätze regenerativer Therapien erprobt, sondern auch Experimente zu Fragestellungen der Herz- und Gefäßchirurgie, zur Organprotektion und zur Organtransplantation (Schwerpunkt Lungentransplantation) durchgeführt.

B. Klinische Forschung

Die Klinik ist eins der 3 weltweit führender Lungentransplantationszentren. Hieraus ergibt sich eine sehr aktive klinische Forschung, auch in Zusammenarbeit mit der Pharma-Industrie. Auch die Aorten-chirurgie der Klinik genießt internationalen Ruf. Durch die außerordentlich hohen Fallzahlen konnten in den vergangenen Jahren erhebliche Verbesserungen der Ergebnisse, insbesondere im Bereich der Aortenbogenchirurgie und den hier so gefürchteten neurologischen Komplikationen erzielt werden. Weitere Schwerpunkte der klinischen Forschung entsprechen den in 2007 eingeführten klinischen Verantwortungsbereichen, deren oberärztliche Leiter Klinik, Forschung und Krankenversorgung weitgehend selbstständig bearbeiten. Es sind dies die Bereiche Allgemeine Herzchirurgie (Klappen und Bypass), Herztransplantation und Kunstherz, Kinderherzchirurgie, Transplantationsnachsorge, Thoraxchirurgie, Gefäßchirurgie, kardiale Elektrophysiologie.

C. Technologie-Transfer und interdisziplinäre Forschung

Von großer Bedeutung für diesen Bereich war im Jahr 2007 die Einrichtung des Sonderforschungsbereiches Transregio-37 sowie die Gründung von CrossBIT, eines Forschungsverbundes für Biokompatibilität und Implantatimmunologie in der Medizintechnik. Unter dem Stichwort Technologie-Transfer sind außerdem das Kompetenzzentrum „Kardiovaskuläre Implantate“ und die Ausgründung von Medimplant zu nennen. Inhaltlich liegt hier der Schwerpunkt bei kardiovaskulären Implantaten, wobei im Kompetenzzentrum auch eine Reihe anderer Abteilungen im Sinne des Technologie-Transfers integriert worden ist.

Forschungsprojekte

Entwicklung von funktionellem, dreidimensionalem Herzmuskelgewebe aus Stammzellen

Noch immer stellt die Behandlung von Patienten nach einem Herzinfarkt oder mit einer erblich bedingten Herzinsuffizienz eine schwer zu lösende Aufgabe dar. Bisher können in diesen Fällen nur Transplantate verwendet werden, oder, wie Anfang 2007 auch an der Medizinischen Hochschule Hannover erfolgreich demonstriert, unterstützende mechanische Prothesen eingesetzt werden. Hier wurde erstmalig in Deutschland das kleinste Kunstherz der Welt „Heartmate“ implantiert. Bei der erstgenannten Methode zählen sicherlich die meist lebenslang notwendige immunsuppressive Medikation des Patienten und die immer noch geringe Verfügbarkeit an Spenderorganen zu den schwerwiegendsten Nachteilen. Bei der Verwendung mechanisch unterstützender Prothesen mangelt es noch an Daten zur Langzeitfunktion, ein Mitwachsen dieser Implantate ist per se nicht möglich und Thrombosen sowie Infektionen sind typische Probleme bisheriger Kunstherzkonstruktionen, was häufige Reoperationen notwendig werden lässt.

Eine weitaus elegantere und schonendere Option für den Patienten wäre es allerdings, patienteneigene Zellen für die Herstellung von bioartifiziellem Herzmuskelgewebe zu verwenden (kardiales Tissue Engineering). Aufgrund ihrer Herkunft rufen sie keinerlei Abstoßungsreaktionen hervor und sie könnten, falls gentechnisch modifiziert, auch die Fähigkeit besitzen, wesentlich robuster zu sein als ihre unmodifizierten Schwesternzellen im kranken Herzen. Nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung ist das kardiale Tissue Engineering eine viel versprechende Option zu den erstgenannten Methoden der Behandlung von herzkranken Patienten. Bevor es jedoch zum klinischen Einsatz kommt, müssen noch einige grundlegende Hindernisse aus dem Weg geräumt werden. Funktionelles bioartifizielles dreidimensionales Herzmuskelgewebe für die klinische Anwendung setzt neben einer ausreichenden Gefäßversorgung folgende Erfordernisse voraus: i.) ausreichende Kontraktilität des Gewebes, um unterstützend auf ein insuffizientes Herz zu wirken. ii.) elektrophysiologische Eigenschaften, aufgrund derer nicht zu erwarten ist, dass Herzrhythmusstörungen ausgelöst werden. iii.) die Verfügbarkeit geeigneter Stammzellen, die sich ausreichend vermehren und sich effizient zu funktionellen Herzmuskelzellen umwandeln lassen, und welche im optimalen Fall nicht vom Empfänger abgestoßen werden.

Dieses Projekt zielt darauf ab, die bahnbrechenden Erkenntnisse aus der Stammzellforschung der letzten Jahre und die ebenfalls ermutigenden Erkenntnisse in der Herstellung von dreidimensionalem Herzmuskelgewebe *in vitro* zu kombinieren, um somit die Grundlage für den klinischen Einsatz von künstlich hergestelltem biologischem Herzmuskelgewebe zu gewährleisten. Basierend auf einem System unserer Kooperationspartner aus dem Hamburger Universitäts-Klinikum-Eppendorf, haben wir in Zusammenarbeit mit den Forschungswerkstätten der Medizinischen Hochschule Hannover eine weiterentwickelte, miniaturisierte Version eines Bioreaktors hergestellt, um unsere Erkenntnisse der Stammzellforschung in dieses System einfließen zu lassen (siehe Abb. 1). Da Zellen aus adulten oder neugeborenen Nagern selbstverständlich keinen geeigneten Zelltyp für die Anwendung in der Klinik darstellen, wird in unseren Laboren fieberhaft an der Verwendung von verschiedenen Stammzelly-

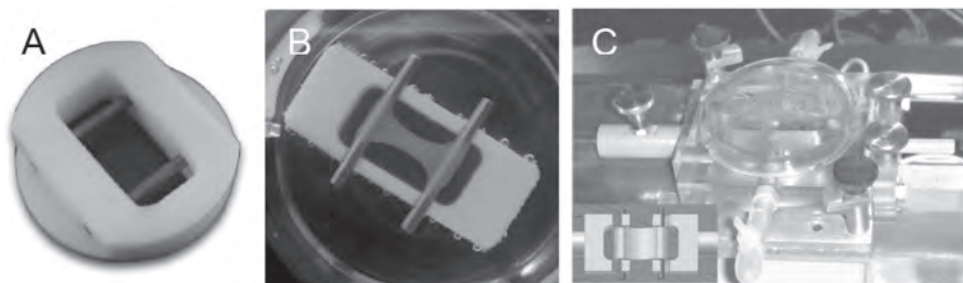


Abb. 1: Darstellung der verschiedenen Stadien zur Herstellung von bioartifiziellem, kardialen 3D Gewebe. A: Teflonwanne, in die das flüssige Zell/Matrixgemisch in einem Volumen von 220 µl eingebracht wird. Die zwei Titanstäbchen dienen der Matrix als Fixierungspunkte. Des Weiteren erlaubt diese Wanne durch ihren fehlenden Boden die Reifung des Gewebes mikroskopisch zu observieren. B: Spontan kontrahierendes, sieben Tage altes Gewebe mit Rattenherzmuskelzellen. C: Kulturgefäß, in dem das künstliche Gewebe nach Konsolidierung chemisch, elektrisch und mechanisch stimuliert wird und das darüber hinaus kontinuierliche Kraftmessungen unter sterilen Bedingungen erlaubt.

pen für das kardiale Tissue Engineering gearbeitet. Dies führte unter anderem 2006 zur weltweit ersten erfolgreiche Herstellung von funktionellen Herzmuskelzellen aus embryonalen Stammzellen des Rhesusaffen. Diese Herzmuskelzellen werden bereits erfolgreich in unserem Projekt eingesetzt (siehe Abb. 2).

Großes Aufsehen erregte die im Sommer 2007 unabhängig von zwei Forschergruppen publizierte Reprogrammierung adulter Hautzellen (Fibroblasten) aus Mäusen zu so genannten „induzierten pluripotenten Stammzellen“ (iPS-Zellen), welche die Eigenschaften von embryonalen Stammzellen besitzen. Unterdessen konnte dieselbe Methode auch erfolgreich an menschlichen Zellen angewandt werden. Hervorzuheben ist dabei, dass im Gegensatz zur Herstellung embryonaler Stammzellen nicht der ethisch bedenkliche Weg über die Zerstörung eines Embryos erforderlich ist. Ein weiterer Vorteil dieser Zellen besteht darin, dass sie theoretisch präventiv aus dem Patienten entnommen werden können, um sie im Bedarfsfall *in vitro* für zelltherapeutische Ansätze einschließlich des Tissue Engineering's zu verwenden. Wir konnten solche iPS-Zellen unterdessen effizient zu funktionellen Herzmuskelzellen differenzieren und sie bereits erfolgreich für das kardiale Tissue Engineering verwenden (siehe Abb. 2). Außerdem konnten in Zusammenarbeit mit der REBIRTH-Arbeitsgruppe von Hans Schöler bereits

eigene iPS-Zellklone aus Fibroblasten der Maus isoliert werden.

An der Herstellung entsprechender humaner Zelllinie wird unter Hochdruck gearbeitet. Diese fallen dann nicht unter die so genannte Stichtagsregelung für humane embryonale Stammzellen und die Anwendung dieser humanen iPS Zelllinien im kardialen Tissue Engineering wäre ethisch und gesetzlich unbedenklich.

Das aus diesen Zellen hergestellte künstliche Gewebe wird im Anschluss an Infarktmodellen in Kleintieren (Maus), welche bereits in unserem Labor etabliert wurden, und anschließend auch in Großtieren (Rhesusaffe, Schwein) getestet, um so die Kompatibilität und unterstützende Funktion des künstlichen Gewebes unter Beweis zu stellen. Den bisherigen Ergebnissen zufolge scheint die Herstellung von funktionalem Herzmuskelgewebe eine viel versprechende Alternative zu den kon-

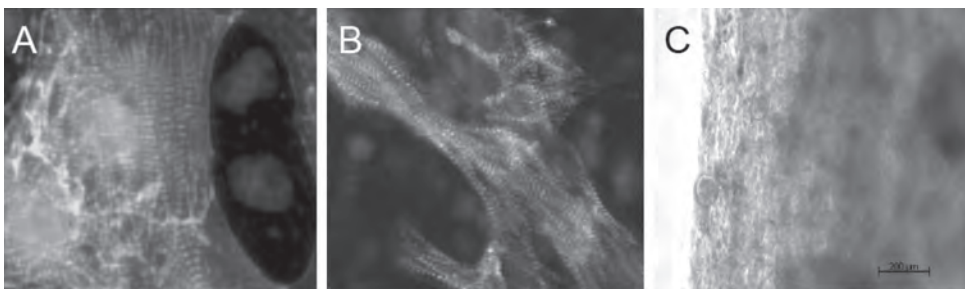


Abb.2: Mikroskopische Darstellung von stammzellbasiertem, künstlichem 3D Herzmuskelgewebe. A: Herzmuskelzellen abgeleitet aus embryonalen Stammzellen des Rhesusaffen, die mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern gegen sarkomerisches -Actinin angefärbt wurden (grün). B: Herzmuskelzellen aus Maus iPS-Zellen, die mit Antikörpern gegen Titin (grün) angefärbt wurden. A und B: Die Zellkerne erscheinen blau. C: Der linke Rand eines drei Tage alten Gewebes, basierend auf aus iPS Zellen der Maus abgeleiteten Herzmuskelzellen.

ventionellen Methoden zur Behandlung von Patienten nach einem myokardialen Infarkt zu sein, und stellt darüber hinaus ein ideales System für pharmakologische Tests dar.

■ Mitarbeiter: George Kensah, David Skvorc, Kristin Schwanke, Anke Gawol, Angelika Roa, Ina Gruh; Kooperationen: Rudolf Jaenisch: Massachusetts Institute of Technology (MIT), Cambridge, USA, Wolfram-Hubertus Zimmermann: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg Deutschland, Hans Schöler: Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Münster, Germany

Weitere Forschungsprojekte

A. Experimentelle Forschung

Arbeitsbereich Biokompatibilität / Komm. Leiterin: Anneke Loos

Biokompatibilität

■ Projektleiter: Anneke Loos, Marian Löbler (Uni Rostock), Birgit Glasmacher (Uni Hannover); Förderung: DFG (SFB Transregio 37, Projekt Q2)

Service Unit Biokompatibilität

■ Projektleiter: Anneke Loos; Förderung: DFG (Excellence Cluster Rebirth)

Untersuchungen zur Biokompatibilität von Titan-Mittelohrprothesen

■ Projektleiter: Anneke Loos; Förderung: DFG (SFB Transregio 37, Projekt B3)

Arbeitsbereich Bioartifizielle Lunge / Leiter: Stefan Fischer

Bioregio Stern. Entwicklung einer Biohybridlunge

■ Projektleiter: Stefan Fischer; Förderung: BMBF

Arbeitsbereich Transplantation und experimentelle Chirurgie / Leiter: Martin Strüber

Abszessdarstellung im MRT durch Eisenoxid markierte Granulozyten

■ Projektleiter: Hassina Baraki; Förderung: HTTG intern

Bedeutung von Leukozytenwanderung für die chronische Abstoßung der Lunge

– Untersuchungen in einem Modell der subkutanen Tracheatransplantation

■ Projektleiter: Axel Haverich, Reinhold Förster; Förderung: DFG (KFO 123)

Etablierung eines Kleintiermodells zur Detektion neurologischer Dysfunktionen nach hypothermen Kreislaufstillstand unter der Verwendung einer Kleintier-Herzlungen-Maschine für die Ratte

■ Projektleiter: Nawid Khaladj, Christian Hagl; Förderung: HiLF

Experimentelle Rückenmarksischämie im Kaninchenmodell

■ Projektleiter: Nawid Khaladj, Christian Hagl; Förderung: Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung

Ex-situ and in-situ lung preservation for transplantation in a porcine system modelling living-related lung lobe donation

■ Projektleiter: Bernhard Gohrbandt; Förderung: DFG (KFO 123)

Induction of T cell regulation in a model of living-related donor lung transplantation in miniature swine

■ Projektleiter: Martin Strüber, Gregor Warnecke; Förderung: DFG (KFO123)

Induktion von peripherer spenderspezifischer Immuntoleranz nach erfolgter Lungentransplantation im Ratten-Lungentransplantationsmodell

■ Projektleiter: Andre Simon, Hans-Heinrich Kreipe; Förderung: HTTG intern

Neuroprotektion während des hypothermen Kreislaufstillstands im akuten und chronischen Modell am Schwein - Untersuchungen zum Stellenwert der selektiven antegraden zerebralen Perfusion

■ Projektleiter: Christian Hagl; Förderung: DFG

T cell mediated anti-donor immune responses of human transplant recipients in vivo – impact on the development of transplant arteriosclerosis

■ Projektleiter: Gregor Warnecke, Axel Haverich; Förderung: DFG (SFB 738, Projekt B03)

Arbeitsbereich Molekulare Biotechnologie und Stammzellforschung / Leiter: Ulrich Martin

Charakterisierung von Empfänger-Immunreaktion, Transplantatüberleben und in vivo Differenzierung nach Transplantation undifferenzierter ES-Zellen (ESCs), ESC-abgeleiteten mesendodermalen Vorläufern und aus ESCs differenzierten Kardiomyozyten in einem murinen Myokardinfarktmodell

■ Projektleiter: Ulrich Martin, Reinhard Schwinzer; Förderung: DFG

Charakterisierung von kardialen Stammzellen im humanen Herzen

■ Projektleiter: Ina Gruh, Theodore Kofidis; Förderung: Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung

Differenzierung von ES-Zellen zu Typ II Pneumozyten

■ Projektleiter: Ulrich Martin, Gesine Hansen; Förderung: DFG (KFO 123)

Entwicklung lentiviraler Vektoren, welche die Expression von Reporter- und Selektionsgenen unter Kontrolle Pneumozyten-spezifischer Promotoren vermitteln

■ Projektleiter: Ulrich Martin; Förderung: DFG (KFO 123)

Etablierung von embryonalen Stammzelllinien aus Rhesus-Affen (Kooperationsprojekt mit dem russischen Primatenzentrum)

■ Projektleiter: Ulrich Martin; Förderung: EU (INTAS)

Herstellung von myokardialem Ersatzgewebe für therapeutische Anwendungen aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) der Maus

■ Projektleiter: Ina Gruh, Ulrich Martin; Förderung: HTTG intern

Induktion immunologischer Toleranz durch Transplantation von aus ES-Zellen differenzierten Trophoblasten

■ Projektleiter: Ulrich Martin; Förderung: EU (INTAS)

Isolierung und Charakterisierung von humanen adulten Stammzellen aus Herzgewebe, so genannten „Cardiospheres“, und ihre Verwendung zur Herstellung von Ersatzgewebe für therapeutische Anwendungen

■ Projektleiter: Ina Gruh, Ulrich Martin; Förderung: CORTISS Stiftung

Konstruktion und Charakterisierung eines Bioreaktors zur Kultivierung und multimodalen Stimulation / Analyse bioartifizieller Gewebe

■ Projektleiter: Payam Akhyari, Ina Gruh; Förderung: Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung, RE-BIRTH

Myokardiales Tissue Engineering basierend auf embryonalen Stammzellen von Rhesus-Affen

■ Projektleiter: Ina Gruh, Ulrich Martin; Förderung: BMBF, Netzwerk Tissue Engineering für das Herz, REBIRTH

Reprogrammierung somatischer Zellkerne in embryonalen Stammzellen (Kooperationsprojekt mit A. Heisterkamp, Laserzentrum Hannover und Prof. H. Niemann, FAL Mariensee)

■ Projektleiter: Alexander Heisterkamp, Heiner Niemann, Ulrich Martin; Förderung: HTTG intern

Untersuchung der molekularen Basis der kardialen Differenzierung von ES-Zellen des Rhesus-Affen

■ Projektleiter: Ulrich Martin; Förderung: REBIRTH

Verbundprojekt: QT-Screen RC – Entwicklung eines „high throughput“ Testsystems, basierend auf aus embryonalen Stammzellen von Rhesus Affen generierten Herzmuskelzellen, für das sicherheitspharmakologische Wirkstoffscreening (Teilprojekt A und C)

■ Projektleiter: Ulrich Martin; Förderung: BMBF

**Arbeitsbereich Tissue-Engineering / Leiter: Andres Hilfiker
Autologer kleinkalibriger Gefäßersatz auf Fibrinbasis**

■ Projektleiter: Thomas Aper, Omke Teebken, Andres Hilfiker; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie

Autologer, vaskularisierter Herzmuskelerersatz

■ Projektleiter: Serghei Cebotari, Igor Tudorache, Andres Hilfiker; Förderung: CORTISS

Charakterisierung von Endothelzelltypen, als Basis zur Autologisierung pulmonaler Herzklappen nach Dezellularisierung

■ Projektleiter: Andres Hilfiker; Förderung: HTTG intern

Entwicklung einer autologen vaskularisierten Matrix (AutoVaM) zur kardialen Muskelrekonstruktion

■ Projektleiter: Axel Haverich, Serghei Cebotari, Andres Hilfiker; Förderung: Rut- und Klaus Bahlsen Stiftung, CORTISS

Entwicklung einer bioartifiziellen Gefäßprothese auf Basis alloplastischer Matrixstrukturen

■ Projektleiter: Mathias Wilhelmi; Förderung: DFG (SFB TransRegio 37, Projekt C1)

Entwicklung einer bioartifiziellen Trachea durch Methoden des Tissue Engineering

■ Projektleiter: Axel Haverich, Andres Hilfiker; Förderung: HTTG intern, PhD-Programm „Regenerative Sciences“

Entwicklung eines autologen vaskularisierten und kontraktiven Herzmuskelerersatzes im infarzierten Rattenherzmodell

■ Projektleiter: Andres Hilfiker; Förderung: CORTISS Herz- und Gewebeforschung GmbH

Entwicklung eines Modells zur in-vitro Evaluation der intrinsischen Thrombogenizität vaskulärer Implantate und Prothesen

■ Projektleiter: Mathias Wilhelmi; Förderung: DFG

Entwicklung und präklinische Testung autolog besiedelter Herzklappen für die Anwendung bei angeborenen Herzfehlern im Kindesalter

■ Projektleiter: Axel Haverich, Andres Hilfiker; Förderung: Fördergemeinschaft dt. Kinderherzzentren e.V.

Entwicklung und präklinische Testung eines autologisierten, bioartifiziellen Hämodialyse-Shunts

■ Projektleiter: Mathias Wilhelmi; Förderung: Else Kröner – Fresenius – Stiftung

Herstellung und tierexperimentelle Testung bioartifizieller allogener Anuloplastik-Ringe aus Trachealknorpelgewebe für die rekonstruktive Mitralklappenchirurgie

■ Projektleiter: Andres Hilfiker; Förderung: Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung

Herstellung und tierexperimentelle Testung bioartifizieller Aortenklappenprothesen auf der Basis einer biologischen Klappenmatrix

■ Projektleiter: Adelheid Görler, Hassina Baraki, Andres Hilfiker; Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung

Herzschlag – Schülerforschungsprojekt

■ Projektleiter: Axel Haverich, Andres Hilfiker; Förderung: Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung

Humane Gewebetransplantate und deren Modifikation durch Tissue Engineering

■ Projektleiter: Omke Teebken; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation

Konstruktion menschlicher Herzklappen mit Methoden des Tissue Engineering (Zusammenarbeit mit Herzchirurgie-Klinik Moldawien)

■ Projektleiter: Axel Haverich, Anatol Ciubotaru, Serghei Cebotari; Förderung: HTTG intern

Machbarkeitsstudie zu vaskularisiertem Herzmuskelgewebe zur Implantation nach Herzinfarkt

■ Projektleiter: Axel Haverich; Förderung: MWK

Stabilisierende Magnesiumgeflechte zur Unterstützung von kardiovaskulärem Gewebeersatz im Hochdrucksystem

■ Projektleiter: Axel Haverich; Förderung: DFG (SFB 599, Projekt R7)

Weiterentwicklung dezellularisierter, autolog rebesiedelter Herzklappen und präklinische Testung für die Anwendung bei angeborenen Herzfehlern im Kindesalter

■ Projektleiter: Axel Haverich, Andres Hilfiker, Serghei Cebotari; Förderung: Fördergemeinschaft dt. Kinderherzzentren e.V.

B. Klinische Forschung

Schwerpunkt Herzchirurgie

Af-MAZE: Ablations Studie (Vorhofflimmern Ablation bei koronarchirurgischen Patienten)

■ Projektleiter: Malakh Shrestha, Christian Hagl; Förderung: St. Jude Medical

Aortenwurzelersatz bei Patienten in der siebten Lebensdekade: Auswirkungen verschiedener chirurgischer Verfahren

■ Projektleiter: Nawid Khaladj, Christian Hagl; Förderung: HTTG intern

Belastungen und Lebensqualität bei schwerer Herzinsuffizienz vor einer Herztransplantation

■ Projektleiter: Christiane Kugler, Christoph Bara, Axel Haverich; Förderung: HTTG intern

CARGO II – Cardiac Allograft Rejection Gene Expression Observational II- Study

■ Projektleiter: Christoph Bara, Axel Haverich; Förderung: XDx Expression Diagnostics, Inc.

DaPro – Daptomycin in der antibiotischen Prophylaxe sternaler Wundinfektionen

■ Projektleiter: Martin Strüber; Förderung: Novartis Pharma GmbH

Determinanten der Nierenfunktion nach Herztransplantation

■ Projektleiter: Christoph Bara, Ruoyu Zhang; Förderung: HTTG intern

Eine multizentrische, randomisierte, offene Nichtunterlegenheitsstudie über 24 Monate zum Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Gaben konzentrationsabhängigen Certican mit dosisreduziertem Sandimmun Optoral gegenüber 3,0 g Cellcept mit Sandimmun Optoral in einer Standarddosierung bei neu herztransplantierten Patienten

■ Projektleiter: Christoph Bara; Förderung: Novartis Pharma

Einfluss intensivierten Trainings und psychosozialer Betreuung auf Lebensqualität und Langzeitergebnisse nach Herztransplantation

■ Projektleiter: Christiane Kugler, Christoph Bara, Axel Haverich; Förderung: Hoffmann LaRoche AG

Entwicklung physischer Leistungsfähigkeit und Lebensqualität bei Patienten mit Assist Devices

■ Projektleiter: Christiane Kugler, Uwe Tegtbur, Martin Strüber; Förderung: HTTG intern

Entwicklung und klinische Erprobung eines klappentragenden apico-aortalen Konduits zur Behandlung der Aortenklappenstenose

■ Projektleiter: Mathias Wilhelmi, Axel Haverich; Förderung: CorLife GbR, Hannover; CMI GmbH, Dresden

EPMOS-Studie (Vergleich der biologischen Aortenklappen: EPIC™-Herzklappe mit der MOSAIC™-Herzklappe)

■ Projektleiter: Malakh Shrestha, Hassina Baraki, Ruoyu Zhang, Roumieh Mazen, Christoph Bara; Förderung: St. Jude Medical

Evaluation of the HeartWare LVAD System for the Treatment of Advanced Heart Failure

■ Projektleiter: Martin Strüber; Förderung: HeartWare, Inc.

FG506E (MR4) – Phase III Follow-up-Studie FG-506-14-02

■ Projektleiter: Christoph Bara; Förderung: Fujisawa / Astellas

Klinische Prüfung der 3F-Aorten-Bioprothese

■ Projektleiter: Axel Haverich, Christoph Bara; Förderung: 3F Therapeutics

Klinische Studie zur Bewertung des Paracor Ventrikelentlastungssystems

■ Projektleiter: Christoph Bara, Andre Simon; Förderung: Paracor Medical, Inc.

Klinische Studie zur Bewertung eines neuen Miniaturkünstherzsystems

■ Projektleiter: Andre Simon, Axel Haverich; Förderung: Circulite

Long-term clinical benefits of induction therapy in cardiac transplant patients: a comparison study of ATG and OKT3.

■ Projektleiter: Christoph Bara; Förderung: HTTG intern

Morbidität und Lebensqualität nach Aortenwurzelersatz bzw. Rekonstruktion und Aortenchirurgie im Kreislaufstillstand

■ Projektleiter: Nawid Khaladj, Christian Hagl; Förderung: HTTG intern

Perceval S Studie (Sutureless Aortenklappe)

■ Projektleiter: Axel Haverich, Malakh Shrestha, Christoph Bara; Förderung: Sorin GmbH

Perioperative Bestimmung des Koronarflusses an Patienten mit Aortenwurzeleingriffen

■ Projektleiter: Christoph Bara, Axel Haverich, Malakh Shrestha; Förderung: HTTG intern (Messgerät durch Sorin Group Deutschland GmbH)

Positive Effects of Ivabradine as Heart Rate-lowering Agent on Exercise Performance in Heart Transplant Recipients with Permanent Sinus Tachycardia

■ Projektleiter: Christoph Bara; Förderung: HTTG intern

Prospektive Interventionsstudie zur Verbesserung krankheitsspezifischen Wissens bei Erwachsenen nach Herztransplantation auf der Basis computer-gestützter Schulung

■ Projektleiter: Christiane Kugler, Christoph Bara, Axel Haverich; Förderung: HTTG intern

Prospektive Studie zu Non-Compliance und Lebensqualität nach Herztransplantation

■ Projektleiter: Christiane Kugler, Christoph Bara, Axel Haverich; Förderung: Hoffmann LaRoche AG

Risikoanalysen bezüglich Mortalität und neurologischer Komplikationen nach Operationen im Kreislaufstillstand

■ Projektleiter: Nawid Khaladj, Christian Hagl; Förderung: HTTG intern

Study to Evaluate the Paracor Ventricular Support System Family

■ Projektleiter: Andre Simon; Förderung: Paracor Medical

Study to Evaluate the Paracor Ventricular Support System Family with Defibrillation Electrodes (PVSS-D)

■ Projektleiter: Andre Simon; Förderung: Paracor Medical

SWITCH I – Therapieoptimierung durch Steroidentzug und Reduktion der Cyclosporin A-Dosis unter Mycophenolatmofetil bei Langzeit-Patienten nach Herztransplantation

■ Projektleiter: Christoph Bara; Förderung: Hoffmann LaRoche AG

SWITCH II – Therapieoptimierung durch Austausch von Azathioprin gegen Mycophenolatmofetil und Reduktion der Cyclosporin A- Dosis bei Langzeit-Patienten nach Herztransplantation

■ Projektleiter: Christoph Bara; Förderung: Hoffmann LaRoche AG

Tacrolimus bei kardiovaskulären Risikofaktoren nach Herztransplantation

■ Projektleiter: Christoph Bara; Förderung: Astellas

Veränderungen der Mitralklappenkinetik nach MV-Rekonstruktion mit Anwendung unterschiedlicher Ringe

■ Projektleiter: Christoph Bara, Martin Strüber; Förderung: HTTG intern

Vergleichsstudie Mehrschicht Spiral-CT (MSCT) der Koronararterien versus konventionelle Koronarangiografie

■ Projektleiter: Andre Simon, Hassina Baraki; Förderung: HTTG intern

Schwerpunkt Kinderherzchirurgie

Anfertigung, Verarbeitung und Archivierung kinderherzchirurgischer Operationen in 3D und HD- Qualität (Kooperation mit den Firmen Apple, Panasonic und Geister)

■ Projektleiter: Thomas Breymann; Förderung: Fa. Apple (F&K, Hannover), Fa. Panasonic: Video-Equipment

Aufbau einer open source- basierten Umgebung für telemedizinische Konsultationen im Bereich der Kinderherzchirurgie

■ Projektleiter: Thomas Breymann; Kooperationspartner: J. Dunkel (Dekan, Fachbereich Informatik, Fachhochschule Hannover); Förderung: HTTG intern

Biostatistics cardiovascular

■ Projektleiter: Thomas Breymann; Förderung: HTTG intern, Fa. Sun Microsystems Hardwarerabatt

CD mit multimedialer Illustration von Contegra-Implantationstechniken

■ Projektleiter: Thomas Breymann; Förderung: Fa. Medtronic, Minneapolis, USA

Contegra-Schlussfähigkeit unter wechselnden Belastungen: Vergleich von Kernspin- und Echo-Ergebnissen (HanCon-Studie)

■ Projektleiter: Thomas Breymann; Förderung: Fa. Medtronic, Minneapolis, USA

E-Learning für Kinderherzchirurgie

■ Projektleiter: Thomas Breymann; Förderung: Fa. Medtronic, Minneapolis, USA

Europäische Contegra-Multicenterstudie zur Ermittlung von Faktoren, die mit Frühversagen des Konduits einhergehen (EuCon-Studie)

■ Projektleiter: Thomas Breymann; Förderung: Fa. Medtronic, Minneapolis, USA

Rekonstruktionen des rechtsventrikulären Ausflusstraktes bei Patienten mit kongenitalen kardialen Fehlbildungen (Auswertung von Daten der Europäischen Contegra-Multicenterstudie)

■ Projektleiter: Thomas Breymann; Förderung: Fa. Medtronic, Minneapolis, USA

Schwerpunkt Gefäßchirurgie

Allografts und Compliance (Kooperation Radiologie)

■ Projektleiter: Omke Teebken, Andreas Pichlmaier, Christian Kühn, Mathias Wilhelmi, Joachim Lotz; Förderung: HTTG intern

Charakterisierung symptomatischer und asymptomatischer bakterieller Besiedelung von Herzschrittmacher- und ICD-Aggregaten (Kooperation GBF Braunschweig und Kardiologie MHH)

■ Projektleiter: Andreas Pichlmaier; Förderung: HTTG intern

Charakterisierung und Beurteilung der Aortenklappen-erhaltenden Reimplantationstechnik bei Ersatz der Aorta ascendens

■ Projektleiter: Malakh Shrestha, Axel Haverich; Förderung: HTTG intern

Chirurgische Strategien zur Behandlung der akuten Aortendissektion Typ A

■ Projektleiter: Malakh Shrestha, Axel Haverich; Förderung: HTTG intern

Direktkanülierung der Aorta thoracalis bei der akuten Typ-A-Dissektion zur Etablierung der extrakorporalen Zirkulation

■ Projektleiter: Nawid Khaladj, Christian Hagl; Förderung: HTTG intern

Einfluss der extrakorporalen Zirkulation in Hinblick auf das perioperative Auftreten neurologischer Komplikationen nach Karotidesobliteration

■ Projektleiter: Omke Teebken; Förderung: HTTG intern

Einfluss des Erregerspektrums auf den postoperativen Verlauf nach Implantation kryokonservierter humaner Allografts (Kooperation mit Abt. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene)

■ Projektleiter: Omke Teebken, Andreas Pichlmaier, Theodosios Bisdas, Frauke Mattner; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation

Einsatz der Barorezeptormodulation mit dem Karotisschrittmacher zur Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz, Oligocenterstudie (Kooperation mit Nephrologie und Hartung)

■ Projektleiter: Andreas Pichlmaier, Christoph Bara; Förderung: HTTG intern

Einsatz kryokonservierter humaner Allografts bei Gefäßprotheseninfektionen

■ Projektleiter: Omke Teebken, Andreas Pichlmaier, Theodosios Bisdas, Mathias Wilhelmi, Christian Kühn; Förderung: HTTG intern

Evaluation of the Safety and Effectiveness Performance of the Zenith Dissection Endovascular System in the Treatment of Patients with Aortic Dissection Involving the Descending Thoracic Aorta

■ Projektleiter: Omke Teebken, Mathias Wilhelmi, Andreas Pichlmaier, Joachim Lotz, Axel Haverich; Förderung: William Cook Europe

Karotisstimulation zur Therapie des schwer einstellbaren Hypertonus, Multicenter Feasibility abgeschlossen (DEBuT-HT), Pivotal begonnen (Kooperation mit Nephrologie)

■ Projektleiter: Hermann Haller, Jan Menne, Andreas Pichlmaier, Mathias Wilhelmi; Förderung: HTTG intern

Langzeitergebnisse nach Aortenklappenrekonstruktion bei Marfan Syndrom

■ Projektleiter: Andreas Pichlmaier, Axel Haverich; Förderung: Nordamerikanische Marfan-Foundation

Langzeitergebnisse und Lebensqualität nach operativer Versorgung der akuten Typ-A-Dissektion

■ Projektleiter: Nawid Khaladj, Christian Hagl; Förderung: HTTG intern

Langzeitverlauf nach Implantation thorakaler Aortenstents (Kooperation Radiologie)

■ Projektleiter: Omke Teebken, Mathias Wilhelmi, Andreas Pichlmaier, Joachim Lotz; Förderung: HTTG intern

Langzeitverlauf nach operativem Ersatz der infrarenalen Aorta

■ Projektleiter: Omke Teebken; Förderung: HTTG intern

Nierenperfusion mit venösem Blut bei suprarenaler Klemmung

■ Projektleiter: Andreas Pichlmaier; Förderung: HTTG intern

Prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich der Effektivität des VNUS Closure Fast™ Systems und eines Lasers zur endovaskulären Therapie der chronisch venösen Insuffizienz

■ Projektleiter: Mathias Wilhelmi; Förderung: Kooperation mit und Finanzierung durch Altus Klinik Munster

Spinale Protektion (Epo) beim thorakoabdominellem Aortenersatz (Kooperation mit Neurologie, Neuroradiologie, klinischer Chemie und Neurochirurgie)

■ Projektleiter: Andreas Pichlmaier; Förderung: HTTG intern

Thoracic Aorta Endovascular Repair Analysis using Valiant in Indications of the Thoracic Aorta TRAVIATA

■ Projektleiter: Omke Teebken; Förderung: Medtronic Inc.

Schwerpunkt Lungentransplantation

Celsior Konservierungslösung in der klinischen Lungentransplantation

■ Projektleiter: Bernhard Gohrbandt, Martin Strüber; Förderung: HTTG intern

Einfluss der Compliance bzgl. AM1 Monitoring auf das Outcome nach Lungentransplantation

■ Projektleiter: Jens Gottlieb, Christiane Kugler; Förderung: HTTG intern

Einfluss intensivierten Trainings und psychosozialer Betreuung auf Lebensqualität und Langzeitergebnisse nach Lungentransplantation

■ Projektleiter: Christiane Kugler, Martin Strüber, Axel Haverich; Förderung: Hoffmann LaRoche AG

Immunsuppressive Therapie mit Certican® (Everolimus) nach Lungentransplantation - Eine klinische, prospektive, multizentrische, randomisierte Open-Label-Studie

■ Projektleiter: Martin Strüber; Förderung: Novartis Pharma GmbH

Implementation of a living-related organ donation program in clinical lung transplantation role of psychological, physiologic and immunologic parameters

■ Projektleiter: Martin Strüber, Christiane Kugler, Gesine Hansen; Förderung: DFG (KFO 123)

Interleukin-2-Rezeptorinhibierung in der Lungentransplantation - Eine klinische plazebo-kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie

■ Projektleiter: Martin Strüber, Stefan Fischer; Förderung: Industrie (Roche)

LARGO – Lung Allograft Rejection Gene Expression Observational Study

■ Projektleiter: Martin Strüber, Axel Haverich; Förderung: XDx Expression Diagnostics, Inc.

Monitoring of acute rejection after lung transplantation through analysis of lymphocyte surface antigen and cytokine production

■ Projektleiter: Tomoyuki Nakagiri, Gregor Warnecke, Murat Avsar, Masamichi Ono, Martin Strüber; Förderung: DFG

C. Technologie-Transfer und interdisziplinäre Forschung

Biokompatibilitätslabor (Auftragstestungen)

■ Projektleiter: Anneke Loos; Förderung: Industriepartner (Biotronik GmbH & CO. KG, Erlangen. MeKo Laserstrahl- Materialbearbeitung, Sarstedt/Hannover. Thekon Innovation, Hannover.)

Originalpublikationen

Athanassiadi K, Reiffen HP, Dickgreber N, Laenger F, Eschenbruch CM, **Wilhelmi M**, **Haverich A**. A different surgical approach for an intrathoracic expanding hematoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:832-4.

Bara C, Ghodsizad A, Kar B, Gregoric ID, **Lichtenberg A**, **Haverich A**, **Karck M**, **Ruhparwar A**. A novel mechanical circulatory approach for patients with cardiogenic shock in the intensive care unit. *Heart Surg Forum* 2007;10:E170-2.

Bara C, **Pi L**, **Haverich A**, Winkler M, **Pich-Imaier M**. Echocardiography in leiomyomatosis of the uterus: how to guide your surgeon. *Clin Res Cardiol* 2007.

Bara C, **Zhang R**, **Haverich A**. De Vega annuloplasty for tricuspid valve repair in post-traumatic tricuspid insufficiency - 16 years experience. *Int J Cardiol* 2007.

Baraki H, *Hagl C*, *Khaladj N*, *Kallenbach K*, *Weidemann J*, **Haverich A**, **Karck M**. The frozen elephant trunk technique for treatment of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2007;83:S819-23; discussion S24-31.

Boethig D, **Goerler H**, Westhoff-Bleck M, **Ono M**, Daiber A, **Haverich A**, **Breymann T**. Evaluation of 188 consecutive homografts implanted in pulmonary position after 20 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:133-42.

Chen JC, Kaul P, Levy JH, **Haverich A**, Menasche P, Smith PK, Carrier M, Verrier ED, Van de Werf F, Burge R, Finnegan P, Mark DB, Shernan SK. Myocardial infarction following coronary artery bypass graft surgery increases healthcare resource utilization. *Crit Care Med* 2007;35:1296-301.

Divchev D, Schaefer A, Fuchs M, **Breymann T**, Drexler H, Meyer GP. Thrombus formation on an atrial septal defect closure device: a case report

and review of the literature. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:53-6.

Emmert M, Kofidis T, Didilis V, Haverich A, Klima U. Aortic prosthesis re-replacement due to concealed stenosing subvalvular pannus ring. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55:331-2.

Fischer S, Bohn D, Rycus P, Pierre AF, de Perrot M, Waddell TK, Keshavjee S. Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:472-7.

Fischer S, Hoepfer MM, Tomaszek S, Simon A, Gottlieb J, Welte T, Haverich A, Strueber M. Bridge to lung transplantation with the extracorporeal membrane ventilator Novalung in the veno-venous mode: the initial Hannover experience. *Asaio J* 2007;53:168-70.

Goerler H, Simon A, Gohrbandt B, Hagl C, Oppelt P, Weidemann J, Haverich A, Strueber M. Heart-lung and lung transplantation in grown-up congenital heart disease: long-term single centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:926-31.

Goerler H, Strueber M, Abel U, Haverich A. Safety of the use of Tissucol Duo S in cardiovascular surgery: retrospective analysis of 2149 patients after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:560-6.

Goerler H, Warnecke G, Winterhalter M, Muller C, Ballmann M, Wessel A, Haverich A, Strüber M, Simon A. Heart-lung transplantation in a 14-year-old boy with Alstrom syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1217-8.

Grothusen C, Umbreen S, Konrad I, Stellos K,

Schulz C, Schmidt B, Kremmer E, **Teebken O, Massberg S, Luchtefeld M, Schieffer B, Gawaz M.** EXP3179 inhibits collagen-dependent platelet activation via glycoprotein receptor-VI independent of AT1-receptor antagonism: potential impact on atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1184-90.

Gruh I, Wunderlich S, Winkler M, Schwanke K, Heinke J, Blömer U, Ruhparwar A, Rohde B, Li RK, Haverich A, Martin U. Human CMV immediate-early enhancer: a useful tool to enhance cell-type-specific expression from lentiviral vectors. *J Gene Med* 2007.

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, Drexler H.** A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007;128:589-600.

Hill JA, Hummel M, Starling RC, Kobashigawa JA, Perrone SV, Arizon JM, Simonsen S, Abeywickrama KH, **Bara C.** A lower incidence of cytomegalovirus infection in de novo heart transplant recipients randomized to everolimus. *Transplantation* 2007;84:1436-42.

Hummel M, **Bara C, Hirt S, Haverich A, Hetzer R.** Prevalence of CCR5Delta32 polymorphism in long-term survivors of heart transplantation. *Transpl Immunol* 2007;17:223-6.

Jonigk D, Lehmann U, Stult S, **Wilhelmi M, Haverich A, Kreipe H, Mengel M.** Recipient-derived neoangiogenesis of arterioles and lymphatics in quilty lesions of cardiac allografts. *Transplantation* 2007;84:1335-42.

Kallenbach K, Baraki H, Khaladj N, Kamiya H, Hagl C, Haverich A, Karck M. Aortic valve-sparing operation in Marfan syndrome: what do we know after a decade? *Ann Thorac Surg* 2007;83:S764-8; discussion S85-90.

Kallenbach K, Simon AR, Haverich A, Strüber M. Heart-lung transplantation in a patient with large aortopulmonary collaterals by means of an extended approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:543-4.

Kamiya H, Hagl C, Kropivnitskaya I, Böthig D, Kallenbach K, Khaladj N, Martens A, Haverich A, Karck M. The safety of moderate hypothermic lower body circulatory arrest with selective cerebral perfusion: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:501-9.

Kamiya H, Hagl C, Kropivnitskaya I, Weidemann J, Kallenbach K, Khaladj N, Haverich A, Karck M. Quick proximal arch replacement with moderate hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1055-8.

Khaladj N, Knobloch K, Winterhalter M, Shrestha M, Hildebrand F, Gerich T, Krettek C, Haverich A, Hagl C. Transthoracic echocardiography as a diagnostic tool in patients with thoracic stab wounds : Early ultrasonographic evaluation in the emergency room. *Unfallchirurg* 2007.

Knobloch K, Tomaszek S, Haverich A, Vogt PM. Age deteriorates palmar microcirculation following radial artery harvesting. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007;15:486-92.

Kola A, Kirschner P, Gohrbandt B, Chaberny IF, Mattner F, Strüber M, Gastmeier P, Suer-

baum S. An infection with linezolid-resistant *S. aureus* in a patient with left ventricular assist system. *Scand J Infect Dis* 2007;39:463-5.

Kugler C, Fischer S, Gottlieb J, Tegtbur U, Welte T, Goerler H, Simon A, Haverich A, Strüber M. Symptom experience after lung transplantation: impact on quality of life and adherence. *Clin Transplant* 2007;21:590-6.

Künsebeck HW, Kugler C, Fischer S, Simon AR, Gottlieb J, Welte T, Haverich A, Strueber M. Quality of life and bronchiolitis obliterans syndrome in patients after lung transplantation. *Prog Transplant* 2007;17:136-41.

Loos A, Rohde R, Haverich A, Barlach S. In Vitro and In Vivo Biocompatibility Testing of Absorbable Metal Stents. *Macromolecular Symposia* 2007;253:103-8.

Mattner F, Bitz F, Goedecke M, Viertel A, Kuhn S, Gastmeier P, Mattner L, Biertz F, Heim A, Henke-Gendo C, Engelmann I, Martens A, Strüber M, Schulz TF. Adverse effects of rabies pre- and postexposure prophylaxis in 290 health-care-workers exposed to a rabies infected organ donor or transplant recipients. *Infection* 2007;35:219-24.

Mattner F, Chaberny IF, Mattner L, Gastmeier P, Tessmann R, Strüber M. Infection control measures and surveillance of patients with ventricular assist devices. *Anaesthesist* 2007;56:429-36.

Mattner F, Fischer S, Weissbrodt H, Chaberny IF, Sohr D, Gottlieb J, Welte T, Henke-Gendo C, Gastmeier P, Strueber M. Post-operative nosocomial infections after lung and heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:241-9.

Mattner F, Henke-Gendo C, Martens A, Dros-

Bruderek J, Gastmeier P, **Strueber M**. Risk of rabies infection and adverse effects of postexposure prophylaxis in healthcare workers and other patient contacts exposed to a rabies virus-infected lung transplant recipient. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:513-8.

Mattner F, Ruden AS, Mattner L, Chaberny IF, Ziesing S, **Strueber M**, Gastmeier P. Thoracic organ transplantation may not increase the risk of bacterial transmission in intensive care units. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210:139-45.

Ono M, Boethig D, Akin E, Goerler H, Breymann T. Coexistent cardiac rhabdomyoma with mitral valve anomaly in patients with tuberous sclerosis: a case report. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55:120-1.

Ono M, Boethig D, Goerler H, Lange M, Westhoff-Bleck M, Breymann T. Somatic development long after the Fontan operation: factors influencing catch-up growth. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1199-206.

Ono M, Goerler H, Boethig D, Westhoff-Bleck M, Hartung D, Breymann T. Valve-sparing operation for aortic root aneurysm late after Mustard procedure. *Ann Thorac Surg* 2007;83:2224-6.

Ono M, Goerler H, Kallenbach K, Boethig D, Westhoff-Bleck M, Breymann T. Aortic valve-sparing reimplantation for dilatation of the ascending aorta and aortic regurgitation late after repair of congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:876-9.

Osthaus WA, Huber D, Beck C, Winterhalter M, **Boethig D**, Wessel A, Sumpelmann R. Comparison of electrical velocimetry and transpulmonary thermodilution for measuring cardiac output in

piglets. *Paediatr Anaesth* 2007;17:749-55.

Palatianos GM, Laczkovics AM, Simon P, Pomar JL, Birnbaum DE, Greve HH, **Haverich A**. Multicentered European study on safety and effectiveness of the On-X prosthetic heart valve: intermediate follow-up. *Ann Thorac Surg* 2007;83:40-6.

Rao J, Sayeed RA, **Tomaszek S, Fischer S, Keshavjee S, Darling GE**. Prognostic factors in resected satellite-nodule T4 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;84:934-8; discussion 9.

Rothenburger M, Teerling E, Bruch C, Lehmkuhl H, Suwelack B, **Bara C**, Wichter T, Hinder F, Schmid C, Stypmann J. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression using everolimus (Certican) in maintenance heart transplant recipients: 6 months' follow-up. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:250-7.

Rothenburger M, Zuckermann A, **Bara C**, Hummel M, **Strüber M**, Hirt S, Lehmkuhl H. Recommendations for the use of everolimus (Certican) in heart transplantation: results from the second German-Austrian Certican Consensus Conference. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:305-11.

Ruhparwar A, Er F, **Martin U**, Radke K, **Gruh I**, Niehaus M, **Karck M, Haverich A**, Hoppe UC. Enrichment of cardiac pacemaker-like cells: neuregulin-1 and cyclic AMP increase I(f)-current density and connexin 40 mRNA levels in fetal cardiomyocytes. *Med Biol Eng Comput* 2007;45:221-7.

Shrestha M, Bara C, Khaladj N, Kamiya H, Hagl C, Kallenbach K, Zhang R, Klima U, Haverich A. Intraoperative bypass graft angiography: cooperation between cardiologist and surgeons in the operation room

for optimal postoperative results – is this the way for the future? *Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55:355-8.

Shrestha M, Khaladj N, Kamiya H, Maringka M, Haverich A, Hagl C. Total arterial revascularization and concomitant aortic valve replacement. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007;15:381-5.

Siemers F, Strüber M, Mailander P, Berger A, Machens HG. Descending necrotising mediastinitis-An unknown complication in burn patient. *Burns* 2007.

Simon AR, Baraki H, Weidemann J, Harringer W, Galanski M, **Haverich A.** High-resolution 64-slice helical-computer-assisted-tomographical-angiography as a diagnostic tool before CABG surgery: the dawn of a new era? *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:896-901.

Strüber M, Fischer S, Niedermeyer J, **Warnecke G, Gohrbandt B, Görlner A, Simon AR, Haverich A,** Hohlfeld JM. Effects of exogenous surfactant instillation in clinical lung transplantation: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1620-5.

Teebken O, Pichlmaier M, Karck M, Haverich A. Herz- und thorakale Gefäßverletzungen. *Trauma und Berufskrankheit* 2007;9 (Suppl. 2):118-23.

Thum T, Galuppo P, Wolf C, Fiedler J, Kneitz S, van Laake LW, Doevendans PA, Mummery CL, Borlak J, **Haverich A,** Gross C, Engelhardt S, Ertl G, Bauersachs J. MicroRNAs in the human heart: a clue to fetal gene reprogramming in heart failure. *Circulation* 2007;116:258-67.

Tudorache I, Cebotari S, Sturz G, Kirsch L, Hurschler C, **Hilfiker A, Haverich A, Lichtenberg A.** Tissue engineering of heart valves:

biomechanical and morphological properties of decellularized heart valves. *J Heart Valve Dis* 2007;16:567-73; discussion 74.

Vigano M, Tuzcu M, Benza R, Boissonnat P, **Haverich A,** Hill J, Laufer G, Love R, Parameshwar J, Pulpon LA, Renlund D, Abeywickrama K, Cretin N, Starling RC, Eisen HJ. Prevention of acute rejection and allograft vasculopathy by everolimus in cardiac transplants recipients: a 24-month analysis. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:584-92.

Warnecke G, Bushell A, Nadig SN, Wood KJ. Regulation of transplant arteriosclerosis by CD25+CD4+ T cells generated to alloantigen in vivo. *Transplantation* 2007;83:1459-65.

Warnecke G, Chapman SJ, Bushell A, Hernandez-Fuentes M, Wood KJ. Dependency of the trans vivo delayed type hypersensitivity response on the action of regulatory T cells: implications for monitoring transplant tolerance. *Transplantation* 2007;84:392-9.

Werdan K, Pilz G, Mueller-Werdan U, Enriquez MM, Schmitt DV, Mohr FW, Neeser G, Schöndube F, Schafers HJ, **Haverich A,** Fraunberger P, Andersson J, Kreuzer E, Thijs LG. Immunoglobulin G treatment of postcardiac surgery patients with score-identified severe systemic inflammatory response syndrome-The ESSICS study*. *Crit Care Med* 2007.

Winterhalter M, Brandl K, Rahe-Meyer N, Osthaus A, Hecker H, **Hagl C,** Adams HA, Piepenbrock S. Endocrine stress response and inflammatory activation during CABG surgery. A randomized trial comparing remifentanyl infusion to intermittent fentanyl. *Eur J Anaesthesiol* 2007:1-10.

Wunderlich S, Gruh I, Winkler ME, Beier J, Radtke K, Schmiedl A, Groos S, **Haverich**

A, Martin U. Type II Pneumocyte-Restricted Green Fluorescent Protein Expression After Lentiviral Transduction of Lung Epithelial Cells. *Hum Gene Ther* 2007.

Übersichtsarbeiten

Bär A, Haverich A, Hilfiker A. Cardiac tissue engineering: "reconstructing the motor of life". *Scand J Surg* 2007;96:154-8.

Khaladj N, Haverich A, Hagl C. Should a patient with acute aortic dissection type A go to the intensive care unit or operating room? *Ann Thorac Surg* 2007;84:1069; author reply -70.

Kugler C, Fischer S, Simon AR, Haverich A, Strüber M. Compliance after organ transplantation--influence of quality of life and of the physician-patient relationship. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:40-4.

Pichlmaier M, Teebken O. Nieren-Prophylaxe bei thorakaler Aorten Chirurgie. *Clin Res Cardiol Suppl* 2007;2 60-6.

Pichlmaier M, Teebken O, Baraki H, Haverich A. The frozen elephant trunk technique. *Multimedia Manual of Cardiothoracic Surgery* 2007:1-8.

Strüber M, Lange R, Gummert JF, Beyersdorf F, Jurmann M, Schmid C, El Banayosy A, Hoppe UC, Steinbeck G, Reichenspurner H, Liebold A, Franz WM, Ruhparwar A, Schmoeckel M. Alternatives to heart transplantation. Symposium of the „Treatment of End-stage Heart and Lung Failure“ working group on October 22, 2005 in Munich. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55 Suppl 2:S147-67.

Teebken OE, Kofidis T, Akhyari P, Haverich A. Tissue engineering: in vitro creation of tissue substitutes. *Zentralbl Chir* 2007;132:236-46.

Buchbeiträge, Monographien, Herausgeberschaft von Büchern

Kofidis T, Müller-Stahl K, Haverich A. Myocardial restoration and tissue engineering of heart structures. In: Hauser, Hansjörg; Fussenegger, Martin M Editors. *Tissue Engineering, Series: Methods in Molecular Medicine*. 2nd ed. New York: Humana Press; 2007, Vol. 140. p. 273-90.

Lichtenberg A, Cebotari S, Tudorache I, Hilfiker A, Haverich A. Biological scaffolds for heart valve tissue engineering. In: Hauser, Hansjörg; Fussenegger, Martin M Editors. *Tissue Engineering, Series: Methods in Molecular Medicine*. 2nd ed. New York: Humana Press; 2007, Vol. 140. p. 309-17.

Teebken OE, Haverich A. Gefäßverletzungen beim polytraumatisierten Patienten. In: Oestern H, editor. *Das Polytrauma*. München: Elsevier, 2007. p. 155-166.

Teebken OE, Haverich A. Thorakale Verletzungen beim Polytrauma. In: Oestern H, editor. *Das Polytrauma*. München: Elsevier, 2007. p. 123-139.

White-Williams C, **Kugler C**, Widmar B. Lung and Heart- Lung Transplantation. Chapter 10. In: Ohler L, Cupples S, editors. *Core Curriculum for Transplant Nurses. CCTN Handbook*. Mosby Elsevier Publishers; 2007. p. 391-422.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 74 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Ingo Kutschka (PD Dr.): Rekonstruktion von ischämischem Herzmuskelgewebe durch Kardiomyoblastentransplantate - Experimentelle Untersuchungen.

Andre Simon (PD Dr.): Xenogene Toleranzinduktion: Hindernisse und Ansätze.

Mathias Wilhelmi (PD Dr.): Über eine Methodik zur qualitativen und quantitativen Evaluation der intrinsischen Thrombogenizität vaskulärer Implantate und Prothesen.

Promotionen

Maike Albers (Dr. med.): Einfluss der extrakorporalen Zirkulation auf die Transplantatfunktion nach einer Lungentransplantation.

Kalliopi Athanassiadi (Dr. med.): Transsternale, Transperi-kardiale Verschlussoperation bei Bronchusstumpfsuffizienz nach Pneumonektomie.

Antje Bog (Dr. med.): Etablierung der N52.E6-Zelllinie zur sicheren und effizienten Produktion von adenoviralen Vektoren für die Gentherapie der Intimahyperplasie.

Rainer Grotelüschen (Dr. med.): Untersuchungen zur C3a-Rezeptor-Expression auf unterschiedlichen humanen Endothelien.

Martin Krings (Dr. med.): Beschleunigte in vitro Kalzifikation gerüstringloser Herzklappenbio-prothesen.

Bianca Kruse (Dr. vet. med.): The role of donor leukocyte chimerism in long term allograft survival after pulmonary transplantation in miniature swine.

Andre Lenz (Dr. med.): Herstellung eines 3-dimensionalen myokardialen Gewebeäquivalents in einem perfundierten Bioreaktor-System.

Daniel Meyer (Dr. med.): Experimentelle Lungenkonservierung mit Perfadex(R): Stellenwert von Stickstoffmonoxid-Donatoren sowie Varianten der Organperfusion.

Kerstin Meyer (Dr. med.): Ergebnisse nach volumenreduzierter Lungentransplantation.

Knut Müller-Stahl (Dr. med.): Kardiales Tissue Engineering: Implementierung eines quantitativen Auswertungsmodells und Analyse eines bioartifiziellen Herzmuskelerersatzgewebes in einem heterotopen Implantationsmodell.

Pause Ringlef (Dr. med. dent.): Bedeutung eines kontralateralen Verschlusses der A. carotis bei ipsilateral durchgeführter Thrombendarterektomie in Hinblick auf das perioperative Auftreten neurologischer Komplikationen.

Nicole Rübesamen (Dr. med.): Intra-vital fluorescence microscopy for intramyocardial graft detection following cell transplantation.

Anja Schulze (Dr. med.): Mortalität und neurologische Dysfunktion nach chirurgischer Therapie der akuten Typ A Dissektion der Aorta.

Kristin Schwanke (Dr. rer. nat.): Charakterisierung und Differenzierung der embryonalen Stammzelllinie vom Rhesusaffen R366.4.

Stefanie Thissen (Dr. vet. med.): Phenotypic and functional analyses of regulatory T cells harvested from long term survivors after pulmonary allotransplantation in miniature swine.

Sebastian Wyszomirski (Dr. med.): Analyse der humoralen und zellulären Abstoßung bei Xenotransplantation im diskordanten Kleintiermodell. Eine tierexperimentelle Studie.

Diplome

Mareike Derks (Dipl. Biol.): Entwicklung eines optimierten Dezellularisationsverfahrens porciner Haut zur Gewinnung von Matrices geeignet für die tracheale Epithelregeneration.

Sabrina Schmeckeber (Dipl. Biol.): Optimierung der Differenzierung muriner embryonaler Stammzellen in AT2-Zellen: Der Einfluss des Keratinocyte Growth Factor (KGF).

Wissenschaftspreise

Christian Hagl (Dr. med.) und Prof. Szabo: Franz J. Köhler Preis der Dt. Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zum Thema: Basisphysiologische Untersuchungen zum Ischämie/Reperfusionsschaden des Gehirns.

Axel Haverich (Dr. med.): Ehrenring der Stadt Garbsen.

Nawid Khaladj (Dr. med.): Ernst Eickhoff-Preis zur Förderung der Herzchirurgie.

Stipendiaten

Alexandru Calistru (Dr. med.), Bukarest: Stipendium über Victor Babes Foundation.

Mareike Derks (Dipl. Biol.), Sarstedt: Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences.

Stefan Fischer (Dr. med.), Hannover: Clinical Fellowship in Thoracic Surgery, Canada.

Kai Gebauer, Hannover: Stipendium über das StrucMed Programm.

Hiroki Hata (Dr. med.), Osaka: Stipendium über Japanese Heart Foundation.

Nurbol Koigeldiyev (Dr. med.): Stipendium über die Kasachische Nationale Universität.

Susann Müller (Dipl. Biochem.), Hannover: Stipendium über MD/PhD-Programm Mol Med.

Tomoyuki Nakagiri (Dr. med.): Stipendium über die Osaka University.

Angelica Roa (M.Sc.), Bogota: Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences.

Mazen Roumieh (Dr. med.): Stipendium über die syrische Regierung für die Al-Assad Universität Lattakia, Syrien.

Sabrina Schmeckeber (Dipl. Biol.), Hannover: Stipendium über PhD-Programm Reg Sciences.

Sandra Tomaszek (Dr. med.): Research Fellowship in Tumor Biology, Rochester Minnesota Mayo Klinik, USA.

Abdulla Yasser (Dr. med.): Stipendium über die yemenitische Regierung.

Hannah Walter, Lehrte: Stipendium über das StrucMed Programm.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Christoph Bara (Dr. med.): Reviewer: European Heart Journal, American Journal of Cardiology, International Journal of Cardiology, American Journal of Transplantation, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Artificial Organs, Journal of Heart and Lung Transplantation.

Thomas Breymann (Dr. med.): Reviewer: Thoracic and Cardiovascular Surgeon, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.

Ina Gruh (Dr. rer. nat.): Gutachtertätigkeit für American Journal of Physiologie Cell Physiology.

Axel Haverich (Prof. Dr. Dr. h.c.): Stiftungsratsvorsitzender Deutsche Stiftung Organtransplantation; Mitglied der Kommission für Tierschutz der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Mitglied der Kommission für klinische Forschung der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Mitglied der Kommission für Stammzellforschung der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Mitglied des Senates der Deutschen Forschungsgemeinschaft – bis 30.06.2007; Mitglied der Fachkommission MPI für physiologische und klinische Forschung;

Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Fachgutachter der Helmholtz Gemeinschaft; Präsident der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie; Sprecher der Exzellenzinitiative REBIRTH; Sprecher des SFB Transregio 37; Sprecher CrossBIT; DFG Gutachter für zwei SFBs; Gutachter für BONFOR; Associate-Editor European Journal of Cardio-thoracic Surgery; Editorial Board Member: Langenbeck's Archives of Surgery, Clinical Research in Cardiology; Reviewer: European Heart Journal, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Annals of Thoracic Surgery, Heart, The Thoracic and Cardiovascular Surgeon, Circulation, Journal of Endovascular Therapy.

Ulrich Martin (Prof. Dr. rer.nat.): Gutachter-tätigkeit: DFG, Schweizerischer Nationalfond, Medical Research Council, Herzstiftung, GIF, Association Francaise contre les Myopathies, FWF Österreich, Journal of General Virology, Biotechniques, Human Immunology, Thoracic and Cardiovascular Surgery, Journal of Endocrinology, Nature Biotechnology, Developmental Dynamics, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Langenbecks Archives Surgery, Thoracic and Cardiovascular Surgeon, Naturwissenschaften, Circulation, Stem Cells, Cell Research, BMC Developmental Biology, Cloning and Stem Cells, Molecular Reproduction and Development, Journal of Cellular and Molecular Medicine, Differentiation; Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Stammzellforschung, Deutsche Transplantationsgesellschaft, Transplantation Society, International Stem Cell Society, seit 01/02 Mitglied des Kollegiums der Europäischen Akademie zur Erforschung von Folgen wissenschaftlich-technischer Entwicklungen Bad Neuenahr-Ahrweiler, seit November 2006

Mitglied des Beirats der Deutschen Gesellschaft für Stammzellforschung (GSZ).

Masamichi Ono (Dr. med.): Reviewer: EJCTS, Anatolian Journal of Cardiology

Andreas M. Pichlmaier (Dr. med.): Gutachter: EJVES, Vasa, AJC.

Andre Simon (Dr. med.): Gutachter: Transplant International, European Journal of Cardiothoracic Surgery, Index Copernicus.

Omke Teebken (PD Dr. med.): Vorsitzender der Expertengruppe Herzklappen und Gefäße, Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation; Editorial Board Member von European Journal of Vascular and Endovascular Surgery; Reviewer: Transplantation, European Journal of Cardiothoracic Surgery, The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Cell and Tissue Research, Heart and Vessels, Trends in Biotechnology, Langenbeck's Archives of Surgery, International Journal of Artificial Organs, VASA.

Gregor Warnecke (Dr. med.): Editorial Board Member: Transplantation; Reviewer: Annals of Thoracic Surgery, European Journal of Cardiothoracic Surgery.

Mathias Wilhelmi (PD Dr. med.): Gutachter: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Circulation, European Journal for Vascular and Endovascular Surgery.

Ruoyu Zhang (Dr. med.): Reviewer: Annals of Thoracic Surgery.

Klinik für Kinderchirurgie

■ **Direktor: Prof. Dr. Benno Ure**

Tel.: 0511 / 532-9060 • E-Mail: ure.benno@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/246.html

Forschungsprofil

Das Team der Klinik für Kinderchirurgie ist in mehreren Forschungsbereichen ausgewiesen. Von zentralem Interesse ist die Modulation der Antwort auf chirurgischen Stress, mit dem Ziel, Operationen schonend und unbemerkt stattfinden zu lassen. Zu diesem Forschungsbereich gehört zudem die Entwicklung neuer schonender operativer Verfahren für Kinder aller Altersgruppen einschließlich Früh- und Neugeborene. Des Weiteren betreffen Forschungsprojekte die Klärung der Ätiologie, Prävention und Therapie von derzeit nicht zufrieden stellend behandelbaren kindlichen Fehlbildungen (Gallengangatresie) und Tumoren, insbesondere dem Neuroblastom.

Folgende erfolgreiche Forschungsschwerpunkte des Fachbereichs international sind etabliert:

1. Operative Techniken, insbesondere minimal invasive Verfahren, werden für Neugeborene und Kleinkinder wurden in Hannover entwickelt. Mit diesen Entwicklungen sind Untersuchungen zur Modulation der pathophysiologischen und immunologischen Reaktionen des kindlichen Organismus verbunden.
2. In der Kinderchirurgischen Klinik der MHH befindet sich weiterhin die europäische Zentrale für Gallengangatresie (Europäisches Register EBAR). Zahlreiche europäische und außereuropäische Forschungsaktivitäten zum Thema werden in Hannover koordiniert. Die eigene Grundlagenforschung betrifft insbesondere immunologische Aspekte der Fehlbildung im Hinblick auf eine virale Genese. Das Register dient zudem der übergeordneten Analyse von Faktoren mit Einfluss auf die Prognose der Erkrankung.
3. Der kideronkologische Schwerpunkt umfasst die Erarbeitung neuer diagnostischer und therapeutischer Strategien für kindliche Tumore, insbesondere das Neuroblastom und andere kindliche Tumore. Zudem erfolgen Untersuchungen zum Verhalten kindlicher Tumorzellen bei und nach minimal invasiven Operationen.

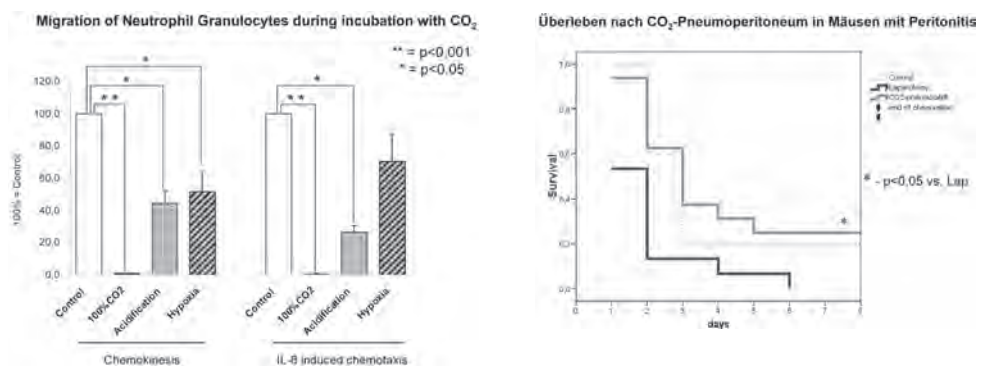
Neben diesen Forschungsschwerpunkten erfolgen klinische Studien dem Ziel, kinderchirurgische Operationsmethoden und deren Behandlungsergebnisse zu optimieren.

Forschungsprojekte

Immunomodulation im Rahmen Minimal Invasiver Chirurgie

Minimal invasive Techniken sind Standard für zahlreiche kinderchirurgische Eingriffe. Klinische und experimentelle Studie zeigten, dass die Anlage eines CO₂-Pneumoperitoneums die Stressreaktion,

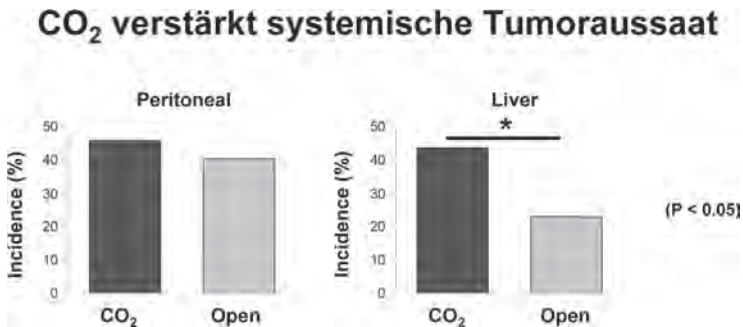
d.h. die lokale und systemische Entzündungsreaktion, auf chirurgische Eingriffe verhindert. Ziel unserer Arbeitsgruppe ist es diesen Effekt näher zu charakterisieren. In vorangegangenen Arbeiten konnten wir feststellen, dass die Verwendung von CO₂ zu einer Senkung des oberflächlichen pHs in der Peritonealhöhle führt und dass eine Senkung des extrazellulären pHs die Entzündungsreaktion von Makrophagen *in vitro* dämpft. Makrophagen stellen bekanntermaßen die Hauptpopulation der immunkompetenten Zellen der peritonealen Oberfläche und wir konnten anhand von Pleurallavagen gesunder jugendlicher Patienten zeigen, dass sie auch in der Pleurahöhle die dominante Immunzellpopulation mit einer vergleichbaren inflammatorischen Reaktivität darstellen und einer ebenfalls durch CO₂ gesenkten Entzündungsantwort.



Neben der Aktivierung von Makrophagen kommt es bei Entzündungen der Peritoneal- und Pleurahöhle zu einem Einstrom von neutrophilen Granulozyten. Um die Effekte von CO₂ auf diese Zellpopulation zu ermitteln, isolierten wir neutrophile Granulozyten aus dem peripheren Blut gesunder Probanden mittels eines Gradienten. Die spontane und die durch Interleukin-8 stimulierte Wanderung der Granulozyten wurde in transwell Systemen unter Inkubation mit CO₂, saurem pH und Hypoxie untersucht. Gleichzeitig wurde die Vitalität der Zellen und die Aktivität von Apoptosemarkern (Caspase 3 und 7) bestimmt. Wir beobachteten, dass die Inkubation mit CO₂ sowohl die spontane als auch die gerichtete Migration der Granulozyten verhinderte. Eine Senkung der Migration wurde auch während der Inkubation mit saurem pH und, wenn auch geringer, unter Hypoxie beobachtet. Gleichzeitig zeigten die Granulozyten nach der Inkubation mit CO₂ eine gesteigerte Caspase-Aktivität, jedoch ohne deutliche Veränderung der Vitalität.

Somit konnte gezeigt werden, dass CO₂ die inflammatorische Reaktion der Makrophagen und die Migration von Granulozyten hemmt. Auch wenn diese Immunmodulation unter sterilen, elektiven Bedingungen vorteilhaft zu sein scheint, stellte sich die Frage, inwieweit CO₂ die Fähigkeit des Körpers beeinträchtigt, eine bakterielle oder maligne Kontamination des Operationsgebietes zu bekämpfen. Wir untersuchten daher, inwieweit die Anlage eines CO₂-Pneumoperitoneums die Effekte einer polymikrobiellen Peritonitis, verursacht durch Ligatur und Punktion des Zökums, in C57/bl6 Mäusen beeinflusst. Es zeigte sich, dass die Anlage eines CO₂-Pneumoperitoneums nach Induktion der Peritonitis keinen negativen Einfluss auf das Überleben der Mäuse hatte: ein CO₂-Pneumoperitoneum mit 3 mmHg Druck

für eine Stunde mit einer folgenden Peritonitis senkte im Vergleich zu Tieren nach Laparotomie die Letalität innerhalb der ersten zwei Tage. Allerdings war in diesem Versuchsaufbau kein signifikanter Effekt nach sieben Tagen nachweisbar. Die Anlage eines CO₂-Pneumoperitoneums bei Tieren mit vorher bestehender abdomineller Sepsis senkte auch die Gesamtleblichkeit im Beobachtungszeitraum von sieben Tagen im Vergleich zur Laparotomie. Somit scheint die Insufflation von CO₂ den Organismus bei der Beherrschung einer peritonealen bakteriellen Kontamination zu unterstützen.



Eine kurzzeitige Immun-suppression in der Peritonealhöhle könnte auch die Fähigkeit des Körpers beeinträchtigen, Tumorzellen, die im Rahmen einer Biopsie in die Bauchhöhle gelangen, effektiv zu eliminieren. Das Neuroblastom ist der häufigste kindliche Tumor, der im Rahmen einer minimal-invasiven Operation biopsiert wird. Um die Effekte eines CO₂-Pneumoperitoneums auf die Aussaat intraperitoneal verstreuter Neuroblastomzellen zu untersuchen, verwendeten wir AJ-Mäuse, in deren Peritonealhöhlen wir eine definierte Anzahl der murinen Neuroblastomzelllinie Neur2a injizierten. Hiernach wurde für eine Stunde entweder ein CO₂-Pneumoperitoneum angelegt, oder eine mediane Laparotomie durchgeführt. Nach 28-tägiger Beobachtung wurden die Tiere getötet und die lokale Tumorausssaat in der Peritonealhöhle und systemisch histologisch untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die lokale Tumorausbreitung in Tieren nach CO₂-Pneumoperitoneum nicht signifikant gesteigert war, jedoch das Pneumoperitoneum die systemische Tumorausssaat im Sinne einer Metastasierung signifikant erhöhte. Aus den wenigen bisher vorliegenden klinischen Studien gibt es keinen Anhalt für eine erhöhte Metastasierungsrate bei Kindern nach Biopsie eines Neuroblastoms, doch weisen unsere Ergebnisse auf die Notwendigkeit weiterer prospektiver klinischer Studien hin.

■ Projektleiter: J.F. Kübler, M.L. Metzelder, G. Vieten, B.M. Ure (Kinderchirurgie, MHH), A. Shimotakahara (Kinderchirurgie, Juntendo Universität, Tokyo, Japan)

Weitere Forschungsprojekte

Intraabdominelle Sepsis bei minimal invasiven Eingriffen am Mausmodell

■ Projektleiter: J.F. Kübler, M.L. Metzelder, G. Vieten, B.M. Ure

Auswirkungen der intraperitonealen Azidifizierung während laparoskopischen Eingriffen auf die Immunreaktion und die postoperative Wiederherstellung

■ Projektleiter: M.L. Metzelder, J.F. Kübler, K. Wünsche, G. Vieten, B.M. Ure

Intermittierendes Pneumoperitoneum und Operationspausen bei komplexen Operationen

■ Projektleiter: C. Engelmann, M. Schneider, C. Kirschbaum (Lehrstuhl für Biopsychologie, TU, Dresden), G.Grote (Lehrstuhl für Arbeits- und Organisationspsychologie, ETH Zürich), J. Dingemann, B. Ure

CO₂-Effekte und das Metastasierungsverhalten kindlicher Tumore im Tiermodell und in vitro

■ Projektleiter: M.L. Metzelder, J.F. Kübler, G. Vieten, B.M. Ure

Fast-track-Konzepte in der Kinderchirurgie

■ Projektleiter: M. Reismann, J. Dingemann

Einfluss von CO₂ und Hypoxie auf die Expression von c-myc und HMGB-1 in vitro

■ Projektleiter: M. Reismann, S. Glüer, B. Ure

Weiterentwicklung des Instrumentariums zur minimal invasiven Korrektur der Trichterbrust und anderer Thoraxdeformitäten

■ Projektleiter: M. Bottländer, A. Simon (THG, MHH), C. Petersen

Genexpressions-Analyse im Mausmodell zur Gallengangatresie: Vergleich zwischen zwei Mausstämmen

■ Projektleiter: J. Leonhardt, JF Kübler, R. Geffers (HZI), C. Petersen.

Die Bedeutung des Mx-Protein für die Entstehung der Gallengangatresie

■ Projektleiter: J. Leonhardt, F. Wehrmann (Pädiatr. Gastroenterologie, Denver USA), C. Petersen

Apoptose und Gallengangatresie: Untersuchungen bei Patienten und im infektiösen Mausmodell

■ Projektleiter: F. Wehrmann (Pädiatr. Gastroenterologie, Denver USA), H. Bantel (Gastroenterologie, MHH), R. v. Wasielewski (Pathologie, MHH), C. Petersen

Untersuchungen zum protektiven Effekt neuer oraler Rotavirus-Impfstoffe im infektiösen Mausmodell zur Gallengangatresie

■ Projektleiter: C. Turowski, A. Heim (Virologie, MHH), C. Petersen

Morphologische Untersuchungen zur Mikrozirkulation der extrahepatischen Gallenwege im infektiösen Mausmodell zur Gallengangatresie

■ Projektleiter: J. Hulscher (Kinderchirurgie, Groningen, Niederlande), C. Petersen

Untersuchungen zur enteralen Ernährung neugeborener Mäuse im infektiösen Tiermodell (pup in the cup).

■ Projektleiter: H. Verkade (Pädiatrische Gastroenterologie, Groningen, Niederlande), C. Petersen

Weiterentwicklung bestehender europaweiter Register zur Gallengangatresie (EBAR) und deren Implementierung in Online-Projekte

■ Projektleiter: C. Petersen

Pilotprojekt Kinderchirurgische Kompetenz:: von der MHH in die Versorgungskliniken

■ Projektleiter: M.L. Metzelder, C. Engelmann, M. Bottländer, M. Dziuba, B.M. Ure

Kinderchirurgie für den Jemen – Lehre zur Lehre

Ein kooperatives akademisches Projekt medizinischer Entwicklungshilfe der Universität Sana'a, Jemen, und der MHH

■ Projektleiter: C. Petersen, A. Al-Gamrah (Sana'a, Jemen), B. M. Ure. Förderung durch DAAD

Originalpublikationen

Davenport M, Ure BM, Petersen C, Kobayashi H.: Surgery for biliary atresia--is there a European consensus? Eur J Pediatr Surg. 2007 Jun;17(3):180-3.

Glüer S.: AGS – Möglichkeiten und Grenzen der chirurgischen Korrektur. Pädiatrie Hautnah 2007;19:16-9.

Kuebler JF, Vieten G, Shimotakahara A, Metzelder ML, Jesch NK, Ure BM: Acidification during carbon dioxide pneumoperitoneum is restricted to the gas-exposed peritoneal surface: effects of pressure, gas flow, and additional intraperitoneal fluids. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2006 Dec;16(6):654-8.

Kuebler JF, Kos M, Jesch NK, Metzelder ML, van der Zee DC, Bax KM, Vieten G, Ure BM. Carbon dioxide suppresses macrophage superoxide anion production independent of extracellular pH and mitochondrial activity. J Pediatr Surg 2007;42: 244-8.

Leonhardt J, Derichs N, Buhr T, Dammann CEL, *Glüer S.*: Appendicitis in a Preterm Infant with Incarcerated Inguinal Hernia: The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology. 2007;Vol.6, No. 2.

Metzelder ML, Kuebler JF, Shimotakahara A, *Glueer S.*, Grigull L, Ure BM. Role of diagnostic and ablative minimally invasive

surgery for pediatric malignancies. *Cancer*. 2007 Jun 1;109(11):2343-8.

Metzelder ML, Ure BM, Leonhardt J, Grigull L, Khelif K, Petersen C. Impact of concomitant thoracic interventions on feasibility of Nuss procedure. *J Pediatr Surg* 2007;42:1853-9.

Metzelder ML, Ure BM. Fascial fixation of sleeved trocar prevents trocar dislocation and allows adjustment in pediatric laparoscopy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2007;17:276.

Metzelder ML, Kuebler JF, Leonhardt J, Ure BM, Petersen C. Self and parental assessment after minimally invasive repair of pectus excavatum: lasting satisfaction after bar removal. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1844-9.

Metzelder ML, Petersen C, Ure BM. Laparoscopic pyeloplasty is feasible for lower pole pelvi-ureteric obstruction in duplex systems. *Pediatr Surg Int* 2007;23:907-9.

Petersen C. Biliary atresia interdisciplinary initiatives focus on a rare disease. *Paediatr Surg Int* 2007; 23:521-7.

Petersen C, Ure BM, Davenport M. Multicenter biliary atresia outcome studies: the importance of surgical aspects. *J Pediatr*. 2007 Jun;150(6):e89.

Reismann M, von Kampen M, Laupichler B, Suempelmann R, Schmidt AI, Ure BM: Fast-track surgery in infants and children. *J Pediatr Surg*. 2007 Jan;42(1):234-8.

Rodeck B, Becker AC, Gratz KF, **Petersen C.** Early predictors of success of kasai operation in children with biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2007;17:308-12.

Schier F, Waag KL, **Ure B.:** Laparoscopic unroofing of splenic cysts results in a high rate of recurrences. *J Pediatr Surg*. 2007 Nov;42(11):1860-3.

Schmidt AI, Engelmann C, Till H, Kellnar S, Ure BM.: Minimally-invasive pediatric surgery in 2004: a survey including 50 German institutions. *J Pediatr Surg*. 2007 Sep;42(9):1491-4.

Schmiedl A, **Vietsen G**, Mühlfeld C, Bernhard W.: Distribution of intracellular and secreted surfactant during postnatal rat lung development. *Pediatr Pulmonol*. 2007 Jun;42(6):548-62.

Shimotakahara A, Kuebler JF, Vietsen G, Metzelder ML, Petersen C, Ure BM. Pleural macrophages are the dominant cell population in the thoracic cavity with an inflammatory cytokine profile similar to peritoneal macrophages. *Pediatr Surg Int* 2007;23:447-51.

Shimotakahara A, Kuebler JF, Vietsen G, Kos M, Metzelder ML, Ure BM. Carbon dioxide directly suppresses spontaneous migration, chemotaxis, and free radical production of human neutrophils. *Surg Endosc* 2007 Dec; 11; [Epub]

Sukhotnik I, Mogilner JG, Shaoul R, Karry R, Lieber M, Suss-Toby E, **Ure BM, Coran AG.:** Responsiveness of intestinal epithelial cell turnover to TGF-alpha after bowel resection in a rat is correlated with EGF receptor expression along the villus-crypt axis. *Pediatr Surg Int*. 2008 Jan;24(1):21-8.

Szavay PO, Luithle T, Warmann SW, Geerlings H, **Ure BM, Fuchs J.:** Impact of pedicle clamping in pediatric liver resection. *Surg Oncol*. 2007 Sep 11; [Epub ahead of print].

Ure B, Puri P.: European Journal of Pediatric Surgery EUPSA Edition: The Best Papers of the Annual Congress of the European Paediatric Surgeons' Association (EUPSA). *Eur J Pediatr Surg*. 2007 Dec;17(6):377. No abstract available.

Übersichtsarbeiten

Metzelder ML, Glüer S, Ure, BM. Thorakoskopie im Kindesalter - Thoracoscopy in children. *Kinder- und Jugendmedizin* 2007;8:471-475.

Ure BM, Suempelmann R, Metzelder MM, Kuebler J. Physiological responses to endoscopic surgery in children. *Semin Pediatr Surg* 2007;16:217-23.

Buchbeiträge

Ure BM, Metzelder, ML, Holschneider AM: Duhamel's procedures including extended Duhamel's procedure for total colon aganglionosis. In: Pena, A., Puri, P., Holschneider, A.M. (eds.): *Hirschsprung's disease and allied disorders*. Third Edition. Springer, Heidelberg, 2007, 365-73.

Metzelder ML, Dingemann, J, Ure, BM. Was gibt es Neues in der Kinderchirurgie? In: Meßmer K, Jähne J, Neuhaus N, editors, *Was gibt es Neues in der Chirurgie? Jahresband 2007*, ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, Landsberg/Lech; 2007.

Ure BM, Metzelder ML. Peritonitis und Aszites. In: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J, editors, *Pädiatrie 3rd ed*, Springer, Heidelberg; 2007. p. 963-4.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 30 Abstracts publiziert.

Promotionen

Michael Bottländer (Dr. med.): Untersuchungen zum Einfluss von cytodifferenzierenden Substanzen auf Zelllinien von malignen Lebertumoren im Kindesalter.

Wissenschaftspreise an Mitarbeiter

Joachim Kübler: Basic Science Award 2007: IPEG, Buenos Aires, Argentina, Sept. 2007 zum Thema "CO₂ – but not helium-pneumoperitoneum increases survival in a mouse model of abdominal sepsis".

Kuebler JF, Chang, DH, Metzelder ML, Shimotakahara A, Vieten G, Ure BM.

Stipendiaten

Akihiro SHIMOTAKAHARA: Dept. of Pediatric General and Urogenital Surgery, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan.

Taiwo Akeem LAWAL: Dept. of Surgery, Univ. College Hospital, Ibadan/Oyo State, Nigeria.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Benno Ure (Prof.): European Journal of Pediatric Surgery: Chief Editor; International Pediatric Endosurgical Group (Los Angeles/USA): Representative of Europe; International Pediatric Surgical Research: Board Member; British Association of Pediatric Surgeons: Council Member; European Association of Pediatric Surgery: Member of Executive Board; European Institute for Telesurgery (IRCAD) Strassbourg: Faculty Member.

Claus Petersen (Prof.): European Biliary Atresia Registry: Head of the program.

Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Peter Vogt

Tel.: 0511 / 532-8864 • E-Mail: vogt.peter@mh-hannover.de • www: <http://www.mh-hannover.de/profvogt.html>

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte der Abteilung haben die Steigerung der Heilungskapazität des menschlichen Körpers zum Ziel. Dazu gehören die Entwicklung neuer therapeutischer Konzepte in den Bereichen Wundheilung und Regenerationsmedizin, insbesondere der Erforschung und der Entwicklung biologischer und abiologischer Implantate und von Gewebeersatz. Darüber hinaus soll die grundlagenwissenschaftliche und experimental-therapeutisch ausgelegte Erfassung klinisch wichtiger pathologischer Mechanismen zum Verständnis klinischer Fragestellungen beitragen. Dabei legt die Abteilung einen großen Wert auf einen intensiven Austausch von grundlagenwissenschaftlichen und klinischen Ansätzen.

So sollen im Tissue engineering durch Erforschung von Wechselwirkungen von Zellen und Matrices neue Möglichkeiten des Gewbeersatzes unter Minimierung der Spendermorbidity entstehen. Die möglichst geringe Belastung des Patienten unter einer Maximierung der Funktionalität und der physiologischen und ästhetischen Gleichwertigkeit soll dabei erreicht werden. Durch Differenzierung von aus dem Fettgewebe stammenden mesenchymalen Stammzellen entstehen Knochen- und Knorpelgewebe. Die Steigerung der Regenerationskompetenz der Haut und die Entwicklung eines freitransplantierbaren Hautersatzes gehört ebenfalls zu den Schwerpunkten der Abteilung. Die Nutzung natürlicher Spinnenseide als Matrix für Zellen wurde international zum ersten Mal gezeigt und etabliert.

Auch in den Gebieten der Tumorbologie und der zellulären Signalwege sollen neue Lösungsmöglichkeiten komplexer klinischer Probleme, beispielsweise bei der Therapie der Weichteilgewebssarkome, entwickelt werden. Hierbei ist die gestörte Regulation der Apoptose in Tumorzellen, die eine entscheidende Rolle bei Tumorgenese und Therapieresistenz hat, zentrales Problem der untersuchten Fragestellungen. Die evolutionär hochkonservierte antiapoptotische Proteinfamilie Bcl-2 wird dabei funktionell und therapeutisch charakterisiert.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt der Abteilung liegt in der Regeneration peripherer Nervenläsionen mit Ziel das axonale Regenerationsvermögen und Remyelinisierungspotential bei Defektläsionen zu verbessern. Methoden zur Präparation und Kultivierung verschiedener Zelltypen sind in unserem Labor etabliert, die dann nach Transplantation demyelinisierte Axone wieder remyelinisieren können und axonales Wachstum unterstützen. Das langfristige Ziel ist es, experimentelle Strategien aus der Grundlagenforschung in die klinische Anwendung zu transferieren.

Fragestellungen um die Pathomechanismen der schweren Verbrennungsverletzung sind für die Abteilung von besonderer Bedeutung, die sich auch in der Einrichtung der Schwerpunktprofessur „Verbrennungsmedizin“ manifestiert hat.

Forschungsprojekte

Die neuroimmunologischen Grundlagen des Herzversagens nach Brandverletzung

Menschen, die eine schwere Brandverletzung erleiden, sind nicht nur lokal verletzt, die Folgen der Verbrennung betreffen den gesamten Körper, was die systemische Komponente der sogenannten „Verbrennkrankheit“ darstellt. Diese besteht hauptsächlich aus einer überwältigenden systemischen Immunantwort, die außer Kontrolle geratene Produktion von Botenstoffen ist dann ein Auslöser tödlichen Organversagens. Hier gleicht die Verbrennkrankheit der Sepsis, die ebenfalls durch einen Verlust der kontrollierten Immunabwehr gekennzeichnet ist. Jüngst wurde durch die renommierte American Burn Association in einer Konsensus Konferenz festgelegt, dass das Verbrennungstrauma per se mit einem systemischen Inflammations-Antwort-Syndrom (SIRS), bekannt aus der Klinik der septischen Erkrankungen, einhergeht.

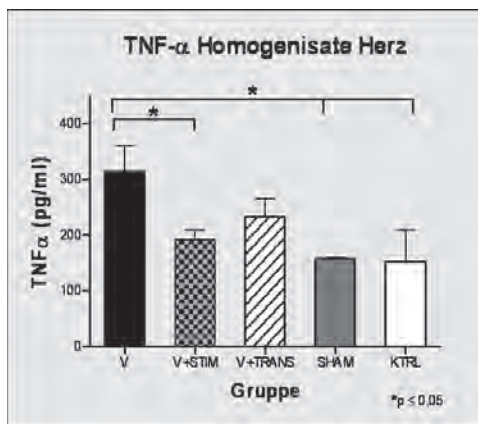


Abb. 1: TNF- α Konzentrationen gemessen aus Gewebshomogenisaten des Herzens unter verschiedenen experimentellen Bedingungen. Verbrennung (V), Verbrennung + Vagusstimulation (V+STIM), Verbrennung + Durchtrennung N. vagus (V+TRANS), Sham-Kontrolle (SHAM), Nullkontrolle (KTRL). Der Konzentrationsunterschied zwischen Verbrennung und Verbrennung + Stimulation ist signifikant und nahe den Kontrollwerten (SHAM und KTRL).

Unsere Forschung der letzten Jahre konzentrierte sich auf die verbrennungsinduzierte Organdysfunktion, insbesondere der kardialen Dysfunktion nach Verbrennungstrauma. Wir konnten zeigen, dass verschiedene Anteile des Immunsystems pathogenetisch beteiligt sind, z.B. das phylogenetisch konservierte Komplementsystem mit einem früh generierten Mediator, dem Anaphylatoxin C5a. Auch ist die gemeinsame Endstrecke vieler beteiligter Immunkomponenten nach Verbrennungstrauma bekannt - die Produktion von Zytokinen nach Aktivierung des Transkriptionsfaktors nuclear factor kappa-B (NF- κ B). Hier spielen TNF- α , IL-1 und IL-6 eine zentrale Rolle. Für das verbrennungsinduzierte Herzversagen konnten wir die deletäre kardiodepressive Wirkung dieser Mediatoren experimentell sowohl auf Organ- als auch auf zellulärer Ebene nachweisen.

Dennoch sind die vielfältigen Interaktionen der an der Verbrennkrankheit beteiligten Prozesse und Systeme leider bei weitem nicht vollständig erforscht. Wir beschäftigen uns in unserer Arbeitsgruppe mit einem neuen pathophysiologischen Aspekt des Verbrennungstraumas, von dem wir erst beginnen, ihn zu erfassen und zu verstehen: Die Interaktionen zwischen Immun- und Nervensystems, der „neuroimmunologischen Achse“.

Kevin Tracey hat 2002 gezeigt, dass das Nervensystem durch Vagusreiz die mikrobiell induzierte Produktion von TNF- α modulieren kann. Dieser von ihm als „inflammatorischer Reflex“ bezeichnete Pfad wird hauptsächlich durch nikotinische, α -bungarotoxin-sensitive Acetylcholinrezeptoren vermittelt. Kurz zusammengefasst zeigte sich experimentell, dass durch elektrische und pharmakologische parasympathische Stimulation (N. vagus) eine letale Endotoxämie überlebt werden kann und die Höhe der ausgeschütteten Menge des Zytokins TNF- α signifikant verringert werden kann.

Diese und unsere eigenen Ergebnisse führten zur Formulierung und Etablierung unseres Projektes, die parasympathische Stimulation nach Verbrennungstrauma zu erforschen. Wir benutzen für unsere Experimente ein standardisiertes Verbrennungsmodell, welches reproduzierbar zu einem drittgradigen thermischen Trauma führt.

Nach elektrischer Stimulation des zervikalen Anteils des Vagusnerven wird zu verschiedenen Zeitpunkten nach dem Trauma die Herzfunktion durch Katheterisierung *n vivo* registriert und aufgezeichnet.

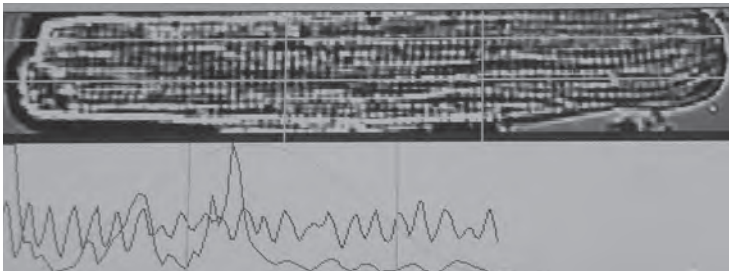


Abb. 2: Isolierter Kardiomyozyt, fokussiert vor der Sarkomer-Kontraktions-Analyse. Das gelbe Rechteck markiert die Region of interest (ROI), innerhalb derer die Hochleistungskamera die Kontraktion von ca. 15-20 Sarkomeren misst. Die Ergebnisse werden dann direkt über die angeschlossene Software statistisch ausgewertet.

Danach erfolgt die Entnahme des Herzens und die Perfusion im Langendorff-perfusions-System, mit dem das Herz retrograd nach Mikrokanülierung des Aortenstumpfes mit einem für unsere Zwecke modifizierten kalziumhaltigen Krebs-Henseleit-Puffer zur Aufrechterhaltung der Herzfunktion perfundiert wird. Am schlagenden Herzen können wir so *ex vivo* wichtige Daten gewinnen, das experimentelle System wird durch diese Art der Untersuchung auf weniger zu kontrollierende Parameter reduziert, Störeinflüsse, die Messergebnisse beeinflussen könnten, werden minimiert. Der nächste Schritt besteht in der kontrollierten Perfusion des Herzens mit Kollagenase-Hyaluronidase-Enzymlösung zur Isolation von einzelnen Herzmuskelzellen. Diese werden kultiviert und auf die Funktionsfähigkeit der kontraktilen Elemente der Kardiomyozyten, den Sarkomeren, untersucht: Wir sind in der Lage, durch extrem schnelle Aufnahme der Abfolge einzelner Bildsequenzen (sog. „variable rate frame grabbing“) mit einer Hochleistungskamera die Kontraktionskurve einzelner Sarkomere zu erfassen und zu analysieren. Unsere bisherigen Ergebnisse zeigen, dass die elektrische Stimulation des zervikalen Anteils des Nervus vagus zu verbesserter kardialer Funktion nach einer schweren Verbrennungsverletzung führt: Linksventrikuläre Druckniveaus sind im Vergleich zu Kontrollgruppen signifikant verbessert, ebenso die Geschwindigkeit des Anstiegs und Abfalls der Druckentwicklung in der linken Herzkammer.

Diese funktionellen Messergebnisse korrelieren sehr gut mit den aus dem Serum und Organhomogenaten gemessenen Werten kardiodepressiver Zytokine (TNF- α , IL-1, IL-6), die bei Versuchsgruppen signifikant niedriger waren, wenn die elektrische Vagusstimulation nach Trauma durchgeführt wurde. Derzeit führen wir Einzelzellkontraktilitätsmessungen in Kooperation mit der Abteilung für Molekular- und Zellphysiologie der MHH (Herr Univ.-Prof. Dr. B. Brenner, Frau Univ.-Prof. Dr. T. Kraft) durch, in nächster Zukunft ist die Ausweitung des Projektes auf verschiedene andere Möglichkeiten der parasympathischen Stimulation geplant, um neben der Beschreibung der physiologischen Auswirkungen der parasympathischen Stimulation im Verbrennungsmodell dem ultimativen Ziel, nämlich der Entwicklung einer neuartigen Therapieoption des posttraumatischen Organversagens, einen Schritt näher zu kommen.

Eine Zukunftsperspektive ist die temporäre Anwendung dieser Therapieoption zur Organstabilisierung und zum „bridging“ des Patienten, bis die direkten Traumafolgen soweit überstanden sind, dass notwendige Operationen mit weniger Risiko und Belastung für den Patienten durchgeführt werden können. Eine weitere positive Auswirkung der verbesserten Makrozirkulation wäre eine bessere Mikrozirkulation im Endstrombett, was in der Verbrennungsmedizin für die Einheilung von Hauttransplantaten und deren Infektoresistenz (durch verbesserten Mediator- und Nährstofftransport) eine große Rolle spielen könnte.

■ Projektleiter: Andreas D. Niederbichler; Förderung: HiLf

Weitere Forschungsprojekte

Arbeitsbereich: Tissue engineering/Regeneration

Einsatz eines neuentwickelten Bioreaktors mit laminarer Strömung zur Entwicklung und biologischen Evaluation eines dreidimensionalen vaskularisierten Knochenkonstruktes

■ Projektleiter: Weyand B.; Förderung: HiLf

In vitro Herstellung eines dreidimensionalen Knorpelgerüsts zur Rekonstruktion von Ohrknorpel durch chondrogene Differenzierung humaner mesenchymaler Stammzellen (hMSCs) in einer ohrförmigen Kollagenmatrix

■ Projektleiter: Aust M, Reimers K, Vogt PM.

Etablierung rekombinanter Keratinozyten zur Inhibition der Transplantatabstoßung

■ Projektleiter: Choi CYU., Reimers K., Vogt PM.; Förderung: Dr. Jürgen Manchot Stiftung

Entwicklung eines dermo-epidermalen Hautäquivalentes durch Zell-Besiedlung einer Kollagen-Elastin-Matrix mit genmodifizierten Keratinozyten

■ Projektleiter: Choi CYU., Reimers K.; Förderung: Dr. Suwelack Skin & Health Care AG

Charakterisierung humaner Keratinocyten in vitro und Isolierung von epidermalen Stammzellen

■ Projektleiter: Radtke C., Reimers K, Kocsis JD.

Serielle Analyse der Genexpression im Regenerationsblastem des Axolotls nach Gliedmaßenamputation

■ Projektleiter: Reimers K.; Förderung: Dr. Karl Wilder Stiftung

Untersuchungen zum Einfluss von Medical Needling auf die perkutane Kollageninduktion der Haut im Rattenmodell

■ Projektleiter: Aust M.

Vergleichende biomechanische Untersuchung von Beugesehennähten zwischen verschiedenen Nahttechniken mit Prolene Naht und einem geschlagenen Spinnenseidefaden

■ Projektleiter: Redeker J.

Herstellung und biomechanische Untersuchung eines geschlagenen Fadens zur Sehnennaht aus Spinnenseide

■ Projektleiter: Redeker J.

NaT-Working - Fürs Leben lernen Schule und Forschung - Spinnenseide in der Medizin (BIONIK)

■ Projektleiter: Allmeling C.

Bioartifizieller Gefäßersatz basierend auf natürlicher Spinnenseide

■ Projektleiter: Allmeling C.; Förderung: Braukmann-Wittenberg Herzstiftung

Dreidimensionale Konstruktion von Spinnenseidematrizes

■ Projektleiter: Hillmer A.

Untersuchungen zur Interaktion von Zellen und Spinnenseidenfäden

■ Projektleiter: Hillmer A., Kuhn J.

Laserinduzierter Vorwärtstransfer von Biomaterialien

■ Projektleiter: Vogt PM.; Förderung: DFG/SFB-TR37

Mikrofunktionalisierte FG-Implantate

■ Projektleiter: Vogt PM.; Förderung: DFG/SFB-TR37

Arbeitsbereich Nervenregeneration

Transplantation of olfactory ensheathing cells within the X-irradiated spinal cord and determination of remyelinating potential.

■ Projektleiter: Radtke C.; Förderung: National Multiple Sclerosis Society

Tissue engineering of bioartificial nerve grafts- Evaluation im Großtiermodell

■ Projektleiter: Allmeling C.; Förderung: Neurobionik Stiftung

Remyelinisierung demyelinisierter Läsionen im ZNS durch Transplantation von Gliazellen

■ Projektleiter: Radtke C.; Förderung: Neuroscience Research Center, Yale University School of Medicine

CNPase Expression in Olfactory Ensheathing Cells

■ Projektleiter: Radtke C.; Förderung: VAMC, West Haven and Department of Neurology, Yale University

Untersuchung von neurotrophen Faktoren bei Keratinocyten

■ Projektleiter: Radtke C.; Förderung: NIH (NINDS): R01NS43432

Schwann Zell Differenzierung von adipogenen mesenchymalen Stammzellen

■ Projektleiter: Radtke C.

Motor endplate regeneration after Clostridium botulinum C3 fragment injection in a sciatic nerve injury lesion. (in Kooperation Toxikologie MHH)

■ Projektleiter: Radtke C, Hofmann F.

Arbeitsbereich: Wundheilung/Verbrennung

Verminderung des Ischämie-Reperfusionsschadens freier fasziokutaner Lappen durch kontinuierliche Perfusion mit serumfreien Medien

■ Projektleiter: Herold C., Bund T, Allmeling C, Vogt P.

Entwicklung einer bioaktiven Silikonoberfläche zur Reduzierung der Kapselbildung bei Silikonimplantaten

■ Projektleiter: Steiert A.

Die kardiale Dysfunktion nach Verbrennungstrauma und Sepsis

■ Projektleiter: Niederbichler A.; Förderung: General Motors Burn Research Scholarship

Die pathogenetische Rolle der Komplement Anaphylatoxine bei sepsis- und verbrennungsinduzierter Organdysfunktion

■ Projektleiter: Niederbichler A.

Die kardiale Dysfunktion nach schwerer Verbrennungsverletzung: Neuroimmunologische Grundlagen und Interventionsmöglichkeiten

■ Projektleiter: Niederbichler A.; Förderung: HiLF

Folgen des Verbrennungstraumas auf Gewebs- und Organhomeostase im Nagetiermodell – Anti-apoptotische Therapie

■ Projektleiter: Spies M., Vogt PM., Allgöwer M.; Förderung: Wyss Foundation, Basel.

Molekulare Charakterisierung der Wundheilung beim Axolotl (*Abystoma mexicanum*)

■ Projektleiter: Reimers K.

Einfluss von Phosphatidylcholin auf Proliferations- und Migrationsverhalten von Fibroblasten in einer dreidimensionalen Collagenmatrix als Wundheilungsmodell

■ Projektleiter: Reimers K., Vogt PM.; Förderung: Mundipharma

In vivo Untersuchungen der Hautmorphologie mittels Konfokaler-Laser-Scanning Mikroskopie

■ Projektleiter: Altintas M.

Arbeitsbereich: Tumorbioogie/Zellbiologie

Gentechnische down-regulation des Fas-pathway von T-Zellen als systemische Tumorthherapie beim Liposarkom und Colonkarzinom im RAG1-/- Mausmodell

■ Projektleiter: Steiert A.

Antisense-Blockade Apoptose-inhibitorischer Proteine in Sarkomzellen

■ Projektleiter: Choi CYU.; Förderung: Niedersächsische Krebsstiftung

Antisense-Blockade Apoptose-inhibitorischer Proteine in Mammacarcinomzellen

■ Projektleiter: Bucan V., Choi CYU., Reimers K, Vogt PM.; Förderung: Claudia v. Schilling Stiftung

Charakterisierung der Lipoxigenasefunktion in Sarkomzellen

■ Projektleiter: Heckmann A., Reimers K., Vogt PM.

Untersuchungen von Endothelzellen im Scherfeld

■ Projektleiter: Vogt PM; Förderung: DFG/SFB-TR37

Klinische Forschung

Funktionelle Nachuntersuchung bei Patienten mit Patellarsehnendefekt und Rekonstruktion durch M. Gastrocnemius Faszie mit dem Biodex Dynamometer

■ Projektleiter: Busch K.

Evaluation der freien mikrochirurgischen Gewebetransfers und Auswertung unter dem speziellen Aspekt von Perfusionsstörungen auf dem Boden eines alterierten Gerinnungssystems

■ Projektleiter: Busch K.

Efficiency / tolerability of liposomal PVP-Iodine Hydrogel (HOM) in local treatment of burn wounds II (superficial and deep partial thickness)

■ Projektleiter: Kolokythas P.; Förderung: Mundipharma Research GmbH

Er-YAG-Laserablation zur Wundreinigung und Konditionierung von Problemwunden. Auswirkungen auf Keimzahl, Wachstumsfaktoren und Matrix-Metalloproteinasen

■ Projektleiter: Steiert A.

Funktionelle Ergebnisse nach Achillessehnenrekonstruktion bei Problemwunden am distalen Unterschenkel

■ Projektleiter: Boorboor P.

Die Wirkung des niedrigdosierten Erythropoetins auf die Wundheilung

■ Projektleiter: Boorboor P.

Messung von Veränderungen der Lappendurchblutung abhängig vom Lappen-training

■ Projektleiter: Boorboor P.

Mortalitätsanalyse bei Schwerverbrannten über 65 Jahren

■ Projektleiter: Spies M.

Bewegungsanalyse nach Muskeltransferoperationen bei geburtstraumatischer Plexusparese

■ Projektleiter: Spies M.

Der infizierte Weichteildefekt nach Knieendoprothetik – funktionelle Ergebnisse

■ Projektleiter: Spies M.

Retrospektive funktionelle und ästhetische Analyse von freiem fasziokutanen Lappen-transfer zur Defektdeckung am Unterschenkel im Vergleich zum freien myo-cutanen Lappentransfer

■ Projektleiter: Lahoda LU.

Klinische Studie zur Handkraft und Sensibilitätsmessung nach Entnahme der A. radialis

■ Projektleiter: Peters T.

Interdisziplinäre Behandlungspfade zur Versorgung von Schockpatienten - mit Berücksichtigung von Medikamenteneffekten und Interaktionen

■ Projektleiter: Adams HA, Vogt PM.

Können Prognosen zum Überleben von älteren Menschen mit Verbrennungen sinnvoll gestellt werden? - Eine statistische Analyse

■ Projektleiter: Spies M.

Entzündungsmarker – ein Prognosefaktor für den Erfolg mikrovaskulären Gewebe-transfers?

■ Projektleiter: Spies M.

Das funktionelle und subjektive Outcome komplexer Handverletzungen unter Berücksichtigung beruflicher und privater Unfälle

■ Projektleiter: Jokuszies A.

Niedrigere Entzündungswerte und schnellere Epithelialisierung nach Anwendung von Biobrane(R) bei der Toxischen Epidermalen Nekrolyse

■ Projektleiter: Boorboor P.

Erhöhtes Risiko für Entwicklung von kontrakten und hypertrophen Narben bei Behandlung von kindlichen thermischen Verletzungen in nicht spezialisierten Kliniken

■ Projektleiter: Boorboor P.

Retrospektive Analyse der Ergebnisse von Defektdeckungen am Unterschenkel mittels freiem fasziokutanem ALT versus freiem myocutanem Latissimus-dorsi-Lappen

■ Projektleiter: Lahoda LU.

Palmare Mikrozirkulation im Langzeitverlauf nach Entnahme der Arteria radialis in der koronaren Revaskularisation

■ Projektleiter: Knobloch K.

Mikrozirkulation der Achillessehne bei gesunden Personen im Vergleich zu Insertions- und mid-portion-Tendinopathie – Ergebnisse einer 12-wöchigen Trainingsintervention

■ Projektleiter: Knobloch K.

Randomisierter Vergleich einer zusätzlichen Luftkammerschiene (Airheel) in Ergänzung zu einem exzentrischen Krafttraining bei 111 Patienten

■ Projektleiter: Knobloch K.

Studium der Mikrozirkulation der Achillessehne in Abhängigkeit von unterschiedlichen Kryo- und Kompressionssystemen

■ Projektleiter: Knobloch K.

Propriozeptives Training im Kinder- und Jugendfußball, sportmedizinische Arbeit über eine Fußballsaison 2005/06 mit Verletzungsanalyse und Expositionszeituntersuchung bei 6 Mannschaften

■ Projektleiter: Knobloch K.

Einfluss einer Anämie auf das Langzeitüberleben nach koronarer Revaskularisation

■ Projektleiter: Knobloch K.

Hämatologische Parameter zum Operationszeitpunkt bei Aortenklappenersatz: Einfluss auf das Langzeitüberleben

■ Projektleiter: Knobloch K.

Verlauf von Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz bei herzchirurgischen Eingriffen

■ Projektleiter: Knobloch K.

Einfluss des Rettungsmittels auf das Überleben bei akuter Aortendissektion Typ A

■ Projektleiter: Knobloch K.

Hämodynamikmessung mit USCOM zum Monitoring von Kardiotoxizität bei Patientinnen mit metastasierter Brustkrebskrankung

■ Projektleiter: Knobloch K.

Analyse von Sternumfrakturen bei Verkehrsunfällen von 1985-2005

■ Projektleiter: Knobloch K.

Doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Effektivität von Zesteem (17 β -estradiol) auf die Wundheilung nach Spalthautentnahme

■ Projektleiter: Vogt PM, Jokuszies A, Herold C.

Originalpublikationen

Albert A, Florath I, Rosendahl U, Hassanein W, Hodenberg EV, Bauer S, **Ennker I**, Ennker J. Effect of surgeon on transprosthetic gradients after aortic valve replacement with Freestyle(R) stentless bioprosthesis and its consequences: A follow-up study in 587 patients. *J Cardiothorac Surg* 2007; 2:40.

Arbabi S, Campion EM, Hemmila MR, Barker M, Dimo M, Ahrns KS, **Niederbichler AD**, **Ipaktchi K**, Wahl WL. Beta-blocker use is associated with improved outcomes in adult trauma patients. *J Trauma* 2007; 62(1):56-61.

Aust MC, **Spies M**, **Kall S**, **Gohritz A**, Rosenthal H, Pichlmaier M, Oehlert G, **Vogt PM**. [Vascular interventions and reconstructive plastic surgery. Optimizing the treatment of chronic wounds]. *Chirurg* 2007; 78(8):729-736.

Bechara FG, Sand M, **Boorboor P**, Altmeyer P, Hoffmann K. Minimally invasive surgery for the treatment of focal axillary hyperhidrosis. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120(6):1744-1745. Letter

Bechara FG, Tomi NS, **Boorboor P**, Sand M, Altmeyer P, Hoffmann K. Liposuction curettage for axillary hyperhidrosis: enhancing success rates and quantifying its efficacy. *Dermatology* 2007; 215(3):268-269. Letter

Becker ST, Wendel HP, Vonthein R, **Rennekampff HO**, Aebert H. Inducible HSP70 levels in thoracic wound fluid indicate myocardial

damage after open heart surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2007; 48(2):233-237.

Blum KS, **Radtke C**, Knapp WH, Pabst R, Gratz KF. SPECT-CT: a valuable method to document the regeneration of lymphatics and autotransplanted lymph node fragments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(11):1861-1867.

Boorboor P, **Vogt PM**, Bechara FG, **Alkandari Q**, **Aust M**, **Gohritz A**, **Spies M**. Toxic epidermal necrolysis: Use of Biobrane((R)) for skin coverage reduces pain, improves mobilisation and decreases infection in elderly patients. *Burns* 2007.

Citak M, **Knobloch K**, Albrecht K, Krettek C, Hufner T. Anatomy of the sural nerve in a computer-assisted model: implications for surgical minimal-invasive Achilles tendon repair. *Br J Sports Med* 2007; 41(7):456-458.

Choi CY, **Reimers K**, **Allmeling C**, **Kall S**, **Choi YH**, **Vogt PM**. Inhibition of apoptosis by expression of antiapoptotic proteins in recombinant human keratinocytes. *Cell Transplant* 2007; 16(6):663-674.

Choi CY, **Vogt PM**. [Treatment of chronic recurrent synovial fistula following radiosynovio-orthesis - two case reports.]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2007; 39(6):423-426.

Chong M, Sochor M, **Ipaktchi K**, Brede C, Poser C, Wang S. The interaction of 'occupant fac-

tors' on the lower extremity fractures in frontal collision of motor vehicle crashes based on a level I trauma center. *J Trauma* 2007; 62(3):720-729.

Eichhorn-Sens J, **Bund T, Vogt PM**. [Painful soft-tissue swelling of the upper arm.]. *Chirurg* 2007.

Ennker I, Ennker J. An unusual team of cardiothoracic surgeons. Interview by Ingrid Torjesen. *Circulation* 2007; 115(16):f75-f76.

Gaulke R, **Spies M**, Krettek C. [Fractures of the wrist and hand. Principles of conservative treatment]. *Unfallchirurg* 2007; 110(10):833-844.

Gohritz A, Friden J, **Herold C, Aust M, Spies M, Vogt PM**. [Tendon transposition to restore muscle function in the hand]. *Unfallchirurg* 2007; 110(9):759-776.

Gohritz A, Friden J, **Herold C, Spies M, Vogt PM**. [Tenodesis of the distal joint of the pollex with the split flexor pollicis longus tendon]. *Unfallchirurg* 2007; 110(9):777-779.

Gulbins H, Pritisanac A, **Ennker IC**, Ennker J. Safety of a Cardiac Surgical Training Program over a Twelve-Year Period. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55(8):494-499.

Haasper C, Langer F, Rosenthal H, **Knobloch K**, Mossinger E, Krettek C, Bastian L. Coccydynia due to a benign notochordal cell tumor. *Spine* 2007; 32(14):E394-E396.

Haasper C, Zelle BA, **Knobloch K**, Jagodzinski M, Citak M, Lotz J, Krettek C, Zeichen J. No mid-term difference in mosaicplasty in previously treated versus previously untreated patients with osteochondral lesions of the talus. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007.

Hoesel LM*, **Niederbichler AD***, Schaefer J, **Ipaktchi KR**, Gao H, Rittirsch D, Pianko MJ, **Vogt PM**, Sarma JV, Su GL, Arbabi S, Westfall MV, Wang SC, Hemmila MR, Ward PA. C5a-blockade improves burn-induced cardiac dysfunction. *J Immunol* 2007; 178(12):7902-7910.

Homann HH, Rosbach O, Moll W, **Vogt PM**, Germann G, Hopp M, Langer-Brauburger B, Reimer K, Steinau HU. A liposome hydrogel with polyvinyl-pyrrolidone iodine in the local treatment of partial-thickness burn wounds. *Ann Plast Surg* 2007; 59(4):423-427.

Ipaktchi K, Mattar A, **Niederbichler AD**, Hoesel LM, Vollmannshäuser S, Hemmila MR, Minter RM, Su GL, Wang SC, Arbabi S. Topical p38 MAPK inhibition reduces bacterial growth in an in vivo burn wound model. *Surgery* 2007; 142(1):86-93.

Ipaktchi K, Mattar A, **Niederbichler AD**, Kim J, Hoesel LM, Hemmila MR, Su GL, Remick DG, Wang SC, Arbabi S. Attenuating burn wound inflammation improves pulmonary function and survival in a burn-pneumonia model. *Crit Care Med* 2007; 35(9):2139-2144.

Khaladj N, **Knobloch K**, Winterhalter M, Shrestha M, Hildebrand F, Gerich T, Krettek C, Haverich A, Hagl C. [Transthoracic echocardiography as a diagnostic tool in patients with thoracic stab wounds : Early ultrasonographic evaluation in the emergency room.]. *Unfallchirurg* 2007.

Knobloch K. Eccentric rehabilitation exercise increases peritendinous type I collagen synthesis in humans with Achilles tendinosis. *Scand J Med Sci Sports* 2007; 17(3):298-299. Letter

- Knobloch K.** Eccentric training in Achilles tendinopathy: is it harmful to tendon microcirculation? *Br J Sports Med* 2007; 41(6):e2.
- Knobloch K.** No difference in the hemodynamic response to Nordic pole walking vs. conventional brisk walking - A randomized exercise field test using the ultrasonic cardiac output monitor (USCOM). *Int J Cardiol* 2007.
- Knobloch K.** Non-invasive determination of stroke volume and cardiac output after high intensity playing exercise in elite female soccer players. *Int J Cardiol* 2007.
- Knobloch K.** Non-invasive hemodynamic monitoring using USCOM in HEMS at the scene. *J Trauma* 2007; 62(4):1069-1070. Letter
- Knobloch K.** Re: Continued sports activity, using a pain-monitoring model, during rehabilitation in patients with Achilles tendinopathy: a randomized controlled study. *Am J Sports Med* 2007; 35(7):1208-1209. Letter
- Knobloch K, Grasmann R, Spies M, Vogt PM.** Intermittent KoldBlue cryotherapy of 3x10 min changes mid-portion Achilles tendon microcirculation. *Br J Sports Med* 2007; 41(6):e4.
- Knobloch K, Hoeltke V, Jakob E, Vogt PM, Phillips R.** Non-invasive ultrasonic cardiac output monitoring in exercise testing. *Int J Cardiol* 2007.
- Knobloch K, Kraemer R, Jagodzinski M, Zeichen J, Meller R, Vogt PM.** Eccentric training decreases paratendon capillary blood flow and preserves paratendon oxygen saturation in chronic achilles tendinopathy. *J Orthop Sports Phys Ther* 2007; 37(5):269-276.
- Knobloch K, Kraemer R, Vogt PM.** Effect of hormone replacement therapy on the Achilles tendon diameter in golf playing women. *Scand J Med Sci Sports* 2007; 17(4):457-458.
- Knobloch K, Kramer R, Sommer K, Gansslen A, Vogt PM.** [Avulsion injuries of the anterior inferior iliac spine among soccer players--a differential diagnosis to neoplasm decades following the trauma]. *Sportverletz Sportschaden* 2007; 21(3):152-156.
- Knobloch K, Schreibmueller L, Jagodzinski M, Zeichen J, Krettek C.** Rapid rehabilitation programme following sacral stress fracture in a long-distance running female athlete. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007; 127(9):809-813.
- Knobloch K, Schreibmueller L, Meller R, Busch KH, Spies M, Vogt PM.** Superior Achilles Tendon Microcirculation in Tendinopathy Among Symptomatic Female Versus Male Patients. *Am J Sports Med* 2007.
- Knobloch K, Spies M, Busch KH, Vogt PM.** Comment on report from Schaser and coworkers. *Am J Sports Med* 2007; 35(9):e1-e3. Letter
- Knobloch K, Spies M, Busch KH, Vogt PM.** Scapulothoracic dissociation: a rare but severe traumatic injury with special implications for HEMS decision making at the scene. *Air Med J* 2007; 26(6):289-291.
- Knobloch K, Spies M, Busch KH, Vogt PM.** Sclerosing therapy and eccentric training in flexor carpi radialis tendinopathy in a tennis player. *Br J Sports Med* 2007; 41(12):920-921.
- Knobloch K, Spies M, Vogt PM, Phillips R.** A comparison of real-time CW Doppler and calculated cardiac output according to the Strin-

ger formula for non-invasive hemodynamics in exercise testing. *Int J Cardiol* 2007.

Knobloch K, Tepe J, Lichtinghagen R, Luck HJ, Vogt PM. Monitoring of cardiotoxicity during immunotherapy with Herceptin using simultaneous continuous wave Doppler depending on N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Clin Med* 2007; 7(1):88-89. Letter

Knobloch K, Tepe J, Lichtinghagen R, Luck HJ, Vogt PM. Simultaneous hemodynamic and serological cardiotoxicity monitoring during immunotherapy with trastuzumab. *Int J Cardiol* 2007.

Knobloch K, Tepe J, Rossner D, Lichtinghagen R, Luck HJ, Busch KH, Vogt PM. Combined NT-pro-BNP and CW-Doppler ultrasound cardiac output monitoring (USCOM) in epirubicin and liposomal doxorubicin therapy. *Int J Cardiol* 2007.

Knobloch K, Thermann H, Huefner T. Dynamic ultrasound as a selection tool for reducing achilles tendon reruptures. *Am J Sports Med* 2007; 35(1):150. Letter

Knobloch K, Thermann H, Hufner T. [Achilles tendon rupture – early functional and surgical options with special emphasis on rehabilitation issues]. *Sportverletz Sportschaden* 2007; 21(1):34-40.

Knobloch K, Tomaszek S, Busch KH, Vogt PM. Palmar microcirculation does not deteriorate 2 years after radial artery harvesting - implications for reconstructive free forearm flap transfer. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392(3):315-322.

Knobloch K, Tomaszek S, Haverich A, Vogt PM. Age deteriorates palmar microcir-

ulation following radial artery harvesting. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007; 15(6):486-492.

Knobloch K, Wagner S, Haasper C, Probst C, Krettek C, Vogt PM, Otte D, Richter M. Sternal fractures are frequent among polytraumatised patients following high deceleration velocities in a severe vehicle crash. *Injury* 2008; 39(1):36-43.

Lange U, Bastian L, Muller CW, **Busche M, Krettek C.** How to prevent overlooking cervical spine injuries: pitfalls in spinal diagnostics. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007; 127(10):953-958.

Leclere FM, Spies M, Gohritz A, Vogt PM. [Gynecomastia, its etiologies and its surgical management: a difference between the bilateral and unilateral cases?]. *Ann Chir Plast Esthet* 2007.

Liebau J, Heidrich S, Berger A, Tenenhaus M, **Rennekampff HO.** Expression of epithelial matrix molecules collagen and laminin and corresponding integrins in chronic wounds *Eur J Plast Surg* 2007;29:235-242

Meyer-Marcotty MV, Hankiss J, Flügel M, Redeker J. Brustrekonstruktionen bei Patientinnen mit Mammakarzinom Eine Analyse anhand der Daten von 4335 Patientinnen aus 16 Kliniken. *Chirurg* 2007; 78(7):637-42.

Moser VL, **Gohritz A, Kitzinger HB, Low S, Lanz U, Krimmer H.** [Ulna shortening osteotomy using a new 7 hole gliding plate. Results from 73 cases]. *Orthopade* 2007; 36(5):472-477.

Naka T, Kuester D, Boltze C, Schulz TO, Samii A, **Herold C, Ostertag H, Roessner A.** Expression of matrix metalloproteinases-1, -2, and -9; tissue inhibitors of matrix metalloproteinases-1 and -2; cathepsin B; urokinase plasminogen activator; and plasminogen activator inhibitor,

type I in skull base chordoma. *Hum Pathol* 2008; 39(2):217-223.

Nolte SV, Xu W, Rodemann HP, **Rennekampff HO**. Suitability of biomaterials for cell delivery in vitro. *Osteosynthesis and Trauma Care* 2007; 15:42-47.

Reimers K, Choi CY, Bucan V, Vogt PM. The Growth-hormone inducible transmembrane protein (Ghitm) belongs to the Bax inhibitory protein-like family. *Int J Biol Sci* 2007; 3(7):471-476.

Rennekampff HO. [Commentary on the article of C. Uhlig et al.: new strategies for the treatment of thermally injured hands with regard to the epithelial substitute Suprathel]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2007; 39(5):320-321.

Rennekampff HO, Tenenhaus M. Turnover flap closure of recalcitrant tracheostomy fistula: a simplified approach. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119(2):551-555.

Richter M, Lob G, Puhlhofer F, Siegrist J, Becker C, Dreinhofer K, Ekkernkamp A, Feldmann M, Fieguth A, Haasper C, Gebhard F, Icks A, Kleinert J, **Knobloch K**, Lampl L, Liener U, Marzheuser S, Oestern HJ, Pistor G, Renteln-Kruse W, Seifert J, Wildner M. [Injury prevention as the physician's challenge]. *Unfallchirurg* 2007; 110(9):734-744.

Richter M, Otte D, Haasper C, **Knobloch K**, Probst C, Westhoff J, Sommer K, Krettek C. The current injury situation of bicyclists--a medical and technical crash analysis. *J Trauma* 2007; 62(5):1118-1122.

Samii A, Gerganov VM, **Herold C**, Hayashi N, Naka T, Mirzayan MJ, Ostertag H, Samii M. Chordomas of the skull base: surgical management and outcome. *J Neurosurg* 2007;

107(2):319-324.

Sand M, **Boorboor P**, Sand D, Altmeyer P, Mann B, Bechara FG. Bilateral cheek-to-nose advancement flap: an alternative to the paramedian forehead flap for reconstruction of the nose. *Acta Chir Plast* 2007; 49(3):67-70.

Sand M, Sand D, **Boorboor P**, Mann B, Altmeyer P, Hoffmann K, Bechara FG. Combination of surgical excision and custom designed silicon pressure splint therapy for keloids on the helical rim. *Head Face Med* 2007; 3:14.

Sasaki M, Li B, Lankford KL, **Radtke C**, Kocsis JD. Remyelination of the injured spinal cord. *Prog Brain Res* 2007; 161:419-433.

Tenenhaus M, Bhavsar D, **Rennekampff HO**. Treatment of deep partial thickness and indeterminate depth facial burn wounds with water-jet debridement and a biosynthetic dressing. *Injury* 2007; 38(Suppl):38-44.

Vogt PM, Steinau HU, Spies M, Kall S, Steiert A, Boorboor P, Vaske B, Jokuszies A. Outcome of simultaneous and staged microvascular free tissue transfer connected to arteriovenous loops in areas lacking recipient vessels. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120(6):1568-1575.

Watt AJ, **Niederbichler AD**, Yang LJ, Chung KC. Wilhelm Heinrich Erb, M.D. (1840 to 1921): a historical perspective on Erb's palsy. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119(7):2161-2166.

Wilder D, **Rennekampff HO**. [Debridement of burn wounds: rationale and options]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2007; 39(5):302-307.

Übersichtsarbeiten

Allmeling C, Reimers K, Vogt PM. Spinnenseide, ein Wunderwerkstoff der Natur, fördert

periphere Nervenregeneration. *Chem. Unserer Zeit* 2007;41:428-434.

Aust MC, Spies M, Kall S, Gohritz A, Boorboor P, Kolokythas P, Vogt PM.

Lipomas after blunt soft tissue trauma: are they real? Analysis of 31 cases. *Br J Dermatol* 2007; 157(1):92-99.

Aust MC, Spies M, Kall S, Jokuszies A, Gohritz A, Vogt P. Posttraumatic lipoma: fact or fiction? *Skinmed* 2007; 6(6):266-270.

Daigeler A, **Vogt PM, Busch K**, Pennekamp W, Weyhe D, Lehnhardt M, Steinstraesser L, Steinau HU, Kuhn C. Elastofibroma dorsii--differential diagnosis in chest wall tumours. *World J Surg Oncol* 2007; 5:15.

Hoesel LM, **Niederbichler AD**, Ward PA. Complement-related molecular events in sepsis leading to heart failure. *Mol Immunol* 2007; 44(1-3):95-102.

Knobloch K, Gohritz A, Busch K, Spies M, Vogt PM. [Hirudo medicinalis-leech applications in plastic and reconstructive microsurgery--a literature review]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2007; 39(2):103-107.

Meyer-Marcotty M, Kall S, Vogt PM. [Covering palmar thumb tip defects with the Littler-Flap]. *Unfallchirurg* 2007; 110(5):447-449.

Meyer-Marcotty MV, Kall S, Vogt PM. [Neurovascular flaps for the reconstruction of fingertip injuries]. *Unfallchirurg* 2007; 110(5):433-446.

Nolte SV, Xu W, **Rennekampff HO**, Rode-mann HP. Diversity of Fibroblasts - A Review on Implications for Skin Tissue Engineering. *Cells Tissues Organs* 2007.

Radtko C, Spies M, Sasaki M, **Vogt PM**, Kocsis JD. Demyelinating diseases and potential repair strategies. *Int J Dev Neurosci* 2007; 25(3):149-153.

Tenenhaus M, **Rennekampff HO**. Burn surgery. *Clin Plast Surg* 2007; 34(4):697-715.

Vogt PM, Kolokythas P, Niederbichler A, Knobloch K, Reimers K, Choi CY. [Innovative wound therapy and skin substitutes for burns]. *Chirurg* 2007; 78(4):335-342.

Vogt PM, Lahoda LU, Meyer-Marcotty M, Spies M, Busch KH. [Lymphadenectomy of the inguinal region and pelvis]. *Chirurg* 2007; 78(3):226-5.

Buchbeiträge, Monographien, Herausgeberschaft von Büchern

Jokuszies A, Meyer-Marcotty M, Niederbichler AD, Vogt PM. Antero-lateral-thigh-(ALT-) Perforatorlappen - Indikationen, Operationstechnik und Anwendungsspektrum. In: Krupp, Rennekampff und Pallua, editors. *Plastische Chirurgie - Klinik und Praxis*, 30. Ergänzungslieferung, Ecomed-Verlag; 2007.

Knobloch K. Aus nach Sportverletzung? Moderne Diagnostik, Therapie und Präventionsmöglichkeiten. Spitta-Verlag; 2007/08.

Richter M, Otte D, Haasper C, **Knobloch K**, Probst C, Westhoff J, Sommer K, Krettek C. The current injury situation of bicyclists – a medical and technical accident analysis. In: Bundesamt für Straßenwesen, editors. *Fahrzeugtechnik*, Heft F61. 2nd International Conference ESAR "Expert Symposium on Accident Research". Bergisch Gladbach: Bundesamt für Straßenwesen; 2007. p. 256-262.

Knobloch K, Wagner S, Haasper C, Probst C, Westhoff J, Krettek C, Otte D, Richter M. Sternal fractures occur most often in old cars to seat-belted drivers without any airbag often with concomitant spinal injuries - Clinical findings and technical collision parameters among 42.055 crash victims. In: Bundesamt für Straßenwesen, editors. Fahrzeugtechnik, Heft F61. 2nd International Conference ESAR "Expert Symposium on Accident Research". Bergisch Gladbach: Bundesamt für Straßenwesen; 2007.p. 263-270.

Haasper C, Otte D, **Knobloch K**, Probst C, Krettek C, Richter M. A Medical and Technical Analysis of Knee Injuries Focusing Vulnerable Road Users and Restrained Car Drivers in Road Traffic. In: Bundesamt für Straßenwesen, editors. Fahrzeugtechnik, Heft F61. 2nd International Conference ESAR "Expert Symposium on Accident Research". Bergisch Gladbach: Bundesamt für Straßenwesen; 2007.p. 144-155.

Das Gupta K, **Heckmann A**, **Vogt PM**. Handchirurgie. In: Henne-Bruns D, Kremer K, Dürig M, editors. Duale Reihe Chirurgie. 3. Auflage. Thieme Verlag; 2007.

Niederbichler AD, **Vogt PM**. Plastische Chirurgie. In: Henne-Bruns D, Kremer K, Dürig M, editors. Duale Reihe Chirurgie. 3. Auflage. Thieme Verlag; 2007.

Vogt PM, **Niederbichler AD**, **Spies M**, Muehlberger T. Electrical Injuries: Reconstructive Problems. In: Herndon DN, editors. Total Burn Care. 3rd ed. Saunders Elsevier Publishing Group; 2007

Radtke C, **Vogt PM** and Kocsis JD. Cell transplantation of peripherally derived adult stem cells for promoting recovery from CNS injury. In: Zhang, editor. Immune Regulation

and Immunotherapy in Autoimmune Disease. Springer Book; 2007.

Kocsis JD, Sasaki M, Lankford KL and **Radtke C**. Multiple Sclerosis: Remyelination. In: J. Kordower, M.H. Tuszynski, editors. CNS Regeneration : Basic Science and Clinical Advances. 2nd ed. Academic Press; 2007.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 137 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Karsten Knobloch (PD Dr.): Bedeutung der Mikrozirkulation für die Chirurgie.

Marcus Spies (PD Dr.): Die systemisch-inflammatorische Antwort beim schweren Verbrennungstrauma: molekularbiologische und klinische Analyse zu Mechanismen und Letalitätsursachen.

Promotionen

Robert Krämer (Dr.med): Mikrozirkulation der Achillessehne bei gesunden Personen im Vergleich zu Insertions- und mid-portion-Tendinopathie.

Vesna Bucan (Dr.rer.biol.hum.): Untersuchungen zu den Pathomechanismen der schweren angeborenen Neutropänie.

Wissenschaftspreise

Allmeling C: Sonderpreis der Initiative Hochschul-Impuls zur Identifikation und Umsetzung zukunftsfähiger Ideen aus den Hochschulen der Region Hannover für das Projekt „Tissue engineering mit Spinnenseide zur Rekonstruktion peripherer Nerven“; Innovationspreis der Bioregionen in Deutschland „Nerveninterponate mit Spinnenseide als Leitschienen“

Allmeling C, Reimers K (Dr.rer.nat), Vogt PM, (Prof. Dr. med.): Innovationspreis der Deutschen Hochschulmedizin „Tissue engineering biokompatibler Nervenimplantate mit Spinnenseide als Trägermaterial und Venolen als Hüllmaterial zur Rekonstruktion peripherer Nerven beim Menschen“.

Knobloch Karsten (PD Dr.med): Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie auf der 124. Jahrestagung der DGC in München für den Beitrag: „Protective balancing® zur Verletzungsprävention von schweren Muskel- und Kreuzbandverletzungen in der Frauenfußballbundesliga“.

Patente

Vogt Peter M. (Prof. Dr. med), Allmeling Christina, Reimers Kerstin (Dr.rer.nat.): Nervenimplantat. Internationale Patentanmeldung: PCT/EP 2006/066049.

Vogt Peter M. (Prof. Dr. med), Allmeling Christina, Reimers Kerstin (Dr.rer.nat.): Implant. Internationale Patentanmeldung: PCT/EP 2006/069562.

Vogt Peter M. (Prof. Dr. med), Allmeling Christina, Reimers Kerstin (Dr.rer.nat.): Apparatus and process for tissue cultivation. Internationale Patentanmeldung: PCT/EP 2006/064342.

Stipendiaten

Nina Kamara: Förderung durch das StrukMed-Programm der Medizinischen Hochschule Hannover.

Christine Radtke (Dr.med.): Förderung durch NIH (NINDS): R01 NS43432, National Multiple Sclerosis Society, Department of Veterans Affairs.

Bernd Schmitz: Research Grant Neuroscience Research Center Yale.

Dr. Qutaibah Alkandari, Förderung durch das Gesundheitsministerium Kuwait; University "Peripheral Nerve Injuries- Towards Recovery of Function".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

P. M. Vogt (Prof. Dr. med.): Präsident der Deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin; Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen; Vorstandsmitglied in der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie; Board Member der European Burns Association; Editorial Board Der Unfallchirurg, Online Journal Medical Equipment Insides; Herausgeber GMS Verbrennungsmedizin; Fachgutachter für International Journal of Molecular Medicine, Tissue Engineering, Wound Repair and Regeneration, Current Molecular Medicine, Chirurg, World Journal of Surgical Oncology; Internationaler Fachgutachter der Akademischen Berufungen an der Universität Leuven, Amsterdam, Boston (jeweils Plastische Chirurgie).

H. O. Rennekampff (Prof. Dr. med.): Editorial Board: Journal Burn Care Research, Online Journal eplasty; Mit-Herausgeber „Plastische Chirurgie“ ecomed Verlag; Fachgutachter für Burns, Tissue Engineering, Handchirurgie/Mikrochirurgie-Plastischechirurgie, Archive Dermatological Research.

M. Spies (PD Dr. med.): Editorial Board Burns, Journal of Brachial Plexus and Peripheral Nerve Injury, Fachgutachter für Operative Orthopädie und Traumatologie.

K. Reimers (Dr.): Fachgutachterin für Journal of Comparative Physiology, Biotechnology Progress, Wound Repair and Regeneration, Comparative Biochemistry and Physiology.

A. Gohritz (Dr.): Concil member of Federation of the European Societies of Surgery of the Hand (FESSH), Historian; Junior Archivar, Deutsche Gesellschaft für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie; Gutachter für (European) Journal of Hand Surgery.

K. Knobloch (Dr.): Editorial Board Sportorthopädie Sporttraumatologie der Gesellschaft für Sportorthopädie und Sporttraumatologie im Sport (GOTS), Air Medical Journal; Board member Air Medical Physician Association (AMPA, international board member-at-large), Achilles Tendon Expert Research Group (2nd vice president); Fachgutachter für Annals of Thoracic Surgery, Medical Science Monitoring, European Journal of Cardiothoracic Surgery, Interactive Cardiovascular Surgery, Archives of Orthopedic & Trauma Surgery, British Journal of Sports Medicine, Sportorthopädie Sporttraumatologie, International Journal of Cardiology, Air Medical Journal, BMC Musculoskeletal Disorders, Physical Therapy in Sport, Journal of Sports Science and Medicine, Acta Physiologica, American Journal of Sports Medicine; Persönliche Reviewtätigkeit bei Kongressen Deutsche Assoziation für Fußchirurgie (DAF), Bielefeld, 2007 Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie im Sport (GOTS), München, 2007; Vorsitze auf Kongressen: Vorsitz und Eröffnungsvortrag Deutsche Assoziation für Fußchirurgie (DAF), „Sehnenpathologien im Sport“, Bielefeld, 2007 Vorsitz educational session: “Hemodynamic monitoring in helicopter emergency medical services”, 15th Air Medical Transport Conference, Tampa, FL, USA September.

Klinik für Orthopädie (Annastift)

■ **Direktor: Prof. Dr. Henning Windhagen**

Tel.: 0511 / 5354-340 • E-Mail: henning.windhagen@annastift.de • www.orthopaedie-mhh.de

Forschungsprofil

Im Wesentlichen konzentriert sich die Forschung der Orthopädischen Klinik auf die Arbeitsgebiete der Biomaterialforschung, der in-vitro- und in-vivo-Gelenkkinematik sowie die Segmente der computergestützten Navigation, Robotik und minimalinvasive Operationstechniken.

Seit 2003 sind in diesen Forschungsbereichen umfangreiche Arbeiten durchgeführt worden, die in der Beteiligung der Orthopädischen Klinik an zehn Teilprojekten im Sonderforschungsbereich SFB 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen“ mündeten. Dieser Sonderforschungsbereich wurde für vier weitere Jahre (2007 bis 2010) bewilligt.

Die Forschungsaktivität der Abteilung ist interdisziplinär aufgebaut und kooperiert mit den Ingenieurwissenschaftlichen Fachbereichen der Universität Hannover, der Tiermedizinischen Hochschule Hannover, der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig, der Universität Dortmund, dem HASYLAB in Hamburg sowie der Harvard-Universität in Boston/USA und der Universität Leiden in den Niederlanden.

Neben dem Sonderforschungsbereich konnten auf vielen Forschungsgebieten umfangreiche Mittel zur Forschung von der DFG, dem BMBF, öffentlichen Stiftungen sowie Industrieförderungen akquiriert werden. Zehn Patente runden die Forschertätigkeit der Orthopädie MHH ab. Auf mehr als 400 qm betreibt die Forschungsabteilung ein hochmodernes Labor mit Materialtestmaschinen, Gelenkkinematoren, in vivo und ex vivo biomechanischen Messsystemen sowie Gewebsarbeitsplätzen und einer zugehörigen Werkstatt.

Das histologische Labor verfügt über umfassende Ausstattungen zur Schnittbearbeitung von Hartgewebe. Tierversuche werden unter Eigenregie in Kooperation mit dem Institut für Tierversuchskunde der MHH und der Tiermedizinischen Hochschule Hannover durchgeführt. Experimente und Entwicklungen zur zellbiologischen Forschung werden in Zusammenarbeit mit der GBF Braunschweig durchgeführt.

Die Orthopädische Klinik unterhält in der angewandten Forschung ein Zentrum für klinische Forschung mit einem Labor für Röntgen-Stereogrammetrische Analysen (RSA) sowie ein Labor für Osteodensitometrie, um diese Technologie weiter zu entwickeln und Qualitätsstandards bei der Endoprothesenmigrationsforschung zu setzen.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

TExoPro- – Technische Realisierung von transkutanen, knochenverankerten Extremitätenprothesen zur Verbesserung der Mobilität und Sicherheit bei amputierten Patienten

Im Jahre 2007 wurde unter der Federführung der Orthopädischen Klinik ein interdisziplinäres Verbundprojekt zur technischen Realisierung von Endo-Exo-Prothesen ins Leben gerufen. Das übergeordnete Ziel dieses Projektes liegt in der Entwicklung von im Knochen verankerten und durch die Haut ausgeleiteten Extremitätenprothesen zur Verbesserung der Lebensqualität von bein- oder armamputierten Patienten.



Abb. 1: Skizze einer knochenverankerten, transkutan ausgeleiteten Extremitätenprothese

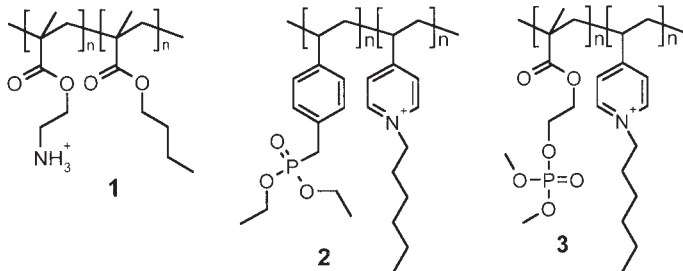


Abb. 2: Polymere, die auf ihre Eignung zur Oberflächenfunktionalisierung mit selektiver Wirkung untersucht werden sollen.

Drei konkrete Teilprojekte (TP) beschäftigen sich unter der Beteiligung der Orthopädischen Klinik mit den zentralen Problemstellungen osteofixierter transkutaner Exo-Prothesen: 1) der Entwicklung innovativer Oberflächenbeschichtungen zur Verbesserung der perkutanen Prothesenausleitung, 2) der genauen Analyse von Risikosituationen und Belastungsgrenzen im Hinblick auf periprothetische Frakturen und periostäre Prothesenbrüche und 3) der Entwicklung von Sicherheitssystemen zur Vermeidung periprothetischer Frakturen und Implantatbrüchen.

Die Ziele des Forschungsvorhabens liegen dabei im ersten Teilprojekt auf der Modifizierung von Prothesenankern im Bereich des Hautdurchtritts. Es wird angestrebt, durch die Entwicklung innovativer synthetischer Polymerbeschichtungen für Titanwerkstoffe eine Biofilmbildung zu verhindern und die Ansiedlung und Proliferation körpereigener Zellen positiv zu beeinflussen.

In dem Kooperationsprojekt wird die Herstellung und Charakterisierung der Polymerbeschichtungen in der Technischen Chemie der TU Braunschweig erfolgen. In den neu eingerichteten Laboratorien von Zahnärztlicher Prothetik und Orthopädischer Klinik im CrossBIT erfolgt zunächst ein Screening der Beschichtungen mit der Qualifizierung der spezifischen Effekte in der Zellkultur *in vitro* beziehungsweise in entsprechenden Bakterienmodellen. Für eine Auswahl von erfolgversprechenden Materialien erfolgt dann eine weitere Testung im Tiermodell. In einem Kleintiermodell werden die derzeit in der Klinik verwendeten Oberflächen wie elektropoliertes Titan, Hydroxylapatit- oder Silberbeschichtungen mit den Polymeroberflächen verglichen. Es sind unterschiedliche umfassende Analysen wie das *in-vivo*-Fluoreszenz-Imaging sowie histologische, immunhistochemische und mikrobiologische Nachweismethoden vorgesehen.



Abb. 3: Beispiele einer Ganganalyse in simulierten Alltagssituationen wie Gehen auf einer Rampe oder einer Treppe.

Parallel zu diesem Forschungsansatz verfolgt das zweite Teilprojekt das Ziel einer anwendungsorientierten Grundlagenforschung zur Klärung der Rahmenbedingungen für osteointegrierte Exo-Prothesen. Neben biomechanischen Aspekten sollen auch Risiko- und Akzeptanzanalysen einbezogen werden, um Gefahrensituationen und Belastungsgrenzen im Hinblick auf das Implantat oder periprothetische Knochenbrüche zu erfassen. Dies alles ist letztendlich entscheidend für das spätere Prothesendesign und für die Anpassung an verschiedene Amputationssituationen. In Kooperation mit dem Institut für Medizintechnik der TU Berlin werden Patientenbefragungen von Betroffenen durchgeführt. Nach diesen Ergebnissen und Analysen von Gefahrensituationen erfolgen spezifische Ganganalysen in dem Ganglabor des Projektpartners der Fa. Otto Bock HealthCare.

Im Labor für Biomechanik der Orthopädischen Klinik werden anschließend Modelle zur biomechanischen Analyse entwickelt. Hier stehen biomechanische Versuchsanordnungen an Kunststoff- und Kadaverknochen zur Verfügung und die Mehrkörpersimulation und Finite-Elemente-Methode sollen aufgebaut werden.

Aufbauend auf den Daten und Ergebnissen des zweiten Teilprojektes steht die Entwicklung und experimentelle Verifizierung von Sicherheits- und Verbindungselementen für Exo-Prothesen im Fokus des dritten Teilprojektes. Ziel ist es, in dem dritten Projektjahr durch die enge Kooperation mit der

Industrie einen Probekörper eines Sicherheitselementes zu entwickeln, der durch die weitere biomechanische Testung und Analyse bis zur Herstellung eines Prototypen geführt wird.

Die Arbeit wird unterstützt durch das Verbundprojekt Technische Realisierung von transkutanen, knochenverankerten Extremitätenprothesen zur Verbesserung der Mobilität und Sicherheit bei amputierten Patienten (TExoPro), gefördert vom Deutschen Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), (Förderkennzeichen 01EZ0775).

■ Projektleiter: Calliess T, Witte F, Bartsch I, Windhagen H, Hurschler C., Orthopädische Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover; Verbundprojekt mit: Heuer W, Stiesch-Scholz M, Klinik für Zahnärztliche Prothetik der Medizinischen Hochschule Hannover, Menzel H, Institut für Technische Chemie, Technische Universität Braunschweig, Kraft M, Institut für Konstruktion, Mikro- und Medizintechnik, Technische Universität Berlin, Skiera R, Meyer M, Blumentritt S, Mosler L, Otto Bock HealthCare GmbH

Weitere Forschungsprojekte

How does a humeral head-deformity after a proximal humeral fracture affect rotator cuff-function and -efficiency? – A biomechanical study with human shoulder specimens

■ Projektleiter: Voigt C, Lill H, Hurschler C; Förderung: AO Research Fund

Klinische Nachuntersuchungsstudie nach Metha-Hüft-Prothese

■ Projektleiter: Thorey F, von Lewinski G, Lerch M

Femoroacetabuläres Impingement nach M. Perthes und Epiphyseolysis capititis femoris (Ecf)

■ Projektleiter: Thorey F, von Lewinski G, Lerch M

Klinische Nachuntersuchungsstudie: Robodoc-Antega TEP vs. manuelle Antega TEP

■ Projektleiter: Thorey F, von Lewinski G, Stukenborg-Colsman C, Lerch M

Magnesium-beschichtete Titanimplantate - Deutsch-Türkisches bilaterales Projekt

■ Projektleiter: Witte F, Kaya AA; Förderung: Internationales Büro des BMBF

Development of an in-vitro biocorrosion simulator of in-vivo corrosion processes of biomedical implants

■ Projektleiter: Witte F, Eliezer A; Förderung: Förderung im Rahmen des BMBF-Projektes „BIODISC“, Deutsch-Israelisches Projekt

Klinische Nachuntersuchungsstudie nach SC-Schraubpfannerversorgung

■ Projektleiter: Thorey F, von Lewinski G, Lerch M

KTEP-Navigation bei schwerer Deformität

■ Projektleiter: Windhagen H, Ostermeier S, Stukenborg-Colsman C, Mansouri F; Förderung: Stryker

Aseptische KTEP-Lockerung

■ Projektleiter: Ostermeier S, Bohnsack M, Stukenborg-Colsman C, Windhagen H; Förderung: Deutsche Arthrose-Hilfe

Klinische Nachuntersuchungsstudie nach Hüft-Totalendoprothesenversorgung beidseits

■ Projektleiter: Thorey F, von Lewinski G, Stukenborg-Colsman C, Lerch M

Single Radius Knieendoprothese

■ Projektleiter: Windhagen H, Dietzek J, Ostermeier S; Förderung: Stryker

KTEP-Rotation und Radiologie

■ Projektleiter: Ostermeier S, Stukenborg-Colsman C, Bohnsack M; Förderung: Stryker

Tibiofemorale Druck nach aufklappender Umstellungsosteotomie

■ Projektleiter: Ostermeier S, Kendoff D

Tibiofemorale Druck nach Femurosteosynthese

■ Projektleiter: Ostermeier S, Citak M

Biomechanik nach MPFL-Ersatz

■ Projektleiter: Ostermeier S, Stukenborg-Colsman C, Bohnsack M, Holst M, Wirth CJ

Biomechanische „in-vivo“-Testung von Knorpelersatzmaterialien am Kniegelenk im Vergleich mit dem klinischen und histologischen Behandlungsergebnis

■ Projektleiter: Hurschler C; Förderung DGOOC

Zervikaler Bandscheibenersatz

■ Projektleiter: Daentzer D, Hurschler C, Rasche-Schürmann B, Husmann N, Jansen C, Flamme C; Förderung: Industrie

Effektivität konservative stationäre Behandlung bei Patienten mit Rückenschmerzen

■ Projektleiter: Daentzer D, Hohls T

RSA-Studie bei Wallis-Spacer

■ Projektleiter: Daentzer D, Seehaus F, Flörkemeier T, Fischer J; Förderung: Industrie

Experimentelle Kniestudie – Depstedt

■ Projektleiter: Ostermeier S, Stukenborg-Colsman C; Förderung: Krankenhaus Depstedt

Biomechanical investigation of pelvic osteotomies used for the correction of dysplasia of the hip in children and adolescents: an experimental and theoretical study

■ Projektleiter: Hurschler C, Pressel T, Sahar R, Windhagen H; Förderung: Nieders. Vorab

Iatrogene Mikrofrakturierungen der Hüftkopfspongiosa bei Implantation der zementfreien ESKA-Kopfkappe (Typ BS, Bionik System)

■ Projektleiter: Lerch M, Hurschler C, von der Höh N, Meyer-Lindenberg A, Thorey F, von Lewinski G, Windhagen H

Europäische Multicenterstudie Triathlon

■ Projektleiter: Stukenborg-Colsman C, Mansouri F, Ostermeier S; Förderung: Stryker

Allegisch bedingte aseptische Knie-TEP-Lockerung

■ Projektleiter: Calließ T, Ostermeier S, Overbeck W, Rappold T, Witte F, Stukenborg-Colsman C, Windhagen H

Prä- und postoperative Bewertung der Meniskustransplantation anhand funktioneller Indizes

■ Projektleiter: Windhagen H, von Lewinski G, Bohnsack M, Hurschler C, Seehaus F; Förderung: Deutsche Arthrose-Hilfe

In vitro gezüchtete Menisken zur Arthroseprophylaxe

■ Projektleiter: von Lewinski G, Jagodzinski M in Zusammenarbeit mit der Unfallchirurgischen Klinik; Förderung: Deutsche Arthrose-Hilfe, GOTS Forschungsförderung

Klinische Nachuntersuchungsstudie nach Implantation eines zementfreien Oberflächenersatzes am Hüftgelenk

■ Projektleiter: von Lewinski G, Emmerich J, Thorey F, Lerch M, Klages P, Stukenborg-Colsman C, Windhagen H

Klinische Nachuntersuchungsergebnisse nach Implantation eines Tantal-Implantates bei Hüftkopfnekrose

■ Projektleiter: von Lewinski G, Lerch M, Klages P, Windhagen H, Thorey F

Magnesiumschwämme als bioresorbierbare Implantate

■ Projektleiter: Bormann D, Hauser J, Jacob H-G, Meyer-Lindenberg A, Windhagen H; Förderung: DFG (SFB 599 - TP R2)

Funktionsangepasste Bearbeitung medizinischer Implantate

■ Projektleiter: Denkena B, Thorey F, Meyer-Lindenberg A; Förderung: DFG (SFB 599 - TP R4)

Optimierung der Knochenregeneration durch stabilitätsgesteuerte Implantatresorption unter Verwendung resorbierbarer Leichtmetalle

■ Projektleiter: Meyer-Lindenberg A, Windhagen H, Besdo S; Förderung: DFG (SFB 599 - TP R6)

Automatisierte Freiformflächenbearbeitung und Prüfung verschleißarmer Keramikimplantate

■ Projektleiter: Denkena B, Hurschler C; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D4)

Numerische Simulation zum belastungsgerechten Design von Totalendoprothesen und Implantaten

■ Projektleiter: Stukenborg-Colsman C, Behrens BA, Nolte I; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D6)

Funktionalisierung von Implantatoberflächen

■ Projektleiter: Windhagen H, Menzel H, Gross G, Möhwald K; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D7)

Herstellung, Bearbeitung und mechanische Prüfung von biomimetischen Keramiken

■ Projektleiter: Menzel H, Behrens P, Denkena B, Ostermeier S; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D9)

Biomechanical testing of a newly designed Arthrex High Tibial Osteotomy Plate

■ Projektleiter: Hurschler C, Agneskirchner J, Tröger M, Freiling D, Lobenhoffer P; Förderung: Arthrex GmbH

Comparison of navigated versus manual implanted TKA-arthroplasty

■ Projektleiter: Windhagen H, Stukenborg-Colsman C, Hurschler C, Wirth CJ; Förderung: Stryker

Comparative Biomechanical testing of different Kyphoplasty filler materials

■ Projektleiter: Hurschler C; Förderung: Signus Medizintechnik GmbH

Vergleichende dynamische Belastungsprüfung der „ENDO-Modell“- und „SL“-Rotations-Kniegelenkprothesen

■ Projektleiter: Hurschler C; Förderung: Waldemar Link GmbH & Co. KG

Ersatz des vorderen Kreuzbandes bei offenen Wachstumsfugen

■ Projektleiter: Meller R, Hurschler C, Krettek C; Förderung: Unfallchirurgische Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover

In-vivo-Charakterisierung der Hüftgelenkfunktion per Röntgen Stereophotogrammetrischer Analyse (RSA) nach knochensparender Hüft-TEP-Implantation

■ Projektleiter: Gossé F, Windhagen H, Hurschler C, Seehaus F; Förderung: Erwin-Röwer-Stiftung

Funktion des medialen patellofemoraleen Ligaments

■ Projektleiter: Ostermeier S, Stukenborg-Colsman C; Förderung: Deutsche Arthrose-Hilfe

Evaluierung eines radiologischen Messverfahrens zur Verlaufskontrolle von Endoprothesen

■ Projektleiter: Stukenborg-Colsman C, Hurschler C, Emmerich J, Seehaus F, Wirth CJ; Förderung: Deutsche Arthrose-Hilfe

Originalpublikationen

Adden N, Hoffmann A, Gross G, **Windhagen H, Thorey F**, Menzel H. Screening of photochemically grafted polymer films for compatibility with osteogenic precursor cells. *J Biomater Sci Polym Ed* 2007;18(3):303-316.

Agneskirchner JD, **Hurschler C**, Wrann CD, Lobenhoffer P. The effects of valgus medial opening wedge high tibial osteotomy on articular cartilage pressure of the knee: a biomechanical study. *Arthroscopy* 2007;23(8):852-861.

Bohnsack M, Halcour A, **Klages P**, Wilharm A, **Ostermeier S**, **Rühmann O**, **Hurschler C**. The influence of patellar bracing on patellar and knee load-distribution and kinematics: an experimental cadaver study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007.

Daentzer D, **Flamme C**. Hat der Body Mass Index Einfluss auf die Effektivität der stationären konservativen Therapie bei Patienten mit Rückenschmerzen? *Orthopädische Praxis* 2007;43:494-498.

Daentzer D, **Flamme C**. Körpergewicht und Effekt der stationären konservativen The-

rapie beim Rückenschmerz. *Z Orthop Unfall* 2007;145(4):403-404.

Daentzer D, **Stüder D**. Haben Patienten über 65 Jahre mehr Komplikationen unter einer konservativen Behandlung mit dem Halo-Fixateur? *Orthopädische Praxis* 2007;43:592-596.

Daentzer D, **Stüder D**. Juxta-Facett-Zyste (JFZ) der BWS als seltene Ursache einer Spinalkanalstenose mit Myelopathie - Fallbeschreibung und Literaturüberblick. *Orthopädische Praxis* 2007;43:504-507.

Gardner MJ, Kendoff D, **Ostermeier S**, Citak M, Hufner T, Krettek C, Nork SE. Sacroiliac joint compression using an anterior pelvic compressor: a mechanical study in synthetic bone. *J Orthop Trauma* 2007;21(7):435-441.

Hackenbroich C, Wagner S, **Thorey F**, **Windhagen H**, Meyer-Lindenberg A. Suitability of Permanent Probe Implants For the Measurement of Intramedullary Perfusion and Temperature Near the Bone Cortex: A Pilot Study Using a Rabbit Model. *Scand. J. Lab. Anim. Sci.* 2007;34(4):291-299.

Kendoff D, Board TN, Citak M, Gardner MJ, Hankemeier S, **Ostermeier S**, Krettek C, Hüfner T. Navigated lower limb axis measurements: Influence of mechanical weight-bearing simulation. *J Orthop Res* 2007.

Lerch M, von Lewinski G, Windhagen H, Thorey F. Clinical and Radiological Results of Extended Trochanteric Osteotomies versus Intraoperative Femoral Fractures in Revision Hip Arthroplasty. *Journal of Orthopaedics* 2007;4(4):e6.

Lerch M, Windhagen H, von Lewinski G, Thorey F. Intraoperative femoral fractures during the implantation of the cementless BiCONTACT stem: a matched-pair analysis of 84 patients. *Z Orthop Unfall* 2007;145(5):574-578.

Meyer S, **Floerkemeier T, Windhagen H**. Histological osseointegration of a calcium-phosphate bone substitute material in patients. *Biomed Mater Eng* 2007;17(6):347-356.

Meyer S, **Floerkemeier T, Windhagen H**. Histological osseointegration of Tutobone(R): first results in human. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007.

Ostermeier S, Holst M, Bohnsack M, Hurschler C, Stukenborg-Colsman C, Wirth CJ. Dynamic measurement of patellofemoral contact pressure following reconstruction of the medial patellofemoral ligament: an in vitro study. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2007;22(3):327-335.

Ostermeier S, Holst M, Bohnsack M, Hurschler C, Stukenborg-Colsman C, Wirth CJ. In vitro measurement of patellar kinematics following reconstruction of the me-

dial patellofemoral ligament. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007;15(3):276-285.

Ostermeier S, Holst M, Hurschler C, Windhagen H, Stukenborg-Colsman C. Dynamic measurement of patellofemoral kinematics and contact pressure after lateral retinacular release: an in vitro study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007;15(5):547-554.

Ostermeier S, Stukenborg-Colsman C, Wirth CJ, Bohnsack M. Reconstruction of the medial patellofemoral ligament by tunnel transfer of the semitendinosus tendon. *Oper Orthop Traumatol* 2007;19(5-6):489-501.

Pfeifer R, **Hurschler C, Ostermeier S, Windhagen H, Pressel T**. In vitro investigation of biomechanical changes of the hip after Salter pelvic osteotomy. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2007.

Reck F, **Thorey F, von Lewinski G, Windhagen H**. Analysis of 10-year survival after flexion osteotomy for femoral head necrosis. *Z Orthop Unfall* 2007;145(4):448-51.

Schmolke S, **Kirsch L, Rühmann O, Gossé F**. Significance of 3D-ultrasonic examinations of the musculoskeletal system. *Z Orthop Unfall* 2007;145(3):343-347.

Stukenborg-Colsman C. Schenkelhalsprothesen. *Orthopade* 2007;36(4):347-352.

Thorey F, Jager M, Seller K, Wild A, Adam RA, Krauspe R. How to prevent small stature in Rett syndrome-associated collapsing spine syndrome. *J Child Neurol* 2007;22(4):443-446.

Thorey F, Lerch M, Kiel H, von Lewinski G, Stukenborg-Colsman C, Windhagen H. Revision total hip arthroplasty with an unce-

mented primary stem in 79 patients. Arch Orthop Trauma Surg 2007a.

Thorey F, Lerch M, Kiel H, von Lewinski G, Stukenborg-Colsman C, Windhagen H. The uncemented primary Bicontact stem in revision total hip arthroplasty in young patients. Z Orthop Unfall 2007;145 (Suppl 1):S40-S43.

Thorey F, Richter A, Besdo S, Besdo D, Hackenbroich C, Meyer-Lindenberg A, Hurschler C, Windhagen H. A new bending stiffness measurement device can monitor the influence of different degradable intramedullar implants during healing period. San Diego, CA, 2007 ORS Transactions Vol. 32:950

Tudorache I, Cebotari S, Sturz G, Kirsch L, **Hurschler C**, Hilfiker A, Haverich A, Lichtenberg A. Tissue engineering of heart valves: biomechanical and morphological properties of decellularized heart valves. J Heart Valve Dis 2007;16(5):567-573.

von Lewinski G, Milachowski KA, Weismeier K, Kohn D, **Wirth CJ.** Twenty-year results of combined meniscal allograft transplantation, anterior cruciate ligament reconstruction and advancement of the medial collateral ligament. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2007;15(9):1072-1082.

von Lewinski G, Windhagen H, Thorey F. Tantalum-implant for femoral head necrosis - an alternative? Z Orthop Unfall 2007;145(4):406-407.

Wellmann M, Zantop T, Petersen W. Minimally invasive coracoclavicular ligament augmentation with a flip button/polydioxanone repair for treatment of total acromioclavicular joint dislocation. Arthroscopy 2007;23(10):1132-1135.

Wellmann M, Zantop T, Weimann A, Raschke MJ, Petersen W. Biomechanical evaluation of minimally invasive repairs for complete acromioclavicular joint dislocation. Am J Sports Med 2007;35(6):955-961.

Windhagen H. Der Hüftoberflächenersatz – mehr als eine Mode? Trauma Berufskrankh 2007;9(3):S349-S350.

Witte F, Abeln I, Switzer E, Kaese V, Meyer-Lindenberg A, Windhagen H. Evaluation of the skin sensitizing potential of biodegradable magnesium alloys. J Biomed Mater Res A 2007 Dec 7.

Witte F, Feyerabend F, Maier P, Fischer J, Stormer M, Blawert C, Dietzel W, Hort N. Biodegradable magnesium-hydroxyapatite metal matrix composites. Biomaterials 2007;28(13):2163-2174.

Witte F, Ulrich H, Palm C, Willbold E. Biodegradable magnesium scaffolds: Part II: peri-implant bone remodeling. J Biomed Mater Res A 2007;81(3):757-765.

Witte F, Ulrich H, Rudert M, Willbold E. Biodegradable magnesium scaffolds: Part 1: appropriate inflammatory response. J Biomed Mater Res A 2007;81(3):748-756.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 68 Abstracts publiziert.

APL-Professur

Prof. Dr. Christina Stukenborg-Colsman.

Promotionen

Oleg Yastrebov (Dr. med.): Klinische und radiologische Frühergebnisse nach Implantation der Schenkelhalsprothese CUT 2000.

Olaf Burmester (Dr. med.): Dynamische Druck- und Bewegungsanalyse der Patella des nativen Kniegelenks, nach bikondylärem Gelenkersatz sowie mit retropatellarem Gelenkersatz am In-vitro-Modell.

Michael Böker (Dr. med.): Mittelfristige klinische und radiologische Ergebnisse nach Implantation von Druckscheibenprothesen.

Stipendiaten

Christina Stukenborg-Colsman (Dr. med.): Patella-femoral Travelling Fellowship 2007 by ISAKOS.

Klinik für Unfallchirurgie

■ **Direktor: Prof. Dr. Christian Krettek, FRACS**

Tel.: 0511 / 532-2050 • E-Mail: krettek@compuserve.com • www.mhh-unfallchirurgie.de

Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Unfallchirurgischen Klinik ist durch die Schwerpunkte Computer-assistierte Chirurgie mit Robotik, Tissue Engineering (TE), Polytrauma- Schock und Sepsisforschung, Biomechanische Schwerpunktforschung sowie Forschung an speziellen Fragestellungen der operativen Versorgung im Bereich Sporttraumatologie, Wirbelsäulenchirurgie, Becken- und Oberschenkelverletzungen, Tumorchirurgie und Rheuma- und Handchirurgie gekennzeichnet. Die Arbeitsgruppe Computerassistierte Chirurgie und Robotik implementiert Verfahren zur verbesserten intraoperativen Bildgebung mit navigations- und robotikgestützten Verfahren in den chirurgischen Alltag und beschäftigt sich mit robotergesteuerten Frakturpositionen und erhöht damit die Präzision des Eingriffes. Standardeingriffe wie Operationen an der Wirbelsäule und am Becken, Osteotomien mit Achskorrekturen und Frakturversorgung langer Röhrenknochen und die Endoprothetik des Kniegelenkes werden routinemäßig navigiert durchgeführt. Die zurzeit tätigen Arbeitsgruppen des Tissue Engineering beschäftigen sich mit dem Einsatz mesenchymaler Stammzellen zur Generierung von Matrices, die in der Überbrückung knöcherner Defekte und zur Rekonstruktion von Bändern und Sehnen herangezogen werden sollen. Die optimierten Konstrukte werden in vivo im Klein- und Großtiermodell getestet und 2007 bereits erstmalig beim Menschen für die Rekonstruktion der Femurkondylen verwendet. Die Polytrauma-, Schock- und Sepsisforschung evaluiert klinisch die Relevanz unterschiedlicher Parameter des Immunsystems und der genetischen Prädisposition für systemische Komplikationen nach Polytrauma und hämorrhagischem Schock. Zudem werden in etablierten Tiermodellen von Sepsis, hämorrhagischem Schock und Polytrauma Grundlagen der Pathophysiologie und der Bedeutung solch klinisch zu evaluierenden Faktoren des angeborenen Immunsystems erforscht. Ebenso werden Therapiestrategien erarbeitet und überprüft. Die Arbeitsgruppen Biomechanik, Sporttraumatologie, Wirbelsäulenverletzungen, Becken und Hüftverletzungen, Knochentumoren, und Rheuma- und Handchirurgie sowie Fußchirurgie widmen sich spezifischen klinischen und experimentellen Fragestellungen der operativen Versorgung von Verletzungen in den jeweiligen Teilgebieten der orthopädischen Unfallchirurgie. Die Unfallchirurgische Klinik hat national wie international eine führende Stellung eingenommen in vielen hier angeführten Forschungsprojekten und weist somit ein Spektrum auf, was den gesamten Forschungsbereich der Unfallchirurgie incl. begleitender Forschungsgebiete wie Schock und Sepsis abdeckt.

vs. 16,7% „Basisversorger“, $p < 0,05$). Die Rettungsdienste nennen schnelle Kontaktaufnahme mit dem Traumazentrum als wesentliche Anforderung. Um die identifizierten Anforderungen schnell und nachhaltig zu implementieren ist eine enge Kooperation der Kliniken einer Region untereinander und mit dem Rettungsdienst unerlässlich und resultierte 2007 in der Gründung des „Traumanetzwerks Hannover“.

Das Traumaregister der DGU hat in den letzten Jahren über die Identifizierung der Probleme in der Schwerstverletztenversorgung und Qualitätssicherung hinaus weitere wesentliche Beiträge zur Optimierung der Behandlung dieser Patienten geleistet. Als wissenschaftliches peer reviewed und peer managed Register konnte es anhand systematischer Erfassung und Auswertung der Daten nicht nur die Behandlung einzelner verbessern. Die Unfallchirurgische Klinik der MHH steuert seit der Gründung 1993 jedes Jahr ca. 200 Patienten in das Register ein und gehört damit zu den Top 5 dokumentierenden Kliniken des Registers. Die Datenbank entsteht als Kooperation von über 100 Kliniken in Deutschland,

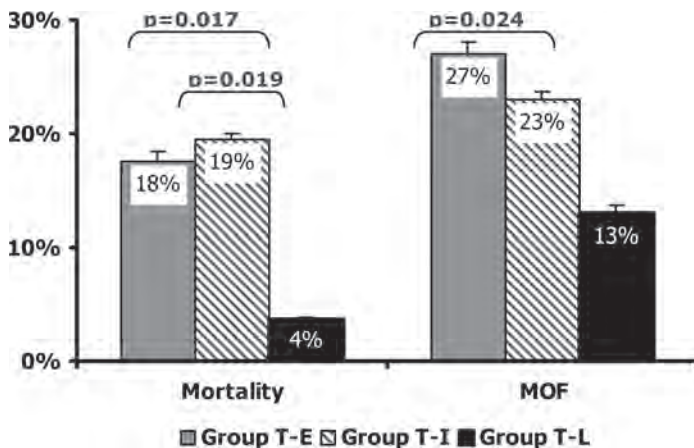


Abb. 2: Mortalität und Inzidenz von MOV .Nach Zeitpunkt der OP; T-E: Zeitpunkt Tag 0; T-I: Tage 1-3; T-L: Tage 3-7td.

den Niederlanden, der Schweiz und Österreich. Das Register erhebt 287 Daten pro Patient zu allen relevanten Phasen der Versorgung von der Unfallstelle über Schockraum, OP, Intensiv- und Normalstation bis zur Entlassung. Für jeden Patienten werden alle Verletzungen dokumentiert und mittels Abbreviated Injury Score (AIS) kategorisiert. Aus diesen wird die Verletzungsschwere (z. B. ISS) für jeden Patienten ermittelt um eine Vergleichbarkeit von Versorgung und Outcome zu erreichen. Die Dateneingabe erfolgt online per Internetexplorer. Die Daten werden zentral durch speziell geschultes Personal und mittels eigens entwickelter Software bezüglich Vollständigkeit und Reliabilität getestet, bevor sie in die Datenbank aufgenommen werden. Datenauswertungen können unter Führung eines der beteiligten Zentren beispielsweise in der Entwicklung neuer Versorgungsstrategien wie zum Beispiel der Damage control orthopaedic surgery resultieren. So konnten wir für die Versorgung von Beckenverletzungen beim Polytrauma zeigen, dass längere Dauer der operativen Versorgung und ein ungünstiger Zeitpunkt in der „vulnerablen Phase“ der Tage 1 – 3 für die OP Lebersversagen, Nierenversagen, Multi-Organversagen und eine höhere Mortalität nach sich ziehen können.

Die große Patientenzahl von 30.000 Patienten im Jahr 2007 ermöglicht darüber hinaus die Evaluierung der entwickelten Strategien und Standortbestimmungen der Versorgung einerseits im internationalen Vergleich aber auch für die einzelne Klinik im nationalen Vergleich. So trug unter anderem die konsequente Umsetzung des Damage control orthopaedic surgery Konzeptes mit dazu bei, dass die Unfallchirurgische Klinik der MHH zuletzt die Letalität der eigenen Polytraumapatienten auf 10,7% deutlich unter den bundesweiten Durchschnitt (14,3%) und unter die mit Scores vorhergesagte Letalität (10,9%) bei vergleichbarer Verletzungsschwere (MHH: ISS 21,9; Register gesamt: 23,6) senken konnte.

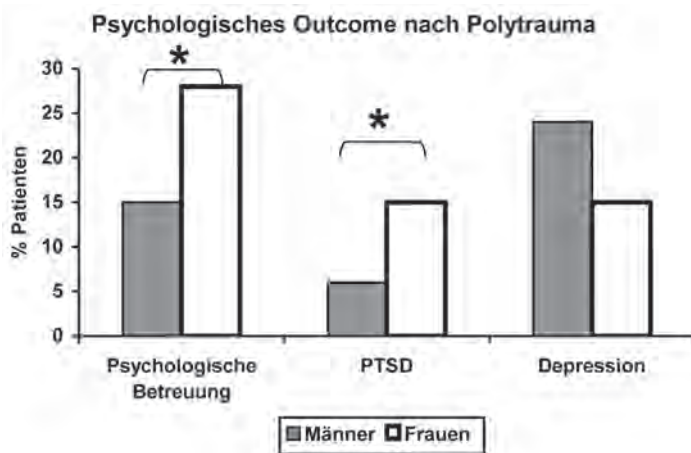


Abb. 3: Psychische Folgen 17±5 Jahre nach Polytrauma abhängig vom Geschlecht. *)p<0,05.

Konsequenterweise richten wir deshalb den Blick nun immer mehr auch auf andere Outcome-Parameter. Insbesondere hinsichtlich der Langzeit-Verläufe der Polytrauma-patienten existieren dazu nur wenige Daten. Deshalb evaluierten wir in den letzten Jahren in einer groß angelegten Nachuntersuchung von 637 Patienten den Langzeitverlauf mehr als 10 Jahre nach einem Polytrauma. Einerseits wurde hierfür ein speziell von uns entwickelter Rehabilitationsscore „Hannover Score for Polytrauma Outcome (HASPOC)“ und die subjektive Einschätzung des Rehabilitationsergebnisses andererseits auch der weithin als Maß für die Lebensqualität bekannt SF-12 verwendet. Wir fanden, dass 64,2% der Patienten länger als 2 Jahre nach dem Unfall immer noch Rehabilitationsbehandlungen erhielten. Durchschnittlich 17 ± 5 Jahre nach dem Unfall fühlten sich 24,6% der Patienten noch immer nicht zufrieden stellend rehabilitiert. Als wesentliche prädiktive Faktoren für ein ungünstiges Outcome identifizierten wir in einer logistischen Regressionsanalyse das Alter zum Unfallzeitpunkt, die Gesamtverletzungsschwere (ISS), Amputationen am Bein, Verletzungen des Knies und schwere Wirbelsäulenverletzungen. Interessante Unterschiede fanden sich auch zwischen Männern und Frauen: Frauen zeigten eine schlechtere Lebensqualität und insbesondere psychische Rehabilitation als Männer (SF-12 Frauen: 51 ± 9 vs. Männer: 49 ± 11; p=0,02). Dies äußerte sich u. a. in einer höheren Rate an Posttraumatischer Stress-erkrankung PTSD und häufigerer Nutzung psychologischer Behandlungen (Abb. 2).

■ Projektleiter: Probst C, Frink M, Krettek C, Hildebrand F; Förderung: DFG, Novartis, Hannover Rück

Weitere Forschungsprojekte

The effect of insulin administration on the pathophysiological course in a trauma and sepsis model in rodents

■ Projektleiter: Barkhausen T; Förderung: AO

The influence of androstenediol on the pathophysiological course in a murine model of femur fracture, hemorrhage, and sepsis

■ Projektleiter: Barkhausen T; Förderung: AO

Evaluation molekularer Targets des Androstenediol im Hinblick auf die inflammatorische Response

■ Projektleiter: Barkhausen T

Untersuchungen zum Einfluss des IL-6 Trans-Signalings im Sepsis- und Polytraumamodell

■ Projektleiter: Barkhausen T

Mögliche Protektion durch Induktion einer LPS-Toleranz im Sepsis- und Polytraumamodell mittels des Peptids MALP-2

■ Projektleiter: Barkhausen T

Klinische Implementierung der ISO C-3D navigierten perkutanen Scaphoidverschraubung

■ Projektleiter: Citak M, Gaulke R, Kendoff D, Hüfner T

Fehlerquellenanalyse von Torsionsfehlern nach Femurschaftfrakturen

■ Projektleiter: Citak M, Kendoff D, Hüfner T

Einfluss von Torsionsfehlern auf die Beinachse

■ Projektleiter: Citak M, Kendoff D, Hüfner T

Optische Navigation von feinen Instrumenten

■ Projektleiter: Citak M, Kendoff D, Hüfner T; Förderung: Tui-Stiftung

Funktion von TLR4 in einem murinen Sepsismodell

■ Projektleiter: Frink M; Förderung: HILF

Langzeitergebnisse nach floating knee-Verletzungen

■ Projektleiter: Frink M

Langzeitergebnisse nach drittgradig offenen Tibiaschaft-Frakturen

■ Projektleiter: Frink M

Anatomische Strecksehnenvarianten an der Hand

■ Projektleiter: Gaulke R, Suppelna G, Krettek C

Biomechanische Untersuchung Fingergelenkarthrosen

■ Projektleiter: Gaulke R, Vogt S, Citak M, Gösling T, Krettek C

Biomechanische Untersuchung Handgelenkteilarthrosen

■ Projektleiter: Gaulke R, Citak M, Westphal R, Gösling T, Krettek C

Prospektive Untersuchung Handgelenkarthrosen

■ Projektleiter: Gaulke R, Suppelna G, Krettek C

Langzeitergebnisse Mittelhandknochenfrakturen

■ Projektleiter: Gaulke R, Dieckmann P, Panzica M, Hüfner T, Krettek C

Langzeitergebnisse Chopart- & Lisfrancfrakturen

■ Projektleiter: Geerling J, Gaulke R, Böse K, Krettek C

Steifigkeitsvariable Implantate

■ Projektleiter: Gösling T, Müller C, Hüfner T; Förderung: SFB 599; Kooperation: mit dem Institut für Biomechanik und dem Laserzentrum Hannover

Roboterassistierte Frakturreposition

■ Projektleiter: Gösling T, Oszwald M, Hüfner T, Krettek C; Förderung: DFG; Kooperation: Institut für Robotik und Prozeßinformation, Braunschweig

Entwicklung eines selbstverklebenden proximalen Humerusnagel aus Form-Gedächtnis-Legierung

■ Projektleiter: Gösling T, Wiebking U; Förderung: Industrie

Vergleich konventioneller und navigierter Oberschenkelmarknagelung unter besonderer Berücksichtigung der Antetorsionsdifferenz

■ Projektleiter: Gösling T, Hüfner T, Citak M, Kendoff D; Kooperation: AGROP; Förderung: Industrie

Prognostische Bedeutung von Procalcitonin (PCT) und Interleukin-6 (IL-6) für die Entwicklung des Multi Organ Dysfunktion Syndroms (MODS) und Sepsis nach Polytrauma

■ Projektleiter: Haasper C, Hildebrand F, Kalmbach M

Chondrogene Differenzierung humaner, stromaler Zellen aus dem Knochenmark (hBMSC) auf einer osteochondralen Matrix unter mechanischer Stimulation

■ Projektleiter: Haasper C, Budde S; Kooperation: Labor für Biomechanik und Biomaterialien (LBB) der Orthopädischen Klinik der MHH; Förderung: HiLF

Untersuchungen zum Differenzierungs- und Proliferationsverhalten von hBMSCs auf einer osteochondralen Matrix in einem Mechanoperfusionsreaktor

■ Projektleiter: Haasper C, Jagodzinski M, Colditz M, Kooperation: Labor für Biomechanik und Biomaterialien (LBB) der Orthopädischen Klinik der MHH; Förderung: AO ResearchFund

Knieverletzungen im Straßenverkehr

■ Projektleiter: Haasper C; Förderung: BAST

Verletzungssituation von Fahranfängern im Straßenverkehr

■ Projektleiter: Haasper C; Förderung: BAST

Verletzungssituation bei Fahrradfahrern

■ Projektleiter: Haasper C; Förderung: BAST

Anprallkinematik der unteren Extremität

■ Projektleiter: Haasper C; Förderung: BAST

Behandlung von Sehnenrupturen / -defekten mit humanen Knochenmarkstammzellen in liquider Fibrinklebermatrix: Tierexperimentelle Studie

■ Projektleiter: Hankemeier S; Förderung: Arbeitsgemeinschaft Arthroskopie (AGA)

Vergleich der Applikation humaner Fibroblasten versus Knochenmarkstammzellen in Sehnendefekte / Sehnenrupturen: Tierexperimentelle Studie

■ Projektleiter: Hankemeier S; Förderung: Arbeitsgemeinschaft Arthroskopie (AGA)

Multicenterstudie Navigierte Knieendoprothetik

■ Projektleiter: AGROP (Arbeitsgemeinschaft Rechnergestütztes Operieren)

Einfluss definierter intraoperativer Belastung des Beines auf die mechanische Beinachse bei der Implantation von Knieendoprothesen

■ Projektleiter: Hankemeier S

Implantatplanung bei Knieendoprothesen: Digitale versus konventionelle Technik

■ Projektleiter: Hankemeier S

Untersuchungen zur Inter- und intraobserver Reliabilität der Whiteside-Linie und Bezug zur Epikondylenachse zur Bestimmung der femoralen Rotation bei der Implantation von Knieendoprothesen

■ Projektleiter: Hankemeier S

Beinverlängerung mit dem ISKD Verlängerungsmarknagel: Prospektive Studie

■ Projektleiter: Hankemeier S, Krettek C

Operative Therapie des Regeneratversagens nach Kallusdistraction

■ Projektleiter: Hankemeier S, Krettek C

Rekonstruktion von Knochendefekten mittels Segmenttransport: Vergleich der Therapie mit Ilizarov Fixateur versus Monorail-Technik

■ Projektleiter: Hankemeier S

Genauigkeit der hohen Tibiakopfosteotomie (HTO): Vergleich zweier Operationstechniken (open-wedge versus closed-wedge Osteotomie)

■ Projektleiter: Hankemeier S

Einfluss von Zfp521 auf die Osteoblastendifferenzierung und Knochenformation

■ Projektleiter: Hesse E; Förderung: International Bone & Mineral Society

Molekularpathologische Risikofaktoren des Chondrosarkoms

■ Projektleiter: Hesse E, Gösling T; Kooperation: Institut für Pathologie und dem DKFZ in Heidelberg

Neue Verfahren zur Diagnose und Therapie einer onkogenen Osteomalazie

■ Projektleiter: Hesse E, Bastian L

Molekulare Marker zur Bestimmung der Langzeitprognose von Patienten mit Chondrosarkom

■ Projektleiter: Hesse E, Gösling T, Länger F

Epidemiologie von proximalen Femurfrakturen

■ Projektleiter: Hesse E, Haasper C

Epidemiologie von Femurschaftfrakturen

■ Projektleiter: Hesse E, Haasper C

Bedeutung von Polymorphismen des Procalcitonins für den klinischen Verlauf nach Polytrauma

■ Projektleiter: Hildebrand F, Stuhmann M; Kooperation: Institut für Humangenetik

Einfluss genetischer Polymorphismen für die Frakturheilung nach schwerem Trauma

■ Projektleiter: Hildebrand F

Versorgungsstrategien zur Versorgung von Femurschaftfrakturen beim Polytrauma- Vergleich von zwei Level-I Zentren in Deutschland und Australien

■ Projektleiter: Hildebrand F

Hat eine kontrolliert-induzierte Hypothermie nach hämorrhagischen Schock mit Thorax- und Abdominaltrauma einen protektiven Effekt auf den weiteren posttraumatischen Verlauf? Untersuchungen im Schweinemodel

■ Projektleiter: Hildebrand F

Navigierte HTO / Druckmessung im Kniegelenk

■ Projektleiter: Kendoff D., Citak M., Hankemeier S., Hüfner T.

Navigierte Rotations- und Translationsmessung bei der ACL Rekonstruktion

■ Projektleiter: Kendoff D, Meller R, Citak M, Gerring J, Hüfner T; Förderung: Industrie

Finasterid als Modulator der Reaktion von Splenozyten, Alveolarmakrophagen und Kupffer-Zellen nach Trauma/Hämorrhagie

■ Projektleiter: Hildebrand F, Mommsen P

Morbidität und Mortalität nach operativer Versorgung von Schenkelhalsfrakturen – Spielt der OP-Zeitpunkt eine Rolle?

■ Projektleiter: Klein M

Morbidität und Mortalität nach operativer Versorgung von trochantären Frakturen – Spielt der OP-Zeitpunkt eine Rolle?

■ Projektleiter: Klein M

Retrospektive Analyse von mechanischen Versagern osteosynthetisch versorgter Schenkelhalsfrakturen zur prospektiven Evaluierung eines Outcomescores (Hannover Hüftscore)

■ Projektleiter: Klein M

Entwicklung eines Zielinstrumentariums zur temporären kalkaneo-tibialen Transfixation bei Sprunggelenksluxationsfrakturen

■ Projektleiter: Klein M

Entwicklung und Evaluierung einer Fußhalterungsvorrichtung zur standardisierten Durchführung von anterior-posterior Röntgenaufnahmen des Hüftgelenkes bei proximalen Femurfrakturen

■ Projektleiter: Klein M

Inzidenz von HIV und Hepatitis bei Polytraumapatienten

■ Projektleiter: Klein M

Pre-operative Infection in Knee Arthroplasty (PIKA II) – A prospective multicenter study to monitor the incidence of occult infection in patients for arthroplasty of the knee after steroid injections during the time of conservative osteoarthritis treatment

■ Projektleiter: Klein M

Multicenterstudie „Fracture Reduction Evaluation“ (FREE) zur Überprüfung der Wirksamkeit der Kyphoplastie bei osteoporotischen Kompressionsfrakturen (Sponsor: Kyphon, Sunnyvale, CA, USA)*

■ Projektleiter: Krettek C, Müller C

Multicenterstudie „Cancer Related Fracture Evaluation“ (CAFE) zur Überprüfung der Wirksamkeit der Kyphoplastie bei Kompressionsfrakturen von Tumorpatienten (Sponsor: Kyphon, Sunnyvale, CA, USA)*

■ Projektleiter: Krettek C, Müller C

Multicenterstudie „Biomaterial Effectiveness in Spinal Trauma“ (BEST) zur Überprüfung der Wirksamkeit eines bioresorbierbaren Knochenzementes im Rahmen der Kyphoplastie bei traumatischen Wirbelkörperfrakturen (Sponsor: Kyphon, Sunnyvale, CA, USA)*

■ Projektleiter: Krettek C, Müller C

Kreuzbandersatz bei offenen Wachstumsfugen im juvenilen Schafmodell

■ Projektleiter: Meller R; Förderung: HILF

Graft remodeling nach Kreuzbandersatz im Schafmodell

■ Projektleiter: Meller R; Förderung: HILF

Das Phänomen des Tunnel Enlargement nach Kreuzbandersatz: eine interdisziplinäre Studie im Schafmodell

■ Projektleiter: Meller R

Lebensqualität nach Kyphoplastie

■ Projektleiter: Müller C

Lebensqualität nach Wirbelkörperersatz

■ Projektleiter: Müller C

Prognostische Bedeutung der Zytokinausschüttung IL-6 in den ersten 30 Minuten nach Trauma

■ Projektleiter: Müller C

Wirbelsäulenverletzungen im Straßenverkehr

■ Projektleiter: Müller C

Semiautomatische roboterassistierte Reposition von Femurschaftfrakturen

■ Projektleiter: Oszwald M, Westphal R (TU Braunschweig); Förderung: DFG

Vollautomatische roboterassistierte Reposition von Femurschaftfrakturen

■ Projektleiter: Oszwald M, Westphal R (TU Braunschweig); Förderung: DFG

Roboterassistierte Bohrerführung zur intramedullären Nagelosteosynthese

■ Projektleiter: Oszwald M, Westphal R (TU Braunschweig); Förderung: DFG

Non-invasive Roboteranipulation bei Femurrepositionen.

■ Projektleiter: Oszwald M, Westphal R (TU Braunschweig); Förderung: DFG

Entwicklung eines Rattenmodells zur Evaluation von systemischen und lokalen inflammatorischen Antworten

■ Projektleiter: Oszwald M; Förderung: DFG

Vergleich von 2D Röntgenprojektion und 3D Oberflächen-Visualisierung bei der Reposition von Femurschaftfrakturen

■ Projektleiter: Oszwald M, Westphal R (TU Braunschweig); Förderung: DFG

PROBOT 06 – Entwicklung und Evaluation einer Prothesenbohrmaschine

■ Projektleiter: Oszwald M

Erhebungen am Unfallort GIDAS: Kontinuierliche Erfassung von Verkehrsunfällen im Raum Hannover. Im Rahmen der GIDAS Datenbank (German In-Depth-Accident Study)

■ Projektleiter: Otte D; Förderung: Bundesanstalt für Straßenwesen

COST357 PROHELM, Forschungsprojekt der EU, Optimierung von Schutzhelmen für Motorradfahrer unter Klimasituationen

■ Projektleiter: Otte D, Jaensch; Gemeinschaftsprojekt mit UK, Schweden, Frankreich, Italien, Spain, Portugal, Polen, Griechenland; Förderung: EU

Randomisiert-kontrollierte Multicenterstudie zur Sicherheit, Dosisfindung und Effektivität des Knochenersatzstoffes (I-0401) in der Behandlung von Tibiaplateaufrakturen

■ Projektleiter: Gösling T, Panzica M; Förderung: Kuros Biosurgery AG

Randomisiert-kontrollierte Multicenterstudie zur Effektivität der hyperosmolaren Infusionstherapie (HyperHAES®) in der präklinischen Behandlung des hämorrhagischen Schocks bei Unfallpatienten.

■ Projektleiter: Panzica M, Hildebrand F; Förderung: AG Notfall der DGU

Erworbene Koagulopathie nach Polytrauma – präklinische Gerinnungsanalyse

■ Projektleiter: Panzica M, Hildebrand F; Förderung: ZLB Behring (AG Perioperatives Gerinnungsmanagement)

Hannover-Polytrauma-Longterm-Study (HPLS) - Langzeitrehabilitationsergebnisse nach Polytrauma

■ Projektleiter: Pape HC, Sittaro, Panzica M; Förderung: HannoverRück

Traumaregister der DGU

■ Projektleiter: Probst C; Förderung: DFG, Berufsgenossenschaften, Novartis

Langzeit-Outcome nach Polytrauma

■ Projektleiter: Probst C; Förderung: Hannover Rück Versicherungen

Veränderungen des Hormonhaushaltes nach Polytrauma

■ Projektleiter: Probst C; Förderung: NovoNordisk

Vergleich der operativen Versorgungsstrategien bei distalen Radiusfrakturen

■ Projektleiter: Probst C; Förderung: MedArtis

Zeitvorteile von Rettungshubschraubern in der präklinischen Notfallmedizin

■ Projektleiter: Probst C

Inflammatorische Effekte des Schädel-Hirntraumas als zusätzliche Verletzung beim Polytrauma in einem Mausmodell

■ Projektleiter: Probst C; Förderung: HiLF I

Originalpublikationen

- Brand J, **Zeichen J, Gaulke R**. Die Suspensionsarthroplastik am Daumensattelgelenk – Gute Ergebnisse im Spannungsfeld unterschiedlicher Wertschätzungen. *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 2007; 39: 267-271.
- Brand J, **Gaulke R, Geerling J, Meller R, Krettek C**. Die Suspensionsarthroplastik des Daumensattelgelenkes: Modifizierte Operationstechnik, Nachbehandlung und Ergebnisse – Eine retrospektive Analyse von 51 Operationen. *Unfallchirurg* 2007; 110: 402-407.
- Citak M, Board TN, Sun Y, Look V, Krettek C, Hufner T, Kendoff D**. Reference marker stability in computer aided orthopedic surgery: A biomechanical study in artificial bone and cadavers. *Technol Health Care* 2007;15-6:407-14.
- Citak M, Haasper C, Behrends M, Kupka T, Kendoff D, Hufner T, Matthies HK, Krettek C**. [A web-based e-learning tool in academic teaching of trauma surgery. First experiences and evaluation results]. *Unfallchirurg* 2007;110-4:367-72.
- Citak M, Kendoff D, Kfuri M, Jr., Pearle A, Krettek C, Hufner T**. Accuracy analysis of Iso-C3D versus fluoroscopy-based navigated retrograde drilling of osteochondral lesions: a pilot study. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89-3:323-6.
- Citak M, Kendoff D, Wanich T, Pearle A, Wubben H, Krettek C, Hufner T**. Percutaneous bone biopsy. A new application for 3D navigation: a pilot study. *Technol Health Care* 2007;15-4:231-6.
- Citak M, Knobloch K, Albrecht K, Krettek C, Hufner T**. Anatomy of the sural nerve in a computer-assisted model: implications for surgical minimal-invasive Achilles tendon repair. *Br J Sports Med* 2007;41-7:456-8; discussion 8.
- Frink M, Geerling J, Zech S, Knobloch K, Droste P, Krettek C, Richter M**: Intraoperative dreidimensionale Bildgebung mit ISO-C-3D™ zur Evaluation bei perkutanen/minimalinvasiven Operationen im Fußbereich. *Fuss Sprungg* 2007; 5:1-7.
- Frink M, Kaudel CP, Hildebrand F, Winkler M, Krettek C, Klempnauer J, Pape HC, van Griensven M**: FTY720 improves survival after transient ischemia and reperfusion of the hind limbs. *J Trauma* 2007 Aug;63(2):263-7.
- Frink M, Klaus AK, Kuther G, Probst C, Gosling T, Kobbe P, Hildebrand F, Richter M, Giannoudis PV, Krettek C, Pape HC**: Long term results of compartment syndrome of the lower limb in polytraumatised patients. *Injury* 2007 May;38(5):607-13.
- Frink M, Pape HC, van Griensven M, Krettek C, Chaudry IH, Hildebrand F**: Influence of Gender and Age on Cytokine levels after multiple injuries. *Shock* 2007; 27(2):151-156.
- Frink M, Probst C, Hildebrand F, Richter M, Hausmanninger C, Wiese B, Krettek C, Pape HC**: The influence of transportation mode on mortality in polytraumatized patients : An analysis based on the German Trauma Registry. *Unfallchirurg* 2007 Apr;110(4):334-40.
- Gardner MJ, **Kendoff D, Ostermeier S, Citak M, Hufner T, Krettek C, Nork SE**. Sacroiliac joint compression using an anterior pelvic compressor: a mechanical study in synthetic bone. *J Orthop Trauma* 2007;21-7:435-41.

Geerling J, Zech S, **Citak M**, Knobloch K, **Frink M**, **Hufner T**, **Krettek C**, Richter M: Evaluation der Stellung der distalen Fibula nach geschlossener Reposition und Stellschraubenplatzierung mit intraoperativer dreidimensionaler Bildgebung (ISO-C-3D). *Fuss Sprungg* 2007; 5:254–261.

Haasper C, **Jagodzinski M**, Geerling J, Cordes AL, **Krettek C**, **Gaulke R**: Beidseitige, spontane Patellarsehnenruptur. *Z Orthop Unfall* 2007; 145(5), 622-4.

Haasper C, Zelle, BA, **Jagodzinski M**, Lotz J, Knobloch K, **Krettek C**, **Zeichen J**: No mid-term difference in mosaicplasty in previously treated versus previously untreated patients with osteochondral lesions of the talus. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007 Nov 27.

Hankemeier S (2007) Tissue Engineering von Sehnen und Bändern: Stimulation der Heilung eines zentralen Patellarsehnendefektes immundefizienter Ratten mit humanen Knochenmarkstromazellen in einer Fibrinklebermatrix. *Sportorthopädie – Sporttraumatologie* 23(3): 186-192.

Hankemeier S, **Krettek C** (2007) Conservative treatment techniques for fractures and luxations. *Unfallchirurg* 110(10):810.

Hankemeier S, van Griensven M, Ezechieli M, **Barkhausen T**, Austin M, **Jagodzinski M**, **Meller R**, Bosch U, **Krettek C**, **Zeichen J**. Tissue engineering of tendons and ligaments by human bone marrow stromal cells in a liquid fibrin matrix in immunodeficient rats: Results of a histologic study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2007 Nov;127(9):815-21.

Hesse E, Mössinger E, Rosenthal H, Länger F, Brabant G, Petrich T, Gratz KF, Bastian L: Oncogenic osteomalacia - Exact tumor localization

by co-registration of positron emission- and computed tomography. *J Bone Miner Res*. 2007 Jan, Vol. 22, No 1. 158-62.

Hildebrand F, Stuhmann M, van Griensven M, Meier S, Hasenkamp S, **Krettek C**, Pape HC: Association of IL-8-251A/T polymorphism with incidence of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and IL-8 synthesis after multiple trauma. *Cytokine* 2007 Mar;37(3):192-99.

Hufner T, **Geerling J**, **Gerich T**, **Zeichen J**, Richter M, **Krettek C**. [Open reduction and internal fixation by primary subtalar arthrodesis for intraarticular calcaneal fractures]. *Oper Orthop Traumatol* 2007;19-2:155-69.

Hufner T, **Stubig T**, **Gosling T**, **Kendoff D**, Geerling J, **Krettek C**. [Cost-benefit analysis of intraoperative 3D imaging]. *Unfallchirurg* 2007;110-1:14-21.

Kaudel CP, **Frink M**, Schmidem U, **Probst C**, Bergmann S, **Krettek C**, Klempnauer J, van Griensven M, Winkler M: FTY720 for treatment of ischemia-reperfusion injury following complete renal ischemia; impact on long-term survival T-lymphocyte tissue infiltration. *Transplant Proc* 2007 Mar;39(2):499-502.

Kaudel CP, **Frink M**, van Griensven M, Schmidem U, **Probst C**, Bergmann S, **Krettek C**, Klempnauer J, Winkler M: FTY720 application following isolated warm liver ischemia improves long-term survival and organ protection in a mouse model. *Transplant Proc* 2007 Mar;39(2):493-498.

Kendoff D, Board TN, **Citak M**, Gardner MJ, **Hankemeier S**, Ostermeier S, **Krettek C**, **Hufner T**. Navigated lower limb axis measurements: Influence of mechanical weight-bearing simulation. *J Orthop Res* 2007.

Kendoff D, Bogojevic A, Citak M, Citak M, Maier C, Maier G, Krettek C, Hufner T. Experimental validation of noninvasive referencing in navigated procedures on long bones. *J Orthop Res* 2007;25-2:201-7.

Kendoff D, Citak M, Gardner M, Kfuri M, Jr., Thumes B, Krettek C, Hufner T. Three-dimensional fluoroscopy for evaluation of articular reduction and screw placement in calcaneal fractures. *Foot Ankle Int* 2007;28-11:1165-71.

Kendoff D, Citak M, Gardner MJ, Gosling T, Krettek C, Hufner T. Navigated femoral nailing using noninvasive registration of the contralateral intact femur to restore anteversion. Technique and clinical use. *J Orthop Trauma* 2007;21-10:725-30.

Kendoff D, Citak M, Gardner MJ, Stubig T, Krettek C, Hufner T. Improved accuracy of navigated drilling using a drill alignment device. *J Orthop Res* 2007;25-7:951-7.

Kendoff D, Citak M, Gaulke R, Gardner MJ, Geerling J, Krettek C, Hufner T. [Navigation for placement of scaphoid screws : a new indication for intraoperative 3D navigation-a cadaver study]. *Unfallchirurg* 2007;110-9:745-50.

Kendoff D, Citak M, Pearle A, Gardner MJ, Hankemeier S, Krettek C, Hufner T. Influence of lower limb rotation in navigated alignment analysis: implications for high tibial osteotomies. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007;15-8:1003-8.

Kendoff D, Gardner MJ, Citak M, Kfuri M, Jr., Thumes B, Krettek C, Hufner T. Value of 3D fluoroscopic imaging of acetabular fractures comparison to 2D fluoroscopy and CT imaging. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007.

Kendoff D, Gardner MJ, Krettek C, Hufner T, Citak M. Reference markers in computer aided orthopaedic surgery: rotational stability testings and clinical implications. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007.

Kendoff D, Meller R, Citak M, Pearle A, Marquardt S, Krettek C, Hufner T. Navigation in ACL reconstruction - comparison with conventional measurement tools. *Technol Health Care* 2007;15-3:221-30.

Kendoff D, Pearle A, Hufner T, Citak M, Gosling T, Krettek C. First clinical results and consequences of intraoperative three-dimensional imaging at tibial plateau fractures. *J Trauma* 2007;63-1:239-44.

Knobloch K, Kraemer R, Jagodzinski M, Zeichen J, Meller R, Vogt PM: Eccentric training decreases paratendon capillary blood flow and preserves paratendon oxygen saturation in chronic achilles tendinopathy: *J Orthop Sports Phys Ther.* 2007 May, 37 (5): 269-76.

Knobloch K, Krämer R, Sommer K, Gänsslen A, Vogt PM. Avulsion injuries of the anterior inferior iliac spine among soccer players--a differential diagnosis to neoplasm decades following the trauma. *Sportverletz Sportschaden.* 2007 Sep;21(3):152-6.

Knobloch K, Schreibmüller L, Meller R, Busch KH, Spies M, Vogt PM, Superior Achilles Tendon Microcirculation in Tendinopathy Among Symptomatic Female Versus Male Patients: *Am J Sports Med.* 2007, Oct. 30.

Knobloch K, Thermann H, Hufner T. [Achilles tendon rupture – early functional and surgical options with special emphasis on rehabilitation issues]. *Sportverletz Sportschaden* 2007;21-1:34-40.

Knobloch K, Wagner S, **Haasper C, Probst C, Krettek C, Vogt PM, Otte D, Richter M**: Sternal fractures are frequent among polytraumatized patients following high deceleration velocities in a severe vehicle crash. *Injury* 2007 Nov 12.

Lange U, Bastian L, Müller CW, Busche M, Krettek C: How to prevent overlooking cervical spine injuries: pitfalls in spinal diagnostics. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007 (10): 953-8.

Meller R, Krettek C, Gösling T, Wähling K, Jagodzinski M, Zeichen J: Recurrent shoulder instability among athletes: changes in quality of life, sports activity, and muscle function following open repair. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2007 Mar;15(3):295-304.

Olivier LC, Ostovan D, Heywinkel W, **Kendoff D, Wolfhard U**. [Self-active physical thrombosis prophylaxis in the patients' bed with the Phlebostep : Acceptance and measurement of venous blood flow in immobilized patients.]. *Unfallchirurg* 2007;110-11:981-7.

Otte D, Haasper C: Characteristics on fractures of tibia and fibula in car impacts to pedestrians and bicyclists - influences of car bumper height and shape. *Annu Proc Assoc Adv Automot Med.* 2007;51:63-79.

Partenheimer A, **Gösling T, Müller M, Schirmer C, Käab M, Matschke S, Ryf C, Renner N, Wiebking U, Krettek C**. [Management of bicondylar fractures of the tibial plateau with unilateral fixed-angle plate fixation]. *Unfallchirurg.* 2007 Aug;110(8):675-83.

Probst C; Probst T, Gaensslen A, Krettek C, Pape HC, the Polytrauma Study Group of the German Trauma Society: Timing and Duration

of the Initial Pelvic Stabilization After Multiple Trauma in Patients From the German Trauma Registry: Is There an Influence on Outcome? *J Trauma.* 62(2):370-377, February 2007.

Richter M, Otte D, Haasper C, Knobloch K, Probst C, Westhoff J, Sommer K, Krettek C: The current injury situation of bicyclists – a medical and technical crash analysis. *J Trauma* 2007; 62(5), 1118-22.

Richter M, Zech S, Westphal R, Klimesch Y, Gosling T. Robotic cadaver testing of a new total ankle prosthesis model (German Ankle System). *Foot Ankle Int.* 2007 Dec;28(12):1276-86.

Sittaro NA, Lohse R, Panzica M, Probst C, Pape HC, Krettek C. [Hannover-polytrauma-long-term-study HPLS (II)]. *Versicherungsmedizin.* 59(2):81-7, 2007 Jun 1.

Sittaro NA, Lohse R, Panzica M, Probst C, Pape HC, Krettek C. [Hannover-Polytrauma-Longterm-Study HPLS]. *Versicherungsmedizin.* 59(1):20-5, 2007 Mar 1.

Westhoff J, Haasper C, Otte D, Probst C, Krettek C, Richter M. [Motor vehicle accidents with entrapment. A medical and technical investigation of crash mechanism, injury pattern and severity of entrapment of motor vehicle occupants between 1983 and 2003]. *Chirurg.* Mar 2007; 78(3):246-53.

Wiebking U, Gösling T, Monschizada W, Rau T, Krettek C. Do K-wires made from shape memory alloys increase pull-out forces? A preliminary experimental cadaver study in bovine bone. *Med Bio Eng Comput* 2007; 45: 585-589.

Wrann CD, Tabriz NA, Barkhausen T, Klos A, van Griensven M, Pape HC, Kendoff DO,

Guo R, Ward PA, Krettek C, Riedemann NC. The Phosphatidylinositol 3-Kinase Signaling Pathway Exerts Protective Effects during Sepsis by Controlling C5a-Mediated Activation of Innate Immune Functions. *J Immunol.* 2007; 178(9):5940-8.

Wrann CD, Winter SW, Barkhausen T, Hildebrand F, Krettek C, Riedemann NC: Distinct involvement of p38-, ERK1/2 and PKC signaling pathways in C5a-mediated priming of oxidative burst in pathocytic cells. *Cell Immunol* 2006; 245:63-9.

Übersichtsarbeiten

Frink M, Probst C, Krettek C, Pape HC: Clinical management of polytraumatized patients in the emergency room - duty and assignment of the trauma surgeon. *Zentralbl Chir* 2007 Feb;132(1):49-53.

Gaulke R, Krettek C. Die Handgelenkarthrodese beim Rheumatiker. *Orthopäde*, 2007; 36: 729-734.

Gaulke R, Spies M, Krettek C. Frakturen des Handgelenks und der Hand. Prinzipien der konservativen Behandlung. *Unfallchirurg*, 2007; 110: 833-844.

Hildebrand F, Frink M, Mommsen P, Gaulke R, Gösling T, Hüfner T, Krettek C: Bedeutung des Immunmonitorings in der unfallchirurgischen Intensivmedizin. *Trauma und Berufskrankheit* 2007 Sep 9(3): 196-200.

Kobbe, P, **Frink M, Zelle B, Pape HC:** Komplexe Kniegelenksverletzung beim Polytrauma. *Unfallchirurg* 2007 Mar;110(3):235-244.

Probst C, Hildebrand F, Frink M, Mommsen P, Krettek C: Prehospital treatment of severely injured patients in the field: An update.

Chirurg 2007 Oct;78(10):875-884.

Richter M, Lob G, Pühlhofer F, Siegrist J, Becker C, Dreinhöfer K, Ekkernkamp A, Feldmann M, Fieguth A, **Haasper C**, Gebhard F, Icks A, Kleinert J, Knobloch K, Lampl L, Liener U, Märzheuser S, Oestern HJ, Pistor G, von Renteln-Kruse W, Seifert J, Wildner M: Prävention von Verletzungen als ärztliche Aufgabe. *Unfallchirurg*; 2007 Sep;110(9):734-744.

Buchbeiträge

Gänsslen A, Krettek C, Hildebrand F: Thoraxtrauma und Femurfrakturen. In Gahr: *Handbuch der Thorax-Traumatologie*. Einhorn Presse Verlag 2007.

Gosling T, Hankemeier S, Pape HC. Fractures of the distal Femur: General Aspects. In: Giannoudis P, Pape HC (Hrsg.): *Practical Procedures in Orthopaedic Trauma Surgery*. Cambridge Universtiy Press 198.

Gosling T, Hankemeier S, Pape HC. Fractures of the distal Femur: Minimally invasive plate osteosynthesis. In: Giannoudis P, Pape HC (Hrsg.): *Practical Procedures in Orthopaedic Trauma Surgery*. Cambridge Universtiy Press 198-202.

Gosling T, Hankemeier S, Pape HC. Fractures of the distal Femur: Retrograde nailing. In: Giannoudis P, Pape HC (Hrsg.): *Practical Procedures in Orthopaedic Trauma Surgery*. Cambridge Universtiy Press 202-5.

Hankemeier S, Gosling T, Pape HC. Fractures of the femoral shaft: Open reduction and internal fixation: Plating. In: Giannoudis P, Pape HC (Hrsg.): *Practical Procedures in Orthopaedic Trauma Surgery*. Cambridge Universtiy Press 180-3.

Hankemeier S, Gosling T, Pape HC. Fractures of the femoral shaft: Intramedullary nailing. In: Giannoudis P, Pape HC (Hrsg.): Practical Procedures in Orthopaedic Trauma Surgery. Cambridge University Press 183-8.

Hankemeier S, Gosling T, Pape HC. Fractures of the femoral shaft: External fixation of femoral shaft fractures. In: Giannoudis P, Pape HC (Hrsg.): Practical Procedures in Orthopaedic Trauma Surgery. Cambridge University Press 192-7.

Hankemeier S, Gosling T, Pape HC. Fractures of the patella: Tension band wiring. In: Giannoudis P, Pape HC (Hrsg.): Practical Procedures in Orthopaedic Trauma Surgery. Cambridge University Press 206-10.

Hildebrand F, Frink M, Krettek C: Major key topics concerning polytraumatized patients with chest trauma. IN Esquinas A: International Respiratory Care Clinics and Applied Technology Yearbook 2007.

Kendoff D, Citak M, Meller R, Bretin P, Geerling J, Krettek C, Hüfner T. Accuracy of Translation and Rotation Measurements in Navigated ACL Reconstruction. In: Thorsten Buzug (Hrsg.): Advances in Medical Engineering; Springer Proceedings in Physics. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 2007.

Meller R: Instabile Glenoidfrakturen: Diagnostik und Therapie. In: U. Brunner (Hrsg.): Spezialgebiete aus der Schulter- und Ellenbogenchirurgie. Steinkopf/Springer Verlag, 2007.

Probst C, Hildebrand F, Krettek C. Vascular injuries in children. In Pourhassan S, Sandmann W, editors: 6. Synoptische Vaskuläre Konferenz: Gefäßerkrankungen im Kindes- und

Jugendalter. 1se ed. Darmstadt : Steinkopff Verlag; 2007. pp. 152-157.

Westphal R, **Gosling T, Oszwald M**, Bredow J, Klepzig D, Winkelbach S, **Hufner T, Krettek C**, Wahl F: Robot Assisted Fracture Reduction. STAR 2007.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 111 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Thomas Gösling (PD Dr.): Die roboterassistierte Reposition von Schafftrakturen - Grundlagenversuche am Femur.

Außerplanmäßige Professuren

Niels C. Riedemann (Prof. Dr.)

J. Zeichen (Prof. Dr.)

Promotionen

Beatrix Dreyman (Dr. med.): Die Einheilung eines Sehnentransplantates nach Ersatz des vorderen Kreuzbandes bei Schafen mit offenen Wachstumsfugen.

Anna Gösling (Dr. med.): Präzisionsvergleiche bei der dreidimensionalen Wirbelsäulennavigation.

Zhiyong Ruan (Dr. med.) : A New Model for Robot-Assisted Femoral Fracture Reduction in a Rat Model.

Wissenschaftspreise

Michael Frink (Dr. med.): Travel Award, Baltimore, 30th Annual Meeting on Shock, Baltimore, USA zum Thema 'Blocking of TLR4 has influence on the clinical course but not on outcome after experimental sepsis'

Carl Haasper (Dr. med.): Posterpreis 1st Joint Congress European Association for Trauma & Emergency Surgery (EATES) and European Trauma Society (ETS), Graz (23-26 Mai 2007); GOTS-DJO-Europa-Fellowship Sportmedizin verliehen auf der 22. Jahrestagung der Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin, München (22-24 Juni 2007); Initiative Hochschul-Impuls 2007 Center of Excellence für die Arbeit: Tissue Engineering von Gelenkflächen in einem Bioreaktor.

Stefan Hankemeier (PD Dr. med.) Michael Jäger Preis der Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin (GOTS) München, 22.-23.6.2007, 15.000 Euro zum Thema ‚Tissue Engineering von Sehnen und Bändern: Stimulation der Heilung eines zentralen Patellarsehnen-defektes immundefizienter Ratten mit humanen Knochenmarkstromazellen in einer Fibrinklebermatrix‘.

Eric Hesse (MD/PhD): Young Investigator Award der American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR); Gideon and Sevgi Rodan Fellowship der International Bone and Mineral Society (IBMS); Hesse (MD/PhD): Travel Grant der International Bone and Mineral Society (IBMS).

Patente

Citak M., T. Hüfner: Navigierte Injektionsvorrichtung: Gebrauchsmuster Aktenzeichen 20 2007 004 191.8.

Stipendiaten

Eric Hesse (MD/PhD): Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Krettek, FRACS (Prof. Dr.): Mitgliedschaften:

European Society of Biomechanics; International Society of Biomechanics; Corresponding member, American Orthopedic Trauma Association (OTA); Member, American Academy of Orthopedic Surgery (AAOS); Member ‚Long Bone Expert Group of the AO/ASIF‘ (AO LBEG); Member, ‚Steering committee Computer Assisted Orthopaedic Surgery of the AO/ASIF‘; Fellow of the Royal Australasian College of Surgeons (FRACS); Board of Directors, Victorian State Trauma Foundation, Melbourne, Australia; Founding member, International Society Computer Assisted Orthopaedic Surgery (CAOS International); Chairman of the ‚Computer Navigation & Robotics Expert Group of the AO/ASIF (AO NREG)‘; Medizinischer Beirat der Deutschen Rettungsflugwacht (DRF); Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG); Fachgutachter des Research Council Norwegen; Ehrenmitglied der Hellenic Association of Orthopaedic Surgery and Traumatology; Honorary Fellowship des Royal College of Surgeons of Edinburgh FRCSed. Fachgutachter: DFG.

Carl Haasper (Dr. med.): Mitglied in den Arbeitsgemeinschaften Arthroskopische Chirurgie und Prävention der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU). Mitglied der Expertengruppe Medizin der German In-Depth Accident Study (GIDAS).

Eric Hesse (MD/PhD): Mitglied des Membership and Education Committee der International Bone and Mineral Society (IBMS).

Klinik für Urologie

■ **Direktor: Prof. Dr. Udo Jonas**

Tel.: 0511 / 532-5847 • E-Mail: jonas.udo@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/kliniken/urologie/

Forschungsprofil

Die Forschung der Abteilung Urologie deckt verschiedene Schwerpunkte der experimentellen und klinischen Urologie ab. Im Rahmen der Grundlagenforschung werden insbesondere folgende Themenbereiche bearbeitet:

- Physiologie und Pharmakologie der glatten Muskulatur der Harnblase, Prostata und des Penis-schwellkörpers
- Physiologie und Pharmakologie weiblicher Genitalorgane
- Expressionsprofiling von Nierenzell- und Prostatakarzinomen zur Identifizierung biologischer Diagnose- und Prognosefaktoren
- Tumorbiochemische Untersuchungen zum Nachweis epigenetischer Veränderungen in Nierenzell- und Prostatakarzinomen
- Charakterisierung des kanonischen WNT/ β -Catenin Signalwegs im Prostatakarzinom

In der klinischen Forschung werden folgende Schwerpunkte bearbeitet:

- Blasenfunktionsstörungen und Harninkontinenz
- Neurourologie
- Chirurgische Techniken
- Onkologie
- Bildgebende Verfahren in der Urologie
- Diagnostik und Therapie des Benignen Prostatasyndroms
- Interdisziplinäre urologische Chirurgie

Forschungsprojekte

Untersuchung zur Rolle des Neuropeptids Urocortin und zugehöriger Rezeptoren, CRFR1 und CRFR2 in der Pathogenese des humanen Nierenzellkarzinoms

Urocortin (Ucn, oder Ucn1), ein aus 40 Aminosäuren bestehendes Neuropeptid, gehört zu der Peptidfamilie des Corticotropin-Releasing-Faktors (CRF). Ucn wurde zuerst im Hypothalamus der Ratte identifiziert und anschließend auch in verschiedenen zentralen und peripheren Organen unterschiedlicher Säugetiere nachgewiesen. Ucn entfaltet seine Wirkung über die Bindung an zwei Rezeptoren, CRF-Rezeptor1 und -2 (CRFR1 und CRFR) mit hoher Affinität (non-selective). CRFRs sind G-protein-gekoppelte Rezeptoren. Die Bindung von Ucn an CRFRs stimuliert die cAMP-Produktion und diese aktiviert wiederum den Proteinkinase A-pathway (PKA). Andere Wirkmechanismen und

Signalweitergabewege sind für UCN in anderen Organen beschrieben worden. Ferner sind auch Wirkungen von UCN ohne CRF-Rezeptor-Beteiligung beschrieben. Bekannt ist auch inzwischen die hohe Affinität und Bindung von UCN an die so genannten CRF-Bindungsproteinen (CRFBP). Es wird vermutet, dass die CRFBP als ein Ligand fungiert, das in bestimmten pathologischen Situationen, das frei vorhandene Peptid bindet bzw. sequestriert. UrocortinII (UcnII) und Urocortin III (UcnIII) aus der CRF-related-peptide-Familie, binden selektiv an CRFR2 und spielen wichtige Rollen bei der Funktion verschiedener Organe wie Kardiovaskular- und Renalsystem, weibliches Reproduktionssystem, Prostata und Immunsystem. Zusammengefasst sind in den letzten Jahren verschiedene Funktionen der Urocortine sowohl im zentralen als auch in peripheren Organen nachgewiesen worden. Es ist bekannt, dass die Aktivierung des CRFR1 durch Ucn und andere CRF-Analoga die Zellproliferation in Zellkultur verschiedener Tumoren verhindern kann. Dies ist vermutlich bedingt durch die Modulation der cAMP-

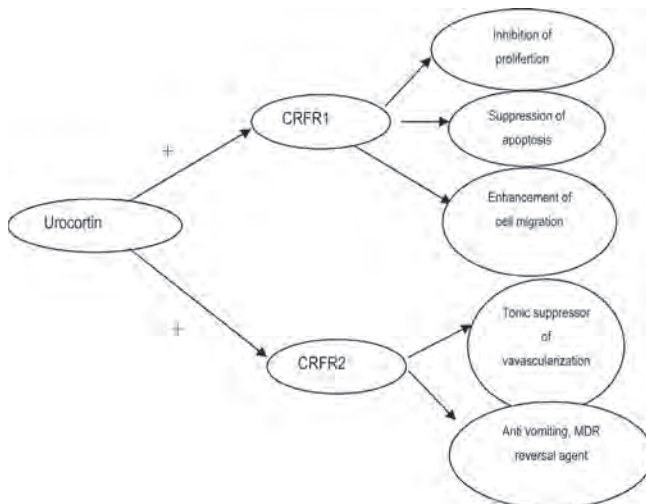


Bild 1: Die Beteiligung von Urocortin, CRFR1 und CRFR2 an molekularen relevanten Vorgängen in Tumorzellen.

Proteinkinase A und des intrazellulären Ca²⁺-signaling-pathway. Ferner, es konnte gezeigt werden, dass CRF in der Lage ist die Zellmigration bei malignem Melanom zu verstärken und die Zellapoptose zu unterdrücken. Im Falle von CRF, ein selektiver CRFR1-Agonist, man kann annehmen, dass diese Effekte durch eine Aktivierung desselben Rezeptors (CRFR1) verursacht sind.

Auf der anderen Seite wurde nachgewiesen, dass die Aktivierung des CRFR2 eine Suppression der Angiogenese und Remodeling der Gefäße bewirkt. Zudem war der Vascular endothelial growth factor (VEGF)-Level in Zellen der glatten Muskulatur der Ratte durch Ucn-Behandlung via CRFR2-Aktivierung reduziert. Die Aktivierung des CRFR2 verhindert die Proliferation der Zellen der glatten Muskulatur der Gefäßwand und der Kapillarneubildung in einem Kollagengell. Diesem Effekt kommt wahrscheinlich auch bei der Tumorneoangiogenese eine bedeutende Rolle zu.

Mit dem o. g. Wissen, untersuchten wir die Expression von Ucn, CRFR1 and CRFR2 auf dem RNA and Protein-Level, im menschlichen normalen peritumoralen Nierengewebe und in clear cell-renal cell carcinoma (CC-RCC).

Mit Hilfe der RT-PCR konnten im peritumoralen Nierengewebe spezifische Signale für die mRNAs von Ucn und CRFR1 dokumentiert werden. Schwache Signale wurden hingegen für CRFR2 registriert. Die Lokalisation und das Vorkommen der zugehörigen Zielproteine wurden mit Hilfe immunhistochemischer und immunfluoreszenter Untersuchungen evaluiert. Ucn zeigte eine zytoplasmatische Färbung in proximalen Tubuli (apikal), collecting ducts und Bowman'scher Kapsel. CRFR1 wurde in distalen Tubuli, collecting ducts, Bowman'scher Kapsel und Primärzillien beobachtet. Spezifische Signale für CRFR2 wurden in Gefäßen, proximalen Tubuli und in Primärzillien gefunden. Diese Ergebnisse bestätigen unsere Hypothese bezüglich der möglichen Wirkung von Ucn/CRFRs-System in der Pathophysiologie der Nierentumoren. Die Immunfluoreszenzdoppelfärbung (co-staining) mit "acetylated tubulin", einem bekannten Marker für Primärzilien, und CRFR1 bzw. CRFR2 bestätigte die Kolo-kalisation des CRFR1 in den Zellen, denen eine chemo- und mechanosensorische Funktion zugeschrieben wird. Die Bildung dieser Organellen in Nierenepithelzellen wird wiederum durch das sogenannte „von-Hippel Lindau Tumorsuppressorprotein“ reguliert.

Zusätzlich untersuchten wir die Rolle und Funktion des Ucn/CRFRs-Systems in Geweben des Clear cell carcinoma der Niere. Im Vergleich zum peritumoralen Gewebe wurde eine signifikante Downregulation von Ucn und CRFR1 im Tumorgewebe beobachtet. Interessanterweise konnten Ucn-Signale im Kern der Tumorzellen, aber nicht in deren Zytoplasma der epithelialen Zellen registriert werden. Dies ist möglicherweise bedingt durch ein „zytoplasmisch/nukleäres shuttling von Ucn. Ein derartiges Shuttling wurde bereits für verschiedene tumorassoziierte Zellproteine beschrieben. Die o. g. schwach-positiven Signale für CRFR2 im peritumoralen Gewebe konnten nicht mehr in Tumorgeweben gefunden werden. Zusammen unterstützen unsere bisherigen Ergebnisse einen möglichen antiproliferativen und antiangiogenetischen Effekt von CRFR1 und CRFR2.

Ob die pharmakologische modulierte Aktivität von CRFRs in frühen Stadien des Nierenzellkarzinoms bewirken können, eine Tumorprogression zu verhindern, oder ob die Ucn-Wanderung in den Zellkern seine transkriptionale Regulation im Tumorgewebe verrät, sind zusätzliche interessante Fragestellungen die einer näheren Charakterisierung bedürfen. Weitere in vivo and in vitro Experimente sind daher notwendig, um die Rolle und Funktion des Ucn/CRFR-Systems in der Pathogenese der Nierentumoren zu klären.

■ Projektleiter: Dr.med. Hossein Tezval; Arbeitsgruppe: Stefanie Jurk, Dipl. Bio. Farahnaz Atschekzei

Literatur: Vaughan et al. 1995 Nature 16 (378) 287-92; Chen et al. 1993 PNAS 90, 8967-8971; Kishimoto et al. 1995 PNAS 92, 1108-1112; Bale et al. 2002 PNAS 11 7734-7739; Pilecka et al. 2007 Eur J Cell Biol 86 533-547; Graziani et al. 2006 Oncology Reports 15, 375-379; Wang et al. 2007 Biochem Biophys Res Commun 362, 785-788

Weitere Forschungsprojekte

Arbeitsbereich Erektile Dysfunktion

Endopeptidasen und ihre Funktion in der Kontrolle des Corpus cavernosum penis und der glatten Muskulatur der Vaginalwand

■ Projektleiter: Stefan Ückert; Förderung: SOLVAY Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Hannover

Untersuchungen zur Kontrolle der Kontraktilität der glatten Muskulatur der humanen Vesicula seminalis - die Bedeutung zyklischer Nukleotide und Phosphodiesterasen

■ Projektleiter: Stefan Ückert; Förderung: Bayer-Schering Pharma AG, Leverkusen

Molekularbiologie der Phosphodiesterase (PDE)-Isoenzyme der humanen Vesicula seminalis

■ Projektleiter: Stefan Ückert; Förderung: Bayer-Schering Pharma AG, Leverkusen

Effekte selektiver Phosphodiesterase (PDE)-Inhibitoren auf die isolierte glatte Muskulatur des humanen Detrusors

■ Projektleiter: Stefan Ückert; Förderung: Bayer-Schering Pharma AG, Leverkusen

Untersuchungen zur Bedeutung von Arginase-Enzymen in Organen und Geweben des männlichen Urogenitaltrakts (Samenblase, Prostata)

■ Projektleiter: Stefan Ückert, George Kedia

Distribution von Rho-Kinase (ROK)-assoziierten Proteinen und cAMP-/cGMP-bindenden Protein-Kinasen in der vaskulären und nicht-vaskulären glatten Muskulatur der Vaginalwand

■ Projektleiter: Stefan Ückert

Funktionelle Effekte von selektiven PDE-Inhibitoren auf die glatte Muskulatur der Prostata

■ Projektleiter: Stefan Ückert und Christian Stief; Förderung: Ludwig-Maximilians Universität München

Arbeitsbereich klinische Onkologie

Präzision der diagnostischen TURP zum Nachweis des Prostataadenokarzinom als Second-Line Diagnostikum

■ Projektleiter: Thomas RW Herrmann, Thorsten Bach, Hamburg

Funktionelle und onkologische Ergebnisse nach Brachytherapie. eine prospektive Studie an 450 Patienten

■ Projektleiter: Jörn Hagemann

Arbeitsbereich onkologische Grundlagenforschung

Epigenetische Veränderungen an Prostataresektatspaneluaten bei benigner Prostatahyperplasie und Prostataadenokarzinom

■ Projektleiter: Thomas Herrmann, Förderung: August Kuerten Stiftung für Urologie

Die Rolle der corticotropen Rezeptoren CRFR1 und CRFR2 in der Pathogenese der humanen Niere

■ Projektleiter: Hossein Tezval

Die Bedeutung der Promoterhypermethylierung des RASSF1A Tumorsuppressorgens als Risikofaktor für die Entstehung von Nierenzellkarzinomen

■ Projektleiter: Jürgen Serth; Förderung: Industrie

Molekulares Monitoring lokal begrenzter Prostatakarzinome unter Seed – Implantationstherapie mit Hilfe des quantitativen Nachweises epigenetischer Veränderungen

■ Projektleiter: Jürgen Serth, Förderung: Industrie

Identifizierung genetischer und epigenetischer Marker für strahlentherapie resistente Prostatakarzinome

■ Projektleiter: Jörn Hagemann, Jürgen Serth, Thilo Dörk (Geburtshilfe) und Andreas Meyer (Strahlentherapie)

Rolle des Androgenrezeptors beim kanonischen WNT/ β -Catenin Signalweg im Prostatacarcinom

■ Projektleiter: Martin Burchardt; Förderung: Dr. Robert Pflieger Stiftung

Funktion des p53 im WNT/ -Catenin-Signalweg in Prostatakarzinomen

■ Projektleiter: Martin Burchardt; Förderung: Dr. Robert Pflieger Stiftung

Arbeitsbereich Sexuelle Funktionsstörungen bei Frauen

Immunhistochemische Detektion von NADPH-Diaphorase und Isoformen der Stickoxidsynthase (NOS) in der zellulären und subzellulären Anatomie der humanen Clitoris, Labia minora und Vaginalwand

■ Projektleiter: Stefan Ückert; Förderung: HILF

Arbeitsbereich Alloplastik

Klinische Anwendung von alloplastischen Blasensphinkteren und Penisimplantaten

■ Projektleiter: Udo Jonas

Entwicklung neuer alloplastischer Systeme zur Behandlung der Stressharninkontinenz und erektilen Dysfunktion

■ Projektleiter: Udo Jonas

Arbeitsbereich Mikrochirurgie

Minimalinvasive Operationsmethoden bei malignen und nichtmalignen Erkrankungen

■ Projektleiter: Martin Burchardt

Minimalinvasive Verfahren der BPH-Therapie und Tumoren des oberen Harntraktes, Laserapplikationen

■ Projektleiter: Thomas Herrmann

Minimalinvasive Therapie der Harnröhrenstriktur

■ Projektleiter: Martin Burchardt

Arbeitsbereich Urologische Forensik

Forensik in der Urologie

■ Projektleiter: Knut Albrecht

Originalpublikationen

Bach T, Herrmann TR, Cellarius C, Gross AJ. Bladder neck incision using a 70 W 2 micron continuous wave laser (RevoLix). *World J Urol.* 2007 Jun;25(3):263-7.

Bach T, Herrmann TR, Ganzer R, Burchardt M, Gross AJ. RevoLix™ vaporessection of the prostate: Initial results after 54 patients with an one-year follow-up; *World J Urol.* 2007 Jun;25(3):257-62.

Burchardt M, Huland H. Treatment of localized prostate cancer. *World journal of urology* 2007;25(1):1-2.

Citak M, Knobloch K, Albrecht K, Krettek C, Hufner T. Anatomy of the sural nerve in a computer-assisted model: implications for surgical minimal-invasive Achilles tendon repair. *British*

journal of sports medicine 2007;41(7):456-8; discussion 8.

Eilers T, Machtens S, Tezval H, Blaue C, Lichtinghagen R, Hagemann J, Jonas U, Serth J. [In Process Citation]. *Urologe A* 2007;46(9):1077.

Eilers T, Machtens S, Tezval H, Blaue C, Lichtinghagen R, Hagemann J, Jonas U, Serth J. Prospective diagnostic efficiency of biopsy washing DNA GSTP1 island hypermethylation for detection of adenocarcinoma of the prostate. *The Prostate* 2007;67(7):757-63.

Gratzke C, Ückert S, Kedia G, Reich O, Schlenker B, Seitz M, Becker AJ, Stief CG: In vitro effects of PDE5 inhibitors sildenafil, var-

denafil and tadalafil on isolated human ureteral smooth muscle: a basic research approach. *Urol Res* 2007; 35: 49 – 54.

Gratzke C, **Ückert S**, Reich O, Schlenker B, Tilki D, Seitz M, Stief CG: [PDE5 inhibitors: A new option in the treatment of ureteral colic?] *Der Urologe* 2007; 46: 1219 - 33

Groenendijk PM, Lycklama a Nyeholt AA, Heesakkers JP, van Kerrebroeck PE, Hassouna MM, Gajewski JB, Cappellano F, Siegel SW, Fall M, Dijkema HE, **Jonas U**, van den Hombergh U. Urodynamic evaluation of sacral neuromodulation for urge urinary incontinence. *BJU international* 2008;101(3):325-9.

Herrmann TR, Bach T, **Imkamp F**, **Tezval H**, **Klot C**, **Jonas U**, Gross AJ, **Burchardt M**. FlexGuard: a new laser insertion sheath: functional aspects in ureterorenoscopy (URS). *World journal of urology* 2007;25(3):269-73.

Herrmann TR, Rabenalt R, Stolzenburg JU, Liatsikos EN, **Imkamp F**, **Tezval H**, Gross AJ, **Jonas U**, **Burchardt M**. Oncological and functional results of open, robot-assisted and laparoscopic radical prostatectomy: does surgical approach and surgical experience matter? *World journal of urology* 2007;25(2):149-60.

Hofner K, Burkart M, Jacob G, **Jonas U**. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World journal of urology* 2007;25(6):627-33.

Karagulle O, Smorag U, Candir F, Gundermann G, **Jonas U**, Becker AJ, Gehrke A, Gutenbrunner C. Clinical study on the effect of mineral waters containing bicarbonate on the risk of

urinary stone formation in patients with multiple episodes of CaOx-urolithiasis. *World journal of urology* 2007.

Machtens S, **Serth J**, Meyer A, Kleinhorst C, Ommer KJ, Herbst U, Kieruij M, Boerner AR. Positron emission tomography (PET) in the uro-oncological evaluation of the small pelvis. *World journal of urology* 2007;25(4):341-9.

Merseburger AS, **Serth J**, von der Heyde E, Kobierski A, Wegener U, Mengel M, Jonas U, Kuczyk M. Heterogeneous p27(Kip1) expression within primary renal cell cancers, their invasive margins and peritumoral renal parenchyma correlation with pathological and prognostic features. *Urologia internationalis* 2007;79(2):164-9.

Oelke M, Hofner K, **Jonas U**, de la Rosette JJ, Ubbink DT, Wijkstra H. Diagnostic accuracy of noninvasive tests to evaluate bladder outlet obstruction in men: detrusor wall thickness, uroflowmetry, postvoid residual urine, and prostate volume. *Eur Urol* 2007;52(3):827-34.

Peters I, **Rehmet K**, Wilke N, Kuczyk MA, Hennenlotter J, **Eilers T**, Machtens S, **Jonas U**, **Serth J**. RASSF1A promoter methylation and expression analysis in normal and neoplastic kidney indicates a role in early tumorigenesis. *Molecular cancer* 2007;6(49).

Peters I, Vaske B, **Albrecht K**, Kuczyk MA, **Jonas U**, **Serth J**. Adiposity and Age are Statistically Related to Enhanced RASSF1A Tumor Suppressor Gene Promoter Methylation in Normal Autopsy Kidney Tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(12):2526-32.

Prowald A, Cronauer MV, **von Klot C**, **Eilers T**, Rinnab L, **Herrmann T**, Spindler KD, Montenarh M, **Jonas U**, **Burchardt M**. Mo-

dulation of beta-catenin-mediated TCF-signalling in prostate cancer cell lines by wild-type and mutant p53. *The Prostate* 2007;67(16):1751-60.

Schmitto JD, Mirzaie M, Fatehpur S, **Tezval H**, Liakopoulos OJ, Popov AF, Sellin C, Schwartz H, Dörge H, Schöndube FA. Anomaly of the vena cava inferior with paracaval venous aneurysm and renal collateralisation *VASA* 2007; 36:130-3.

Serth J. [In Process Citation]. *Urologe A* 2007;46(9):1168-9.

Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M, Truss MC, **Burchardt M**, **Herrmann TR**, Schwalenberg T, Kallidonis P, Liatsikos EN. Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: the University of Leipzig experience of 1,300 cases. *World journal of urology* 2007;25(1):45-51.

Tezval H, **Matuschek I**, **Jonas U**. Pyelovenous backflow or veno-caliceal valve fistula? *Scandinavian journal of urology and nephrology* 2007;41(4):346-8.

Tezval H, **Tezval M**, **von Klot C**, **Herrmann TR**, Dresing K, Jonas U, Burchardt M. Urinary tract injuries in patients with multiple trauma. *World journal of urology* 2007;25(2):177-84.

Uckert S, Bazrafshan S, Scheller F, Mayer ME, **Jonas U**, **Stief CG**. Functional responses of isolated human seminal vesicle tissue to selective phosphodiesterase inhibitors. *Urology* 2007;70(1):185-9.

Uckert S, Ellinghaus P, **Albrecht K**, **Jonas U**, Oelke M. Expression of messenger ribonucleic acid encoding for phosphodiesterase isoenzymes in human female genital tissues. *The journal of sexual medicine* 2007;4(6):1604-9.

Uckert S, **Kedia G**, Klocker H, Sormes M, Bartsch G, **Jonas U**. [In Process Citation]. *Urologe A* 2007;46(9):1187-8.

Uckert S, **Kedia G**, Klocker H, Sormes M, Bartsch G, **Jonas U**: Mechanismen der Kontrolle des Tonus der glatten Muskulatur der Prostata und ihre potentielle Bedeutung für die Pharmakotherapie des Benignen Prostata-Syndroms. *Der Urologe* 2007; 46: 1187 – 8.

Uckert S, Oelke M, **Albrecht K**, Stief C, **Jonas U**, Hedlund P. Immunohistochemical description of cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human labia minora. *The journal of sexual medicine* 2007;4(3):602-8.

van Kerrebroeck PE, van Voskuilen AC, Heesakkers JP, Lycklama a Nijholt AA, Siegel S, **Jonas U**, Fowler CJ, Fall M, Gajewski JB, Hassouna MM, Cappellano F, Elhilali MM, Milam DF, Das AK, Dijkema HE, van den Hombergh U. Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study. *The Journal of urology* 2007;178(5):2029-34.

Waldkirch E, **Uckert S**, Schultheiss D, Geismar U, Bruns C, Scheller F, **Jonas U**, Becker AJ, Stief CG, Hedlund P. Non-genomic effects of androgens on isolated human vascular and non-vascular penile erectile tissue. *BJU international* 2008;101(1):71-5; discussion 5.

Waldkirch ES, **Uckert S**, Langnase K, Richter K, **Jonas U**, Wolf G, Andersson KE, Stief CG, Hedlund P. Immunohistochemical Distribution of Cyclic GMP-Dependent Protein Kinase-1 in Human Prostate Tissue. *Eur Urol* 2007.

Weilbach C, **Kedia G**, **Albrecht K**, Heine J, Piepenbrock S, **Jonas U**, Breitmeier D. [Evalu-

ation of blood and breath alcohol measurement in patients with hepatocellular carcinoma during procedures in intubated patients with percutaneous ethanol instillation]. Georgian medical news 2007;144):49-52.

Übersichtsarbeiten

Andersson KE, **Ückert S**, Stief CG, Hedlund P: Phosphodiesterases (PDEs) and PDE inhibitors for treatment of LUTS. Neurourol Urodyn 2007; 26: 928 – 33.

Gabuev A, von Klot C, Jonas U. Anticholinergika bei überaktiver Blase und benignem Prostatasyndrom. Journal für Urologie und Urogynäkologie. 2007 Feb., 14 (2): 9-12.

Gross AJ, **Herrmann TR**. History of lasers. World J Urol. 2007 Jun;25(3):215-6

Gross AJ, **Herrmann TR**. Management of stones in calyceal diverticulum. Curr Opin Urol. 2007 Mar;17(2):136-40.

Herrmann TR, Gross AJ. Lasers in urology. World J Urol. 2007 Jun;25(3):217-20. Epub 2007 Jun 13.

Mayer ME, Bauer R, Schorsch I, Sonnenberg JE, Stief CG, **Ückert S**: Female sexual dysfunction: what's new? Curr Opin Obstet Gynecol 2007; 19: 536 – 40.

Reuter CW, Morgan MA, Grunwald V, **Herrmann TR, Burchardt M**, Ganser A. Targeting vascular endothelial growth factor (VEGF)-receptor-signaling in renal cell carcinoma. World J Urol. 2007 Mar;25(1):59-72.

Teichmann HO, **Herrmann TR**, Bach T. Technical aspects of lasers in urology. World J Urol. 2007 Jun;25(3):221-5. Epub 2007 May 30.

Tezval H, Tezval M, von Klot C, Herrmann TR, Dresing K, Jonas U, Burchardt M. Urinary tract injuries in patients with multiple trauma. World J Urol. 2007 Apr;25(2):177-84. Epub 2007 Mar 10.

Uckert S, Mayer ME, Stief CG, **Jonas U**. The future of the oral pharmacotherapy of male erectile dysfunction: things to come. Expert opinion on emerging drugs 2007;12(2):219-28.

Buchbeiträge

Albrecht K, Schultheiss D, **Jonas U** (2007) Implantate in der Urologie In: AK Geschichte der Urologie der DGU (Hrsg.): Urologie in Deutschland – Bilanz und Perspektiven Springer, S 213-218.

Albrecht K, Breitmeier D, **Jonas U** (2007) Schnittstellen zwischen Urologie und Rechtsmedizin In: AK Geschichte der Urologie der DGU (Hrsg.): Urologie in Deutschland – Bilanz und Perspektiven Springer, S 297-302.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 32 Abstracts publiziert.

Promotionen

Siamak Bazrafzhan (Dr. med.): Funktionelle Effekte selektiver Phosphodiesterase (PDE)-Inhibitoren auf die glatte Muskulatur der humanen Vesicula seminalis.

Johan Lorenzen (Dr. med.): In vitro-Untersuchungen zur funktionellen Relevanz von Arginase-Enzymen in der Kontrolle der glatten Muskulatur des humanen Corpus cavernosum penis.

Michael Seidler (Dr. med.): In vitro-Effekte einer neuen Klasse von Stickoxid (NO)-Donatoren

auf die glatte Muskulatur des humanen Corpus cavernosum penis.

Diplome

Faranaz Atschekzei (Dipl. Biol.): Untersuchungen zur Rolle der prä-malignen Hypermethylierung des RASSF1A Tumorsuppressorgens in der Tumorentstehung.

Wissenschaftspreise an Mitarbeiter

Stefan Ückert (Dr. rer. biol. hum.): Abstract Award der Sexual Medicine Society of North America (SMSNA) Inc. ‚Mechanism of action of human growth hormone on isolated human penile erectile tissue‘; Transurethral Resection for Prostates with 2.0micron Laser. Bach T, Herrmann TR, Cellarius, Gross AJ; 18th Video Urology World Congress in Conjunction with Urology Fair 2007, März 1-3, 2007 Singapore; Gewinn des 1. Preises der Präsentation.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Udo Jonas (Prof. Dr.): Fachgutachtertätigkeiten; Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU).

European Association of Urology (EAU).

Thomas RW. Herrmann (Dr.): Reviewer im World Journal of Urology, Urology, und Journal of Endourology.

Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie

■ **Direktor: Prof. Dr. Jürgen Klempnauer**

Tel.: 0511 / 532-6534 • E-Mail: klempnauer.juergen@mh-hannover.de • www2.mh-hannover.de:4457/ach.html

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 (Forscherguppe Xenotransplantation [FOR 535]) 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

Fokussierte chirurgische Therapie beim sekundären Hyperparathyreoidismus nach Nierentransplantation

Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT) kann bei 15 – 30 Prozent der Patienten nach erfolgreicher Nierentransplantation persistieren. Durch das deutlich zu hoch produzierte und autonom sezernierte Parathormon (PTH) wird ein permanenter kataboler Knochenstoffwechsel hervorgerufen. Dieser führt u.a. zu generalisierter Osteopathie, vaskulären Verkalkungen sowie Kalzinose des Nierentransplantates mit Funktionsverlust. Neben der symptomatischen medikamentösen Therapie muss häufig eine subtotale Parathyreoidektomie als definitive Therapie vorgenommen werden. Diese Operation trägt intraoperative Risiken wie Blutung oder Schädigung der Nn. laryngei recurrentes. Bei zu radikaler Entfernung hyperplastischen Nebenschilddrüsen (NSD) kann sich die Nierentransplantatfunktion verschlechtern oder ein permanenter Hypoparathyreoidismus entstehen.

Pathognomisch liegt beim sHPT eine Hyperplasie der NSD vor, wobei Hyperplasie-Stadien in diffus, nodulär oder Nodus unterschieden werden. Bislang sind für die unterschiedlichen Hyperplasie-Stadien, welche nicht sicher anhand der Größe der NSD vorab klassifiziert werden können, keine objektiven Daten zur PTH-Produktion bzw. Reversibilität der Hyperplasie bekannt.

Idealerweise sollten durch eine Parathyreoidektomie die NSD entfernt werden, welche maßgeblich

PTH produzieren und irreversible Veränderungen der NSD-Hauptzellen aufweisen. Bislang erfolgt die Entscheidung zur Entfernung der einzelnen NSD intraoperativ anhand der NSD-Größe ohne Berücksichtigung der jeweiligen PTH-Produktion bzw. möglicher Reversibilität der zellulären Veränderungen. Dies führt häufig zu einer Übertherapie oder teilweise zu einer inkompletten Therapie im Sinne des Belassens von irreversibel geschädigten, autonomen NSD-Anteilen.

Bislang gibt es weltweit keine validen Daten bzw. Kriterien zur Identifizierung der NSD-Hyperplasie bzgl. autonomer PTH-Produktion. Auch zur Beurteilung einer möglichen Reversibilität der PTH-Überproduktion bei intaktem PTH-Regelkreis post transplantationem existieren keine validen Daten.

In diesem Projekt sollen Kriterien zur Klassifizierung einzelner pathologisch veränderter NSD bzgl. PTH-Produktion sowie Ir-/Reversibilität der NSD-Hauptzellen-Schädigung erarbeitet werden. Hierdurch soll eine PTH-orientierte Parathyreoidektomie mit Erfassen der irreversibel geschädigten NSD-Anteile zur effektiven Sanierung der Knochenstoffwechselstörung mit geringen intra- und postoperativen Risiken möglich werden.

Im ersten Schritt werden bei Patienten mit operationspflichtigem sHPT präoperative Diagnostika

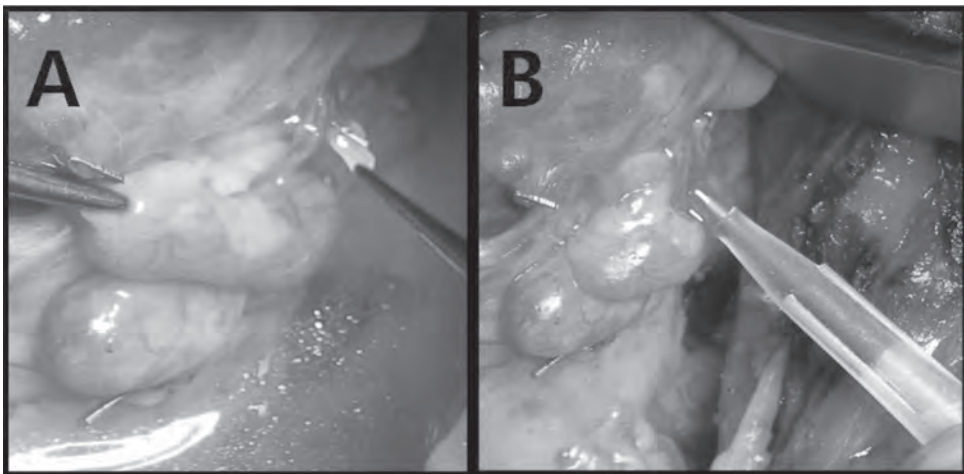


Abb.1: Intraoperative Blutentnahme aus isolierter und ausschließlich NSD drainierender Vene.

A) pathologisch vergrößerte NSD mit isoliertem Gefäßstiel. B) selektive, ausschließlich venöse Blutentnahme aus isoliertem Gefäßstiel.

mit dem intraoperativen NSD-Befund korreliert. Jeder Patient erhält hierzu eine zervikale Sonographie inkl. Dopplersonographie der NSD, eine ^{99m}Tc -Sesta-MIBI-SPECT und eine ^{11}C -Methionin-PET. Im Rahmen der Parathyreoidektomie werden die Gefäßstiele aller auffindbaren NSD dargestellt, um Blut aus den ausschließlich die jeweilige NSD drainierenden Venen zu gewinnen (Abb). Des Weiteren werden Lokalisation, Gewicht, Größe und Schnittflächenmorphologie der NSD dokumentiert. Von jeder NSD wird repräsentatives Gewebe kryokonserviert und histopathologisch gemäß o.g. Hyperplasie-Stadien beurteilt.

Die Korrelation der unabhängig voneinander erhobenen, präoperativen Untersuchungsergebnisse

mit den Daten zu Lokalisation, Morphologie, PTH-Produktion und histopathologischem Bild der NSD ermöglicht für jede Voruntersuchungen einen prädiktiven Wert bzgl. NSD-Lokalisation, PTH-Produktion und Hyperplasie-Stadium. Insgesamt wird eine Analyse von 120 NSD (30 Patienten) angestrebt. Bislang wurden 13 Patienten eingeschlossen und Daten zu 51 NSD erhoben.

In den spezifisch für jede einzelne NSD gewonnen Blutproben werden Konzentrationen für intaktes Parathormon und mögliche C- bzw. N-terminal verkürzte PTH-Fragmente per RIA bestimmt. Des Weiteren wird in Kooperation mit der Abteilung für Toxikologie der MHH ein differentielles Profiling der Blutproben zur Beurteilung etwaiger Histologiestadium-typischen PTH-Fragment-Zusammensetzungen erfolgen.

Die Reversibilität bzw. Irreversibilität der PTH-Überproduktion der einzelnen Hyperplasiestadien werden durch Xenotransplantation von kryokonserviertem humanem NSD-Gewebe in nu/nu-BALB/cA-Mäuse überprüft. Vor Einbringen des hyperplastischen NSD-Gewebes in den physiologischen murinen Regelkreis wird mRNA extrahiert und per MicroArray-Expression-Profiling Ausgangswerte für die Longitudinalstudie bestimmt. Über den Beobachtungszeitraum von 6 Monaten wird das biologisch-funktionelle Verhalten der NSD-Transplantate anhand von Calcium, Phosphat, Vitamin D und PTH-Spiegeln im Serum der Mäuse sowie Größe und Perfusion der NSD-Transplantate per Sonographie bestimmt. Am Endpunkt erfolgen Vitalitätstestungen, histopathologische Aufarbeitung und ein erneutes MicroArray-mRNA-Expression-Profiling.

Da die NSD-Gewebe o.g. prä- bzw. intraoperativ erhobenen Diagnostikdaten zugeordnet sind, werden Korrelationen zwischen Ergebnissen der präoperativen Diagnostik, der Blutanalysen und der in vivo Longitudinalanalyse angestrebt. Zusätzlich werden ausgewählte Blutproben einem Screening von möglichen Biomarkern für die Klassifizierung von reversibel oder irreversibel geschädigten NSD erfolgen.

Durch dieses klinisch-experimentell angelegte Projekt werden die relevanten Diagnostika zur prä- bzw. intraoperativen Identifizierung von PTH-Überproduzenten mit irreversiblen Hyperplasiestadium erarbeitet, um eine fokussierte chirurgische und risikoarme Therapie des persistierenden sHPT anbieten zu können.

■ Projektleiter: GFW Scheumann, MD Jäger, S Kaaden; Förderung im Rahmen des IFB

Weitere Forschungsprojekte

Untersuchung von Mechanismen der chronischen Allograftnephropathie (CAN) im Rattenmodell: Die Rolle von MHC Antikörpern

■ Projektleiter: M. Koch, Förderung HILF I

Rolle regulatorischer T-Zellen bei der Entwicklung von donorspezifischen Adaptationsmechanismen nach klinischer Organtransplantation

■ Projektleiter: R. Schwinzer, J. Klempnauer; Mitarbeiter: M. Miest, F. Vondran. Förderung: DFG-Sonderforschungsbereich 738, Teilprojekt B1.

Targeting of costimulatory pathways for the control of human anti-pig cellular immune responses

■ Projektleiter: R. Schwinzer; Mitarbeiter: J. Bortfeld, A. Plege. Förderung: DFG-Transregio Forschergruppe „Xenotransplantation“, FOR 535, Projekt VI.

Evaluation of the biologic activity of transgenes in genetically engineered porcine cells and tissues

■ Projektleiter: R. Schwinzer; Mitarbeiter: W. Baars, R. Zimmermann. Förderung: EU, Integrated Project „Xenome“ (LSHB-CT-2006-037377).

Bedeutung der 77C®G Mutation im CD45 Gen des Menschen als Risikofaktor für Autoimmunerkrankungen

■ Projektleiter: R. Schwinzer; Mitarbeiter: K. Borns, C. Kellner, E. Schock; Förderung: DFG-Normalverfahren, Schw437/2.

Investigation of host immune responses after transplantation of embryonic stem cells in a mouse model of acute myocardial ischemia

■ Projektleiter: U. Martin (HTTG, Leibniz-Forschungslaboratorien), R. Schwinzer; Mitarbeiter: W. Baars; Förderung: DFG-Normalverfahren

Kongene Rattenstämme für den NK Komplex als Modell zur funktionellen Charakterisierung genetischer Polymorphismen von NK Rezeptoren

■ Projektleiter: Wonigeit, K. und Raber, K.; Förderung: DFG, Graduiertenkolleg „Charakterisierung pathophysiologischer Versuchstiermodelle – funktionelle und genetische Analysen“

Verhinderung der Transplantatpankreatitis und Verbesserung der Allograftfunktion durch Induktion der Hämoxigenase-1

■ Projektleiter: Becker T, Meyer zu Vilsendorf A ;Förderung Zuckerkrankes Kind und Firma Novartis

rhTSH(Thyrogen)-Studie I (2006-2007): „Primärbehandlung differenzierter Schilddrüsenkarzinome – Pharmaökonomie des verkürzten Behandlungsprotokolls der MHH – eine Patientenbeobachtung im < 500 Tage follow-up“

■ Projektleiter Prof. Dr. GFW Scheumann. Stellv. Projektleiter Dr. med. Nikos Emmanouilidis

An open, randomised multicentre clinical study to compare the safety and efficacy of Tacrolimus and minimal steroids in combination with either a monoclonal anti-IL2R antibody (Daclizumab) or Mycophenolate Mofetile in Liver Allograft Transplantation

■ Projektleiter: T. Becker, M. Neipp, B. Ringe, Förderung: Astellas

Analysis of xenogenic activation of the human coagulation system in xeno-perfused porcine kidneys and lungs

■ Projektleiter: Winkler M, Friedrich L, Thiede A. Förderung: DFG, Transregio Forschergruppe Xenotransplantation FOR 535, Teilprojekt IV

Untersuchungen zur Inhibition des Ischaemie/Reperfusionsschadens durch FTY 720 nach syngener Nierentransplantation im Kleintiermodell

■ Projektleiter: Kaudel Ph., Winkler M; Förderung: Fa. Novartis

Moxifloxacin zur Behandlung intraabdomineller Abszesse

■ Projektleiter: Winkler M, Scheumann,G, Knitsch W, Kespohl H; Förderung: Fa. Bayer

Daptomycin zur Prophylaxe postoperativer Wundinfekte und Septikämien nach Portkatheter-Implantation

■ Projektleiter: Winkler M, Kaudel P; Förderung: Fa. Novartis

Untersuchungen zur Expression von Cytokin-, Adhäsion- und Apoptose kodierenden Genen nach isogener und allogener Herztransplantation in der Ratte

■ Projektleiter: Bektas H , Kundu S., Borlak J (Lehrstuhl für Pharmako- und Toxikogenomik der Medizinischen Hochschule Hannover; Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin – Fraunhofer Institut)); Förderung : HILF I

Chirurgische Therapie der CCC: Eine Retrospektive Auswertung der klinischen Daten von Patienten, die in den letzten 15 Jahren in der MHH mit der Diagnose eines Cholangiocellulären Karzioms (CCC) operiert worden sind

■ Projektleiter: Bektas H, Yeyrek C., Klempnauer J; Förderung durch Fresenius AG

Chirurgische Therapie des Pankreaskorpus/Schwanz-Karzinome. Eine Retrospektive Auswertung der klinischen Daten von Patienten, die in den letzten 15 Jahren in der MHH mit der Diagnose eines Pankreaskorpus/Schwanz-Karzinoms operiert worden sind

■ Projektleiter: Bektas H, Yordanova D., Klempnauer J; Förderung durch Fresenius AG

Chirurgische Therapie der benignen Lebertumore: Eine Retrospektive Auswertung der klinischen Daten von Patienten, die in den letzten 15 Jahren in der MHH mit der Diagnose eines benignen Lebertumors operiert worden sind

■ Projektleiter: Bektas H, Uzunyayla S., Klempnauer J; Förderung durch Fresenius AG

Chirurgische Therapie und Reklassifikation der Gastrointestinalen Stromatumore (GIST). Eine Retrospektive Auswertung der klinischen Daten von Patienten, die in den letzten 15 Jahren in der MHH mit der Diagnose eines GIST operiert worden sind

■ Projektleiter: Bektas H, Schäfer J., von Wasielewski R., Klempnauer J; Förderung durch NOVARTIS-Oncology

Kongene Rattenstämme für den NK Komplex als Modell zur funktionellen Charakterisierung genetischer Polymorphismen von NK Rezeptoren

■ Projektleiter: Wonigeit, K. und Raber, K; Förderung: DFG, Graduiertenkolleg „Charakterisierung pathophysiologischer Versuchstiermodelle – funktionelle und genetische Analysen“

Pseudochimerism by MHC class II allo-antigens as tolerizing strategy in organ transplantation: non TC ablative BMT conditioning and its ability to ensure tolerance

■ Projektleiter: Jäger M; Förderung Novartis

Genetische Modifikation von Organen als therapeutischer Ansatz bei Xenotransplantation

■ Projektleiter: M. Probst-Kepper (VolkswagenStiftung, Az I/73 234)

Struktur-Untersuchung von HLA-B*3501 mit dem 14mer T-Zell Epitop LPAVV GLSPGEQY

■ Projektleiter: M. Probst-Kepper (DFG, PR 554/2-1)

Struktur-Untersuchung von Nrp1

■ Projektleiter: M. Probst-Kepper, Dr. rer. nat. H.-J. Hecht

Struktur-Untersuchung der Ankerveränderungen des immundominanten LLO-Peptids GYKDGNEYI

■ Projektleiter: M. Probst-Kepper, Dr. rer. nat. S. Weiss

Struktur-Untersuchung von HLA-B*3501 mit dem 14mer T-Zell Epitop LPAVVG LSPGEQY

■ Projektleiter: M. Probst-Kepper (DFG, PR 554/2-1)

Die Rolle der Expression leberspezifischer Transkriptionsfaktoren für die Tumorbilogie, metabolische Kompetenz und Differenzierung hepatischer Metastasen leberfremder Primärtumoren

■ Projektleiter: Dr. F. Lehner, Prof. Dr. J. Klempnauer; Kooperation: Prof. Dr. J. Borlak (Lehrstuhl für Pharmako- und Toxikogenomik der Medizinischen Hochschule Hannover, Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin – Fraunhofer Institut); Förderung Fa. Novartis

Quantitative Erfassung des oxidativen Stresses und des L-Arginin/NO-Stoffwechsels vor und im Verlauf der klinischen Lebertransplantation

■ Projektleiter: T. Becker, A. Meyer zu Vilsendorf, J. Klempnauer; Kooperation: D. Tsikas, J. Frölich (Institut für klinische Pharmakologie); Förderung: HILF I

P-Selektin und GPIIb/IIIa Expression nach Lebertransplantation und Leberresektion

■ Projektleiter: T. Becker, A. Meyer zu Vilsendorf, J. Klempnauer; Kooperation: D. Scheinichen, B. Jüttner, A. Bornscheuer, S. Piepenbrock (Abt. für Anästhesiologie); HILF- Förderung MHH

A facilitated access programm to provide Everolimus for maintenance for patients completing therapy in RAD trials in solid organ transplantation (CRad 158)

■ Projektleiter: T. Becker, M.Neipp; Förderung: Novartis

The use of Daclizumab (Zenapax®) and Mycophenolate Mofetil (CellCept®) in Combination with Corticosteroids and Neoral® (low dose versus withdrawal) to optimize renal function in recipients of renal (Caesar extension)

■ Projektleiter: T. Becker, M.Neipp; Förderung: Hoffmann La Roche

Multicenter, Randomized, Partially- Blinded study of the safety and Efficacy of FTY 720 Combined with Corticosteroids and full or Reduced- Dose Neoral in de Novo Adult Renal Transplant Recipients

■ Projektleiter: T. Becker, M.Neipp; Förderung: Novartis

Offene randomisierte, kontrollierte Mehrfachdosis- Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von BMS- 224818 als Teil eines Vierfach- Medikamentenschemas bei Erstnieren- transplantatempfängern

■ Projektleiter: T. Becker, M.Neipp; Förderung: Bristol Myers Squibb

Evaluating the safety and efficacy of mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids as mainstay immunosuppression in combination with low-dose cyclosporine, Tacrolimus or sirolimus in comparison to current standard immunosuppression (mycophenolate mofetil, cyclosporine and corticosteroids) in renal transplantation (ELITE Symphonie)

■ Projektleiter: T. Becker, M.Neipp; Förderung: Hoffmann La Roche

Influence of a steroid- free immunosuppressive regimen with Daclizumab, Tacrolimus and MMF on the recurrence of Hepatitis B or C Virus (HBV / HCV) infection after orthotopic liver or split liver transplantation

■ Projektleiter: T. Becker, M.Neipp; Förderung: Hoffmann LaRoche/Fujisawa

A one- year, multicenter, partially blinded, double- dummy, randomized study to evaluate the efficacy and safety of FTY720 combined with reduced- dose or full- dose Neoral® and corticosteroids versus mycophenolate mofetil (MMF, Cellcept® combined with full- dose Neoral® and corticosteroids, in de novo adult renal transplant recipients

■ Projektleiter: T. Becker, M.Neipp; Förderung: Novartis

A one- year, multicenter, partially blinded, double- dummy, randomized study to evaluate the efficacy and safety of FTY720 combined with reduced- dose or full- dose Neoral® and corticosteroids versus mycophenolate mofetil (MMF, CellCept®) combined with full- dose Neoral® and corticosteroids, in de novo adult renal transplant recipients

■ Projektleiter: T. Becker, M.Neipp; Förderung: Novartis

A Prospective, randomized trial to investigate the effectiveness and safety of campath-1H as Induction agent in combination with tacrolimus monotherapy for prevention of graft rejection compared to basiliximab as an induction agent in combination with tacrolimus and steroids in patients receiving a primary cadaveric liver transplant

■ Projektleiter: T. Becker, M.Neipp; Förderung: Fujisawa

Blockade lymphoider und inflammatorischer Chemokine nach allogener Haut- und Herztransplantation der Maus

■ Projektleiter: J. Beckmann, M. Hoffmann, A.V. Dumrath; Zusammenarbeit: F. Kühnel, Abtlg. Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie und H. Radeke, Frankfurt; Förderung: Hilf-Projekt, J. Beckmann, DFG-Projekt Ho-1220/2-1

FTY720 und Costimulationsblockade unterdrücken die Abstoßung allogener Dünndarmtransplantate bei der Maus

■ Projektleiter: M. Hoffmann, J. Tian, J. Beckmann in Zusammenarbeit mit O. Pabst und R. Förster, Institut für Immunologie, J.-I. Rodriguez-Barbosa, Murcia, Spanien, und V. Brinkmann, Novartis, Basel; Förderung: DFG-Projekt Ho-1220/2-1

Verlängerung des Transplantatüberlebens durch Inaktivierung der T Zellrezeptor-vermittelten Integrinaktivierung

■ Projektleiter: M. Hoffmann, T. Jian, D. Römermann; Zusammenarbeit: O. Pabst, D. und R. Förster, Institut für Immunologie der MHH, und G. Koretzky, Philadelphia; Förderung: DFG-Projekt Ho-1220/2-1

Untersuchungen zur Bedeutung und therapeutischen Beeinflussung von homöostatischer Proliferation und Toleranzinduktion mittels FTY720

■ Projektleiter: M. Hoffmann, D. Wemhoff, T. Jian, D. Römermann mit O. Pabst, R. Förster, J.I. Rodriguez-Barbosa, Institut für Immunologie, MHH; Förderung: DFG-Projekt Ho-1220/2-1

Originalpublikationen

- Boozari B, Nashan B, **Hecker H**, Kubicka S, **Klempnauer J**, Strassburg C, Manns M, Gebel MJ: The type of arterial anastomosis influences hepatic hemodynamics and overall survival in liver graft recipients. *Ultraschall Med.* 2007 Dec;28(6):587-92.
- Lerut JP, Orlando G, Adam R, Schiavo M, **Klempnauer J**, Mirza D, Boleslawski E, Burroughs A, Sellés CF, Jaeck D, Pfitzmann R, Salizzoni M, Söderdahl G, Steininger R, Wettergren A, Mazzaferro V, Le Treut YP, Karam V; European Liver Transplant Registry. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epitheloid hemangioendothelioma: report of the European liver transplant registry. *Ann Surg.* 2007 Dec;246(6):949-57; discussion 957.
- Rifai K, Wedemeyer H, Rosenau J, **Klempnauer J**, Strassburg CP, Manns MP, Tillmann HL. Longer survival of liver transplant recipients with hepatitis virus coinfections. *Clin Transplant.* 2007 Mar-Apr;21(2):258-64.
- Suess T, Bokemeyer M, Schomerus G, Donnerstag F, Manns MP, **Klempnauer J**, Kolbe H, Weissenborn K: Video documented follow-up of liver transplantation in Wilson's disease with predominant neurological manifestation. *Mov Disord.* 2007 May 15;22(7):1036-8.
- Rosenau J, Hooman N, Hadem J, Rifai K, Bahr MJ, Philipp G, Tillmann HL, **Klempnauer J**, Strassburg CP, Manns MP. Failure of hepatitis B vaccination with conventional HBsAg vaccine in patients with continuous HBIG prophylaxis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007 Mar;13(3):367-73.
- Rosenau J, Kreutz T, Kujawa M, Bahr MJ, Rifai K, Hooman N, Finger A, Michel G, Nashan B, **Kuse ER**, **Klempnauer J**, Tillmann HL, Manns MP: HBsAg level at time of liver transplantation determines HBsAg decrease and anti-HBs increase and affects HBV DNA decrease during early immunoglobulin administration. *J Hepatol.* 2007 Apr;46(4):635-44. Epub 2007 Jan 25.
- Mengel M, Gwinner W, Schwarz A, Bajeski R, Franz I, Bröcker V, **Becker T**, **Neipp M**, **Klempnauer J**, Haller H, Kreipe H. Infiltrates in protocol biopsies from renal allografts. *Am J Transplant.* 2007 Feb;7(2):356-65.
- T. Becker**, **B. Ringe**, **M. Nyibata**, **A. Meyer zu Vilsendorf**, **H. Schrem**, **R. Lück**, **M. Neipp**, **J. Klempnauer**, **H. Bektas**: Pancreas transplantation with histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) solution and university of wisconsin (UW) solution: is there a difference? *JOP (2007)*, 8:304-11.
- Bektas H**, **Schrem H**, **Winy M**, **Klempnauer J.**: Surgical treatment and outcome of iatrogenic bile duct lesions after cholecystectomy and the impact of different clinical classification systems. *Br J Surg.* 2007 Sep;94(9):1119-27
- Bektas H**, **Winy M**, **Schrem H**, **Klempnauer J**: Spätstenosen der Gallengänge im Rahmen von iatrogenen Gallengangsverletzungen nach Cholecystektomie. *Zentralblatt für Chirurgie*, 2007, 132: 523-528
- Ringe K, Schirg E, Melter M, Flemming P, **Ringe B**, **Becker T**, Galanski M.: Congenital absence of the portal vein (CAPV) : Two cases of Abernethy malformation type 1 and review of the literature. *Radiologe.* 2007 Sep 20.
- Lohmann R, Schäfer O, Graeb C, **Becker T**, Lopez-Hänninen E, Maas S, Langrehr JM.: A

method for reassessment of cost-intensive cases in visceral surgery. Results of project by the German Society for Visceral Surgery. *Chirurg*. 2007 Aug;78(8):748-56.

Hansen W, Westendorf AM, Reinwald S, Bruder D, Deppenmeier S, Groebe L, **Probst-Kepper M**, Gruber AD, Geffers R, Buer J.: Chronic Antigen Stimulation In Vivo Induces a Distinct Population of Antigen-Specific Foxp3 CD25 Regulatory T Cells. *J Immunol*. 2007;179:8059-68.

Volkman X, Fischer U, Bahr MJ, Ott M, **Lehner F**, Macfarlane M, Cohen GM, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bantel H.: Increased hepatotoxicity of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in diseased human liver. *Hepatology*. 2007 Nov;46(5):1498-508.

Lehner F, Kulik U, Klempnauer J, Borlak J.: The hepatocyte nuclear factor 6 (HNF6) and FOXA2 are key regulators in colorectal liver metastases. *FASEB J*. 2007:1445-62.

Becker T, Zu Vilsendorf AM, Terbish T, Klempnauer J, Jörns A. Induction of heme oxygenase-1 improves the survival of pancreas grafts by prevention of pancreatitis after transplantation. *Transplantation*. 2007 Dec 27;84(12):1644-55.

Frink M, **Kaudel CP**, Hildebrand F, Pape HC, **Klempnauer J, Winkler M**, Krettek C, van Griensven M.: FTY720 improves survival after transient ischemia and reperfusion of the hind limbs. *J Trauma*. 2007 Aug;63(2):263-7.

Lehmann U, Wingen LU, Brakensiek K, Wedemeyer H, **Becker T**, Heim A, Metzigg K, Hasemeier B, Kreipe H, Flemming P: Epigenetic defects of hepatocellular carcinoma are already found in non-neoplastic liver cells from patients with

hereditary haemochromatosis. *Hum Mol Genet*. 2007 Jun 1;16(11):1335-42. Epub 2007 Apr 5.

Tian J, Pabst O, Römermann D, Skubich S, Förster R, **Beckmann J**, Chen JH, **Hoffmann MW**.: Inactivation of T-cell receptor-mediated integrin activation prolongs allograft survival in ADAP-deficient mice. *Transplantation*. 2007 Aug 15;84(3):400-6.

Windhagen A, Sönmez D, **Hornig-Do HT, Kalinowsky A, Schwinzer R**. Altered CD45 isoform expression in C77G carriers influences cytokine responsiveness and adhesion properties of T cells. *Clin Exp Immunol* 2007; 150:509-17.

Bode U, Lörchner M, Pabst R, **Wonigeit K**, Overbeck S, Rink L, **Hundrieser J**.

The superantigen-induced polarization of T-cells in rat peripheral lymph nodes is influenced by genetic polymorphisms in the IL-4 and IL-6 gene clusters. *Int Immunol* 2007, 19(1): 81-92

Kaudel CP, Frink M, **Schmidtem U**, Probst C, **Bergmann S**, Krettek C, **Klempnauer J**, van Griensven M, **Winkler M**. FTY720 for treatment of ischemia-reperfusion injury following complete renal ischemia; impact on long-term survival and T-lymphocyte tissue infiltration. *Transplant Proc*. 2007 Mar;39(2):499-502.

Kaudel CP, Frink M, van Griensven M, **Schmidtem U**, Probst C, **Bergmann S**, Krettek C, **Klempnauer J, Winkler M**. FTY720 application following isolated warm liver ischemia improves long-term survival and organ protection in a mouse model.. *Transplant Proc*. 2007 Mar;39(2):493-8.

Jäger MD, Liu JY, **Timrott KF**, Popp FC, Stoeltzing O, Lang SA, Piso P, Geissler EK, Schlitt HJ, Dahlke MH.: Sirolimus promotes tolerance for

donor and recipient antigens after MHC class II disparate bone marrow transplantation in rats. Exp Hematol. 2007 Jan;35(1):164-70.

Buchbeiträge

Lehner F, Klempnauer J, Borlak J. Leberspezifische Transkriptionsfaktoren und deren Bedeutung in kolorektalen Lebermetastasen, Buchreihen Chirurgisches Forum 2007, Volume 36, ISSN 1432-9336.

H. Schrem, M. Kleine, H. Bektas, J. Klempnauer: Was gibt es Neues bei primären Lebertumoren? „Was gibt es Neues in der Chirurgie?“

Abstracts

2007 wurden insgesamt 25 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Prof. Dr. med. Klempnauer: Mitglied des Editorial Boards bei Langenbeck's Archives of Surgery und bei Transplantationmedizin. Reviewer bei folgenden Zeitschriften: American Journal of Transplantation, Annals of Surgery, British Journal of Surgery, Digestive Surgery, European Journal of Gastroenterology and Hepatology, International Journal of Colorectal Diseases, International Journal of Cancer, Langenbeck's Archives of Surgery, Liver Transplantation, Nephrology Dialysis and Transplantation Swedish Journal of Gastroenterology, Transplantationsmedizin.

Klinik für Dermatologie und Venerologie

■ **Direktor: Prof. Dr. Alexander Kapp**

Tel.: 0511 / 246-232 • E-Mail: kapp.alexander@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/239.html

Forschungsprofil

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Klinik für Dermatologie und Venerologie liegt in der Untersuchung von entzündlichen Hautkrankheiten, allergischen Erkrankungen und von Tumorerkrankungen der Haut. Dieses spiegelt sich wieder sowohl in der Bearbeitung von grundlagenorientierten Forschungsprojekten, die zum größeren Teil von der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Normalverfahren, im Sonderforschungsbereich 566 und im 2006 gegründeten DFG Graduiertenkolleg „Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut“ (Sprecher: Prof. Dr. T. Werfel) gefördert werden, als auch in einer Reihe von klinischen Projekten mit unterschiedlicher Förderung. Insbesondere Ekzemerkrankungen (atopische Dermatitis, allergisches Kontaktekzem), aber auch die Urtikaria, Psoriasis, bullöse Autoimmundermatosen sowie zum Vergleich auch respiratorische allergische Erkrankungen werden in diesen Untersuchungen angesprochen. Im Bereich der Dermatookologie steht das maligne Melanom im Mittelpunkt der wissenschaftlichen Untersuchungen. Dem Forschungsschwerpunkt Entzündung/Allergie sind eine C3 Schwerpunktprofessur (seit 2001) und eine Juniorprofessur (seit 2002) zugeordnet.

Forschungsprojekte

Forschungsschwerpunkt: Keratinozyten als Modulatoren der kutanen Entzündungsreaktion.

In den letzten Jahren wurde immer deutlicher, dass humane Keratinozyten aktiv am Entzündungsgeschehen teilnehmen können (Übersicht: Wittmann/Werfel Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006).

In methodisch fokussierten Projekten gelang uns im letzten Jahr die reproduzierbare Kultivierbarkeit von ausreichend hohen Zellzahlen primärer humaner Keratinozyten aus epidermalen Stammzellen der äußeren Haarwurzelscheiden (aus etwa 5 Haaren), die zur Zeit für Untersuchungen von krankheitsabhängigen Keratinozytenfunktionen verwendet werden. Die aus den epidermalen Stammzellen der Haarwurzel gezüchteten Keratinozyten unterscheiden sich in der Monolayer-Kultur nicht von aus Hautbiopsaten stammenden Keratinozyten bezüglich Stimulierbarkeit und Mediatorproduktion. Die Zytokeratinzusammensetzung und damit auch die Differenzierungseigenschaften erscheinen ebenfalls gleich. So sind wir in patientenbezogenen Untersuchungen nicht mehr ausschließlich auf die Entnahme von Hautbiopsien angewiesen. Weiterhin wurde ein humanes (Air Liquid) Hautmodell etabliert, das histologisch einen natürlichen Epidermisaufbau zeigt.

Der Phänotyp und die Funktion von epidermalen humanen Stammzellen wurden in einer Reihe von Versuchen näher charakterisiert. Hier zeigten sich insbesondere deutliche Unterschiede in der IFN

Stimulierbarkeit epidermaler Stammzellen gegenüber anderen Keratinozyten.

In einer Reihe von Experimenten untersuchten wir den Effekt des Typ 2 Zytokins IL-13 auf humane Keratinozyten, das in der akuten Phase der Entzündung in humaner Haut überexprimiert ist. Hier konnten wir unterschiedliche Regulationen der beiden bekannten IL 13R (IL-13R 1, IL-13R 2) nachweisen. In funktionellen Experimenten konnten wir zeigen, dass IL-13 stimulierte Keratinozyten vermehrt CCR4+CD4+ T-Zellen über eine Induktion des Chemokins CCL22 (MDC) anlocken. Dieses kann eine direkte Funktion für die akute Phase der Entzündung bei der atopischen Dermatitis haben. Interessanterweise waren die Effekte auf T-Zellen, die aus dem Blut von Patienten mit atopischer Dermatitis isoliert wurden, deutlich stärker als bei hautgesunden Spendern. IL-13 regulierte weiterhin auch IFN γ induzierte Chemokine wie CCL2 (MCP-1) und CCL5 (RANTES) in Keratinozyten auf, was darauf hinweist, dass IL-13 in Synergie mit IFN auch in der chronischen Phase von allergischen Ekzemen eine Funktion haben kann.

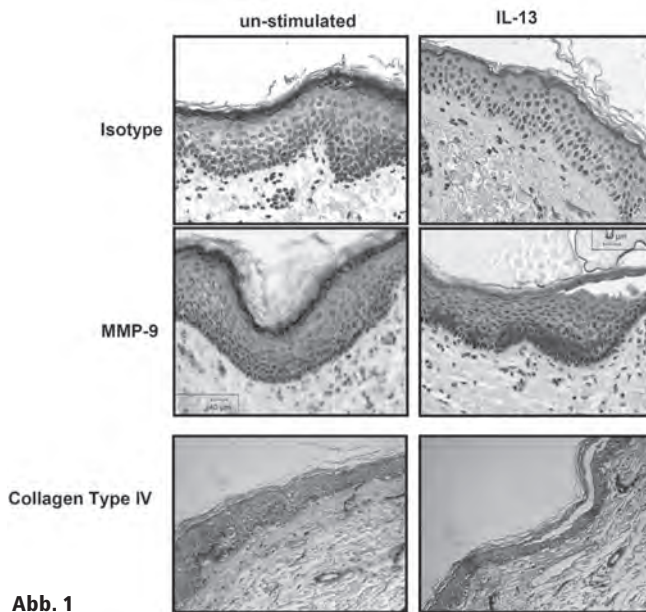


Abb. 1

Ein weiterer „neuer“ Effekt von IL-13 auf humane Keratinozyten besteht in der deutlichen Aufregulation des Enzyms MMP9. Dieses konnten wir sowohl auf transkriptioneller als auch auf Proteinebene zeigen. Insbesondere wurde auch funktionell aktives MMP9 von IL-13 stimulierten Keratinozyten sezerniert. Immunhistologisch ließ sich ex vivo in IL-13 stimulierter Normalhaut die Aufregulation von MMP9 besonders in basalen Keratinozyten zeigen (Abbildung 1). Parallel kam es hier zu einer Verminderung des MMP9-Substrats Kollagen Typ IV in der Basalmembran, was zu einer verstärkten Zell-Durchlässigkeit und somit der epidermalen Entzündung beitragen kann.

Expression und Funktion von Mitgliedern der IL-12 Zytokinfamilie in Keratinozyten.

Es wurde von mehreren Arbeitsgruppen beschrieben, dass humane Keratinozyten IL-12 produzieren.

Allerdings unterscheiden einige der früheren Arbeiten nicht zwischen IL-12 und IL-23. Für die Wirkung von IL-12 auf Keratinozyten sind bisher keine deutlichen Effekte, bis auf eine erhöhte UV-Protektion, beschrieben worden. In unseren Händen zeigt IL-12 alleine in dem „Entzündungs“-Mikroarray des Z-Projektes des SFB566 ebenfalls keine deutliche Regulation von Genen.

IL-27 ist das neueste Mitglied der IL-12 Familie. In Biopsien aus läsionaler ekzematöser humaner Haut konnten wir beide Untereinheiten des IL-27 sowohl im akuten, stark entzündeten Ekzem als auch in chronischen Läsionen auf mRNA Ebene detektieren, wobei die Expression in chronischen Läsionen höher war. IL-27 mediiert seine Effekte über den zu IL-12RB2 homologen Zytokin-Rezeptor WSX-1 und gp130, wobei die Expression von WSX-1 auf primären humanen Keratinozyten erstmalig von uns gezeigt werden konnte. In kultivierten Keratinozyten konnten wir beide IL-27 Untereinheiten mittels RT-PCR nachweisen. Wir sehen in humanen Keratinozyten die EB13 Untereinheit von IL-27 konstant exprimiert, während IL-27p28 transient erscheint. Interferone und TLR-Liganden scheinen IL-27, insbesondere IL-27p28, in isolierten humanen Keratinozyten hochzuregulieren.

IL-27 übt aufgrund unserer bisherigen Ergebnisse deutliche direkte Effekte auf humane Keratinozyten aus. Diese reagieren auf IL-27 mit einer Aktivierung von Stat1 und einer erhöhten Expression bzw. Produktion von IRF-1 und CXCL10. IL-27 kann auf Keratinozyten im Sinne eines Priming Signals wirken und die Zellen auf ein zweites, hinzukommendes Signal sensibilisieren.

IL-12/23p40 wird messbar in Keratinozyten exprimiert; ein Nachweis von bioaktivem IL-23 oder IL-12p70 gelingt jedoch nur in aufkonzentrierten Kulturüberständen. Wir konnten erste Hinweise dafür sammeln, dass sich auf Ebene der Keratinozyten die IL-12 Mitglieder gegenseitig beeinflussen. IL-27 stimulierte primäre Keratinozyten zeigen eine verminderte Produktion von IL-12/IL-23p40. Diese Ergebnisse werden in dem Ende 2007 für weitere vier Jahre geförderten Teilprojekt A6 des SFB566 weiterverfolgt.

■ Projektleiter: Professor Dr. med. Miriam Wittmann, Professor Dr. med. Thomas Werfel; Förderung: DFG, SFB 566, Teilprojekt A6

Weitere Forschungsprojekte

Graduiertenkolleg Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut

■ Projektleiter: Prof. Dr. Thomas Werfel; Förderung: DFG GRK 1441/1

Autoimmunphänome bei der atopischen Dermatitis

■ Projektleiter: Prof. Dr. Thomas Werfel; Förderung: DFG GRK 1441/1

Role of interaction between infiltrating T-cells and keratinocytes for the development and chronification of allergic eczematous skin diseases

■ Projektleiter: Prof. Dr. Miriam Wittmann; Förderung: DFG GRK 1441/1

Studie zur Wirkung von Mycophenolat (Myfortic) auf die Krankheitsaktivität bei Patienten mit kutanem Lupus Erythematoses

■ Projektleiter: Prof. Dr. Miriam Wittmann; Förderung: Industrie

Untersuchungen zur Rolle des Histamin H4 Rezeptors im Vergleich zu anderen Rezeptoren bei allergischen Entzündungen der Haut

■ Projektleiter: PD Dr. Ralf Gutzmer, Prof. Dr. Thomas Werfel; Förderung: DFG Gu434/5-1

The pathogenic role of keratinocytes in cutaneous lupus erythematosus

■ Projektleiter: Prof. Dr. Miriam Wittmann, Prof. Dr. Thomas Werfel; Förderung: DFG Wi1822/5-1

Entwicklung eines indikationsspezifischen Diagnosesystems bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie

■ Projektleiter: Prof. Dr. Thomas Werfel; Förderung: Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen (AIF), Projektträger des BMWi und Industrie

Longitudinalstudie zur Erfassung klinisch relevanter Manifestations- und Schubfaktoren der atopischen Dermatitis

■ Projektleiter: Prof. Dr. Thomas Werfel; Förderung: Dr. Karl-Wilder-Stiftung

Die Rolle von TLR-Polymorphismen für die häufige bakterielle Hautkolonisierung mit Staph. aureus bei atopischer Dermatitis

■ Projektleiter: Dr. Margarete Niebuhr, Prof. Dr. Thomas Werfel; Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (Nachwuchsstipendium an Frau Dr. Niebuhr)

Pathogenetische Rolle von Granulozyten bei allergischen Entzündungsreaktionen der Haut und ihre Modulation durch anti-inflammatorische Medikamente

■ Projektleiter: Prof. Dr. Bettina Wedi; Förderung: LOM

Apoptosemechanismen eosinophiler Granulozyten

■ Projektleiter: Prof. Dr. Bettina Wedi; Förderung: LOM/Industrie

Untersuchung anti-inflammatorischer Medikamente auf die Serumaktivität bei Autoimmunurtikaria

■ Projektleiter: Prof. Dr. Bettina Wedi; Förderung: LOM/Industrie

Untersuchungen zur Pathogenese der chronischen Urtikaria

■ Projektleiter: Prof. Dr. Bettina Wedi; Förderung: LOM/Industrie

In-vitro Diagnostik von Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen

■ Projektleiter: Prof. Dr. Bettina Wedi; Förderung: LOM/Industrie

Untersuchungen zur Rolle kreuzreagierender Kohlenhydratdeterminanten (CCDs) bei der Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper

■ Projektleiter: Prof. Dr. Bettina Wedi; Förderung: Siemens Healthcare Diagnostics

Neuroimmune Interaktionen bei chronisch entzündlichen Hauterkrankungen

■ Projektleiter: Dr. Ulrike Raap; Professor Dr. Alexander Kapp, Förderung: Industrie

Human T Cells in Allergic and Healthy Control Subjects: Phenotypic and Functional Characterization upon Stimulation with Allergoid/Depigoid® versus Native Allergen

■ Projektleiter: PD Dr. Ralf Gutzmer, Prof. Dr. Thomas Werfel; Förderung: Industrie (LETI-Pharma)

C-KIT als molekulares Target bei Schleimhautmelanomen

■ Projektleiter: Dr. Imke Satzger, PD Dr. Ralf Gutzmer; Förderung: Hannelore-Munke-Forschungsstipendium 2007/LOM

Korrelation von Metastasierungswegen und Prognose mit der Expression von Oberflächenmarkern beim malignen Melanom

■ Projektleiter: Dr. Imke Satzger, PD Dr. Ralf Gutzmer; Förderung: HiLF an der MHH/LOM

Prognostische und therapeutische Konsequenzen der Schildwächterlymphknotenbiopsie bei Melanompatienten

■ Projektleiter: Dr. Imke Satzger, PD Dr. Ralf Gutzmer; Förderung: LOM/Industrie (Roche Pharma, Essex Pharma)

Originalpublikationen

Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, Zillikens D, Rzany B, Hunzelmann N, Meurer M, Gollnick H, Ruzicka T, Pillekamp H, Junghans V, Bonsmann G, Luger TA. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. Arch Dermatol. 2007 Dec;143(12):1536-42.

Brodersen JP, Geismar U: Catheter-assisted vein sclerotherapy: a new approach for sclero-

therapy of the greater saphenous vein with a double-lumen balloon catheter. Dermatol Surg. 2007 Apr;33(4):469-75.

Dijkstra D, Leurs R, Chazot P, Shenton FC, Stark H, Werfel T, Gutzmer R. Histamine downregulates monocyte CCL2 production through the histamine H4 receptor. J Allergy Clin Immunol. 2007 Aug;120(2):300-7. Epub 2007 May 15.

Grüber C, Wendt M, Sulser C, Lau S, Kulig M, Wahn U, Werfel T, Niggemann B. Randomized,

placebo-controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus* GG as treatment of atopic dermatitis in infancy. *Allergy*. 2007 Nov;62(11):1270-6.

Gutzmer R, Satzger I, Thoms K, Völker B, Mitteldorf C, Kapp A, Bertsch H, Kretschmer L: Der histologische Status des Sentinel Lymphknotens ist der wichtigste Prognosefaktor bei Melanomen \geq 4mm Tumordicke, *JDDG*, 2007 Dec 14 Epub 2007.

Langer K, Breuer K, Kapp A, Werfel T: Staphylococcus aureus-derived enterotoxins enhance house dust mite-induced patch test reactions in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2007 Feb;16(2):124-9.

Niebuhr M, Elsner J, Kapp A, Werfel T: Occupational allergic contact dermatitis to cresyl glycidyl ether (CGE). *Eur J Dermatol*. 2007 Jul-Aug;17(4):340-1.

Niebuhr M, Völker B, Kapp A, Wedi B: Recurrent neutrophilic panniculitis secondary to bacterial cystitis. *Eur J Dermatol*. 2007 Jan-Feb;17(1):89-91.

Purwar R, Kraus M, Werfel T, Wittmann M: Modulation of keratinocyte-derived MMP-9 by IL-13: a possible role for the pathogenesis of epidermal inflammation. *J Invest Dermatol*. Epub 2007 Jun 28.

Purwar R, Werfel T, Wittmann M: Regulation of IL-13 receptors in human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2007 May;127(5):1271-4.

Raap U, Schaefer T, Kapp A, Wedi B: Exotic food allergy: anaphylactic reaction to lychee. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2007;17(3):199-201.

Satzger I, Kapp A, Gutzmer R: Atypical herpes virus infections associated with fludarabin

chemotherapy for lymphoma; *Eur J Dermatol* 2007 Mar-Apr;17(2):165-6.

Satzger I, Meier A, Schenck F, Kapp A, Hauschild A, Gutzmer R: Autoimmunity as a prognostic factor in melanoma patients treated with adjuvant low-dose interferon alpha. *Int J Cancer*. 2007 Dec 1;121(11):2562-6.

Satzger I, Völker B, Al Ghazal M, Meier A, Kapp A, Gutzmer R: Prognostic significance of histopathological parameters in sentinel nodes of melanoma patients. *Histopathology*. 2007 May;50(6):764-72.

Satzger I, Völker B, Kapp A, Gutzmer R: Tumoral melanosis involving the sentinel lymph nodes: a case report. *J Cutan Pathol*. 2007 Mar;34(3):284-6.

Satzger I, Völker B, Meier A, Schenck F, Kapp A, Gutzmer R: Prognostic significance of isolated HMB45 or Melan A positive cells in Melanoma sentinel lymph nodes. *Am J Surg Pathol*. 2007 Aug;31(8):1175-80.

Wieczorek D, Kapp A, Wedi B: Anaphylaktische Reaktion auf Cefazolin bei guter Verträglichkeit von Penicillin, Amoxicillin und einzelnen anderen Cephalosporinen. *Allergologie* 2007 Nov; 30(11): 431-435.

Wieczorek D, Raap U, Kapp A, Wedi B: Modern diagnosis and treatment of urticaria: five case reports. *Hautarzt*. 2007 Apr;58(4):302-7.

Übersichtsarbeiten

Kapp A, Wedi B: Unmet needs in urticaria. *Allergy Clin Immunol Int - J World Allergy Org* 2007 Jul-Aug; 19 (4):166-168.

Kleine-Tebbe J, Bachert C, Bergmann KC, Bieber T, Brehler R, Friedrichs F, Fuchs T, Klimek L, Kopp

MV, Lepp U, Przybilla B, Rebien W, Renz H, Saloga J, Simon J, Virchow JC, **Wedi B**, **Werfel T**, Worm M. Aktueller Stellenwert der sublingualen Immuntherapie bei allergischen Krankheiten. *Allergologie* 2007 Oct;30(10):378-388. *Allergo J* 2007 Oct;16(7):492-500.

Meurer M, Lübke J, **Kapp A**, Schneider D: The role of pimecrolimus cream 1% (Elidel®) in managing adult atopic eczema. *Dermatology* 2007;215 (suppl 1):18-26.

Raap U (2007). Have we forgotten about the role of nerves in asthma? **Online Publication** DOI:10.1594/eaacinet2007/EO/4-300307.

Peters EM, **Raap U**, Welker P, Tanaka A, Matsuuda H, Pavlovic-Masnicosa S, Hendrix S, Pincelli C. Neurotrophins act as neuroendocrine regulators of skin homeostasis in health and disease. *Horm Metab Res* 2007;39(2):110-24.

Niebuhr M, **Kapp A**, **Werfel T**: Die Bedeutung der spezifischen Immuntherapie in der Behandlung des atopischen Ekzems. *Allergo J* 2007; 16: Sept;6: 415-419.

Satzger I, **Schenk F**, **Thol F**, **Ganser A**, **Kapp A**, **Gutzmer R**: Therapeutischer Einsatz von Erythropoietin in der Dermatookologie; *JDDG* 2007 Apr;5(4):280-5.

Wedi B and **Kapp A**. Evidenz-basierte Therapie der chronischen Urtikaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007Feb; 5(2):146-157.

Wedi B and **Kapp A**. Urtikaria. Einführung zum Thema. *Hautarzt* 2007Apr; 58(4):300-301.

Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rancé F, Turjanmaa K, Worm M. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy*. 2007 Jul;62(7):723-8.

Werfel T: (Editorial) Anti-IgE-Therapie. *Allergologie* 2007Sept; 30(9):313-314.

Werfel T: Klinische Beobachtungen zur Wirksamkeit von Anti-IgE-Antikörpern bei Hauterkrankungen, Nahrungsmittel- und Latexallergien. *Allergologie* 2007Sept; (30)9:360-366.

Werfel T, **Kapp A**: Specific Immunotherapy in Atopic Eczema. *Allergy Clin Immunol Int* 2007;19:100-103.

Buchbeiträge, Monographien, Herausgeberschaft von Büchern

Behr-Völtzer C, Binder C, Bunselmeyer B, **Constien A**, Hauner H, Körner U, Kugler C, Oberitter H, Rademacher C, Reese I, **Werfel T**, Ziegert M: Begriffsbestimmung und Abgrenzung von Lebensmittel-Unverträglichkeiten. *DGE info Allergie; Sonderausgabe 9/07: 2-8*.

Behr-Völtzer C, Binder C, Bunselmeyer B, **Constien A**, Hauner H, Körner U, Kugler C, Oberitter H, Rademacher C, Reese I, **Werfel T**, Ziegert M: Stellenwert von Diäten in der allergologischen Diagnostik. *DGE info Allergie; Sonderausgabe 9/07: 9-11*.

Behr-Völtzer C, Binder C, Bunselmeyer B, **Constien A**, Hauner H, Körner U, Kugler C, Oberitter H, Rademacher C, Reese I, **Werfel T**, Ziegert M: Ernährungstherapie bei Lebensmittel-Unverträglichkeiten (LMU). *DGE info Allergie; Sonderausgabe 9/07: 12-19*.

Behr-Völtzer C, Binder C, Bunselmeyer B, **Constien A**, Hauner H, Körner U, Kugler C, Oberitter H, Rademacher C, Reese I, **Werfel T**, Ziegert M: Stellenwert von Lebensmittel-Unverträglichkeiten bei atopischer Dermatitis. *DGE info Allergie; Sonderausgabe 9/07: 20-22*.

Behr-Völtzer C, Binder C, Bunselmeyer B, **Constien A**, Hauner H, Körner U, Kugler C, Oberitter

H, Rademacher C, Reese I, **Werfel T**, Ziegert M: Stellenwert von Lebensmittel-Unverträglichkeiten bei chronischer Urtikaria. DGE info Allergie; Sonderausgabe 9/07: 23-30.

Heratizadeh A, Kapp A: Immuntherapie der atopischen Dermatitis. In: Plewig G, Thomas P (eds) Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie 2006. Springer, Berlin, pp. 396-402, 2007.

Wedi B. Allergic contact dermatitis. In: Mahmoudi M, editor. Allergy: Practical Diagnosis and Management. New York: Mc Graw Hill, 2007, p. 107-114.

Wedi B. Urtikaria und Angioödem. In: Schöfer H, Baur-Beger S, editors. Derma-Net-Online 2007 [online]. BBS-Verlag, Wiesbaden. Available from Internet: <http://www.derma-net-online.de>

Wedi B and **Kapp A**. Urticaria and angioedema. In: Mahmoudi M, editor. Allergy: Practical Diagnosis and Management. New York: Mc Graw Hill, 2007, p. 84-94.

Wedi B, Kapp A. Allergien kausal behandeln – subkutane und sublinguale Immuntherapie. München: Urban & Vogel; 2007, p. 1-80.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 39 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Miriam Wittmann (Prof. Dr. med.): Regulation von Zytokinen mit Bedeutung für chronisch entzündliche Ekzemerkrankungen.

Promotionen

Mareike Alter (Dr. med.): Zur Regulation und Expression der Transkriptionsfaktoren T-bet und

Gata-3 in allergisch-entzündlichen Ekzemerkrankungen.

Dorrit Dijkstra (PhD): Histamine receptors on antigen-presenting cells.

Stefan Janssen (Dr. med.): Aktivierung des Transkriptionsfaktors T-bet durch Mediatoren der allergischen Entzündung.

Claudia Killig (Dr. med.): Der Einfluss von Calcineurinantagonisten auf die IFN γ Produktion von humanen T-Zellen.

Silya Ottens (Dr. rer. nat.): Zur Rolle von Nahrungsmittelallergien bei der atopischen Dermatitis.

Sirius Sohl (Dr. med.): Untersuchungen zur Rolle von alpha-Melanozyten stimulierendem Hormon in einem In-vitro-Modell für allergische Atemwegsentzündung.

Kai Wille (Dr. med.): Einfluss der Hitzeschockproteine HSP27 und HSP70 auf die Entzündungsreaktion der Haut.

Diplome

Aneta Pudlo (Dipl. Dok.): Entwicklung einer Access-Datenbank zur klinischen Dokumentation und wissenschaftlichen Auswertung von Arzneimittel-Überempfindlichkeitsreaktionen.

Wissenschaftspreise

Ulrike Raap (Dr. med.): Astellas Pharma Forschungspreis für Dermatologie für ihre Arbeit „Neue Aspekte zur Neurodermitis – bidirektionale Interaktion zwischen Nervenzellen und eosinophilen Granulozyten“.

Kirsten Rössing (cand. med.): Reisestipendium der European Academy of Allergology and Clinical Immunology für ihre Arbeit „Expression of

Brain-derived neurotrophic factor and pan-neurotrophin receptor p75NTR in chronic inflammatory skin in humans“.

Matthias Schefzyk (cand. med.): Erster Posterpriis European Academy of Allergology and Clinical Immunology für seine Arbeit „The eosinophil granulocytes- a novel target for alpha-melanocyte stimulating hormone“.

Imke Satzger (Dr. med.), Florian Schenck (Dr. med.): Wissenschaftspreis des Klinikums Region Hannover zum Thema „Autoimmunity as a prognostic predictor in melanoma patients treated with adjuvant low-dose interferon alpha“.

Miriam Wittmann (Prof. Dr. med.) : Forschungspreis der Berliner Stiftung für Dermatologie.

Stipendiaten

Hari Balaji (PhD): Stipendium über die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Graduiertenkolleg (GRK) 1441/1 „Allergische Entzündung in Lunge und Haut“, PhD-Student im MD/PhD-Programm „Molekulare Medizin“.

Maria Gschwandtner: Stipendium über die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), PhD-Studentin im MD/PhD-Programm „Molekulare Medizin“, assoziierte PhD-Studentin im Graduiertenkolleg (GRK) 1441/1 „Allergische Entzündung in Lunge und Haut“.

Diana Mamrow (cand. med.): Stipendium über Strukmed.

Annika Mattern (cand. med.): Stipendium über Strukmed.

Julius Renne (cand. med.): Stipendium über die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Graduiertenkolleg (GRK) 1441/1 „Allergische Entzündung in Lunge und Haut“.

Verena Schäfer (PhD): Stipendium über die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Graduiertenkolleg (GRK) 1441/1 „Allergische Entzündung in Lunge und Haut“, assoziierte PhD-Studentin im MD/PhD-Programm „Molekulare Medizin“.

Janine Spiegel (cand. med.): Stipendium über die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Graduiertenkolleg (GRK) 1441/1 „Allergische Entzündung in Lunge und Haut“. Dong Wang (DFG) Stipendium über die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), PhD-Student im MD/PhD-Programm „Molekulare Medizin“.

Jana Zeitvogel (PhD): Stipendium über die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), assoziierte PhD-Studentin im Graduiertenkolleg (GRK) 1441/1 „Allergische Entzündung in Lunge und Haut“.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Alexander Kapp (Prof. Dr. med.): Fachgutachter der DFG, Fachgutachter für die Bayerische Forschungsförderung, Fachgutachter für die Landesstiftung Baden-Württemberg, Gutachter für das OAQ der Schweizerischen Hochschulen, das Bayerische Staatsministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst, den Schweizerischen Nationalfond, den Österreichischer Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung; Mitherausgeber der Zeitschriften Hautarzt und Allergo Journal; Mitglied des Editorial Boards von Allergologie, J Invest Allergol Clin Immunol, Int Arch Allergy Immunol.; Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie.

Ulrike Raap (Dr. med.): Scientific Editor European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI); Mitglied der Task Force European Examination on Allergology and Clinical Immunology der EAA-

CI; Präsidentin der Junioren der EAACI; Mitglied des Executive Committee der EAACI.

Thomas Werfel (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit für die Deutsche Forschungsgemeinschaft. Gutachtertätigkeit für medizinische Promotionsarbeiten an der Charité Berlin. Gutachtertätigkeiten für Hochschulforschungsprogramme in Düsseldorf, Hohenheim und München. Stellvertretender Hauptschriftleiter der Zeitschrift Allergologie; Mitglied des Editorial Boards von Hautarzt, Allergo J, Allergy, Int Arch Allergy Clin Immunol. Section Editor Dermatology 2007 in Curr Opin Allergy Clin Immunol; Board Member der Sektion Dermatologie und Secretary der IG Food Allergy der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie, Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie.

Miriam Wittmann (Prof. Dr. med.): Fachgutachterliche Tätigkeit bei der DFG; Gutachtertätigkeit für medizinische Promotionsarbeiten an der Charité Berlin.

Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Hartmut Becker bis 31.03.2007

■ Direktor: Prof. Dr. Heinrich Lanfermann ab 01.04.2007

Tel.: 0511 / 532-6655 • E-Mail: neuroradiologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/neuroradiologie.html

Forschungsprofil

Den Schwerpunkt der Forschung im Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie bildet die Messung neurometabolischer Veränderungen im Kindesalter, bei der hepatischen Enzephalopathie und Neurodegenerationen wie dem M. Alzheimer mittels ¹H-, ³¹P- und ¹³C-Spektroskopie (MRSI). Ziel dieser Forschung ist eine frühzeitigere Diagnostik metabolischer Veränderungen, eine entsprechend schneller einsetzende Therapie und damit ein besseres Outcome.

Auf dem Gebiet der ¹³C-MRS sollen in Kooperation mit dem Zentrum für Systemische Neurowissenschaften (ZSN) und der Klinik für Neurologie frühe Veränderungen des neuronalen und glialen Stoffwechsels bei Neurodegenerationen, aber auch therapeutische Effekte gemessen werden. Eine Kombination der metabolischen MR-Bildgebung mit dem aktuellen Goldstandard für die metabolische Bildgebung, der Positronenemissionstomographie (PET), in einem Hybrid-Gerät „PET-MR“ für die Forschung wäre sehr sinnvoll und wird vorbereitet.

Von besonderem Interesse sind zudem Messungen mikrostruktureller Veränderungen mittels DTI (FA, MD) und Kurtosis sowie fMRT u.a. vor und nach Cochlear Implant und Hirnstammimplantaten (im Rahmen des Forschungsverbundes „Audioneurotek“ mit der HNO-Klinik). Es sollen bildgebend Parameter identifiziert werden, die mit einem guten Outcome bei dieser kostenintensiven Operation korrelieren. Therapie-Effekte sollen gemessen und individuell optimiert werden.

In diesem Zusammenhang wird auch an der Verbesserung der Artefaktreduktion bei MR-Untersuchungen von Patienten mit metallischen Implantaten gearbeitet. Dies betrifft sowohl die Verbesserung von Standard-Sequenzen, als auch von fMRI, DTI und MRSI bei Cochlear Implant, Hirnstammimplantaten und tiefer Hirnstimulation (In Kooperation mit den Kliniken für HNO und Neurochirurgie). Durch optimiertes Postprocessing soll eine zusätzliche Artefaktreduktion erzielt werden.

Forschungsprojekte

Klassifizierung von Leukodystrophien unbekannter Ursache nach neuroradiologischen Kriterien. Anwendung von MRT-Musteranalysen und MR-Spektroskopie

I. Kurze Darstellung des Projektes

Im letzten Jahrzehnt haben die Erkenntnisse über neurometabolische Erkrankungen deutlich zuge-

nommen. Hierzu gehören z. B. die metachromatische Leukodystrophie (MLD), Adrenoleukodystrophie (ALD), Morbus Krabbe oder auch Morbus Alexander. Neben diesen bekannten klassischen, genetisch bedingten neurometabolischen Erkrankungen/Leukodystrophien kristallisieren sich zunehmend weitere Leukodystrophien heraus, deren pathophysiologische Ursache noch unbekannt ist. Der Nachweis dieser bisher unbekannt Leukodystrophien (ULD) ist eng verbunden mit der zunehmenden technischen Entwicklung der Magnetresonanztomographie (MRT). Um eine möglichst frühe Erkennung und gezielte Ursachenerforschung dieser vielfältigen Leukodystrophien sowie gegebenenfalls einen Therapieversuch bzw. eine gezielte Patientenbetreuung zu ermöglichen, wäre die Einteilung dieser ULDs mit Hilfe von MRT-Musteranalysen und MR-Spektroskopie in nosologisch ähnliche Gruppen sehr hilfreich. Der erste systematische Versuch, neurometabolische Erkrankungen zu klassifizieren, erfolgte durch van der Knaap et al. 1991. Entsprechend der im MRT nachweisbaren morphologischen Veränderungen des Gehirns wurde ein System des „Mustererkennens“ vorgeschlagen. Mit Hilfe dieses Systems zeigten sich einige „Muster“ als typisch oder zumindest indikativ für bestimmte Erkrankungen, während andere „Muster“ eher unspezifisch bzw. nicht interpretierbar waren. Beispiele hierfür sind die zystische Leukoencephalopathie mit Megalenzephalie und die „vanishing white matter disease“, die zuerst auf der Basis der MR-Morphologie kategorisiert und anschließend auf die zugehörige genetische Ursache zurückgeführt werden konnte. Das Hauptziel unseres Projektes ist es, die Leukodystrophien mit unbekannter Ursache unter Verwendung neuroradiologischer Kriterien zu klassifizieren und anderen klinischen Kooperationspartnern als neuroradiologisches Referenzzentrum zuverlässige Informationen zu liefern. Dies geschieht sowohl in Form von Untersuchungen mittels MRI und MR-Spektroskopie an Patienten mit offensichtlichen ULDs, die von klinischen Kollegen an uns überwiesen wurden, als auch durch das Bereitstellen von neuroradiologischem Sachverstand für die Interpretation von MRI-Daten aller Patienten, die von anderen spezialisierten Kliniken aufgenommen wurden. Dabei wird wie folgt vorgegangen:

1. Basierend auf langjährigen Erfahrungen wurde von uns ein optimiertes MR-Untersuchungsprotokoll konzipiert, mit dem sowohl qualitativ als auch quantitativ pathologische Veränderungen im Gehirn festgestellt werden können.
2. Es wurde ein altersabhängiges Normdaten-Kollektiv (von 1 Monat bis zu 60 Jahren) der T2-Relaxationsszeiten im Gehirn aufgebaut, dessen Daten als Referenz für die quantitative Beurteilung der physiologischen und/oder pathologischen Veränderungen im Gehirn dienen können. Auf der Grundlage dieser Daten ist eine genaue Beobachtung des Krankheitsprozesses, sowie von Therapieeffekten möglich.
3. Zudem wurde ein altersabhängiges Normdaten-Kollektiv des Diffusion-Tensor-Imaging Parameters „fractional anisotropy“ erstellt, das über die Messung der Protonendiffusion eine Beurteilung von Mikrostrukturveränderungen im Gehirn zulässt.
4. Die Methode des Proton-Density-Mappings wurde eingeführt, wodurch Abnormalitäten in scheinbar normalen Hirnregionen von Patienten mit Phenylketonurie identifiziert werden können. Die gewonnenen Daten werden für die Grundlagenforschung der verschiedenen Stoffwechselerkrankungen genutzt.

II. Ergebnisse und exemplarische Fall-Vorstellungen

1. Genaue Diagnose-Stellung durch Identifizierung typischer MR-morphologischer Muster

Von den Kooperationspartnern im Leuko-Net wurden uns die MR-Daten von Patienten mit der Verdachtsdiagnose ULD zugesandt, mit der Bitte um genaue Diagnose-Stellung. Unter Berücksichtigung neuester wissenschaftlicher Forschungsergebnisse wurden die MRT-Daten systematisch im Kontext der klinischen Informationen analysiert. Es ist dabei gelungen, in der überwiegenden Anzahl der Fälle eine eindeutige Diagnose zu stellen. Diese Ergebnisse wurden den klinischen Partner weitergeleitet, um eine gezielte Suche nach den relevanten Ursachen und ggf. eine spezifische Therapie der Krankheiten zu ermöglichen.

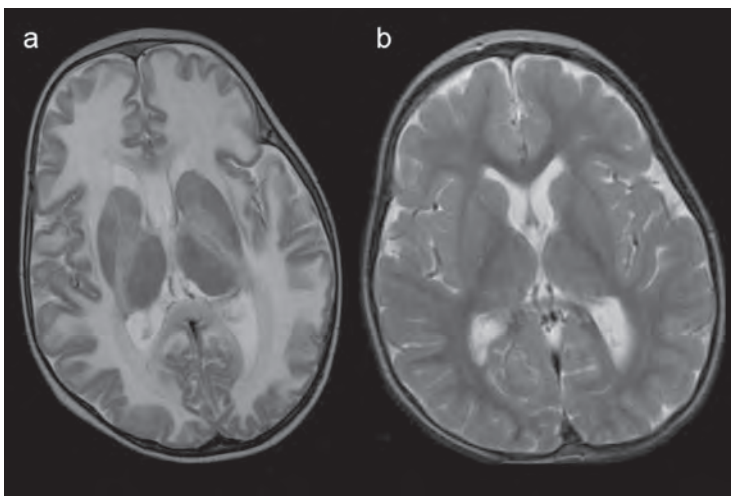


Abb. 1: a) Vanishing white matter disease bei einem 3jährigen Mädchen. Es fehlen Myelinisierungszeichen im gesamten Marklager. b) Gesunde Kontrollperson.

Beispiel 1: Die MRT-Bilder eines 16 Monate alten Kleinkindes wurden uns mit folgenden klinischen Angaben zur weiteren Diagnosestellung zugesandt: Das Kind wurde von konsanguinen Eltern nach normaler Schwangerschaft geboren. Ab dem 2. Lebensmonat ist es neurologisch auffällig geworden. Eine bekannte Galaktosämie war durch Diät gut unter Kontrolle zu halten. Zusätzlich wurde eine NADH-CoQ-Oxidoreduktaseinsuffizienz (Komplexe I - Mitochondriopathie) festgestellt. In den MR-Aufnahmen waren wegen des jungen Alters und der damit verbundenen Unreife des Gehirns die pathologischen Veränderungen für die Kollegen nicht eindeutig zuzuordnen. Durch genaue Analyse der MR-Daten konnten wir zusätzlich zu der rückständigen Hirnreife eine Schwellung des kaum myelinisierten Marklagers feststellen. Die bildmorphologische Auswertung spricht für eine „vanishing white matter disease (VWD)“, auch wenn eine Koexistenz dieser Erkrankung mit einer Mitochondriopathie bisher unbekannt war. Eine genetische Untersuchung wurde deshalb veranlasst und die Ergebnisse bestätigten unsere Diagnose – eine Gen-Mutation für den Translations-Initiations-Faktor EIF2B wurde gefunden. Es gibt zwar zurzeit noch keine Therapie für diese Erkrankung, die genaue Diagnose ermöglicht jedoch eine gezieltere Patienten-Betreuung.

2. Klinisches Monitoring mittels eines quantitativen MRI-Verfahrens mit T2-Relaxationszeitmessung

Die Magnetenresonanztomographie (MRT) ist ein sehr wichtiges Werkzeug bei der Diagnostik von Hirnerkrankungen. Um eine pathologische Veränderung festzustellen wird primär u.a. die visuelle Beurteilung von Signalunterschieden zwischen grauer und weißer Substanzen in den MR-Aufnahmen benutzt. Diese Methode ist zwar schnell und effektiv in der Regel aber auch subjektiv, weil sie stark von den Erfahrungen der Auswerter und den verwendeten Untersuchungssequenzen abhängig ist. Es wurden verschiedene Ansätze verfolgt, um eine Methode zu definieren, die unabhängig von der Subjektivität der Auswerter und der Einstellung der technischen Parameter der MR-Untersuchung Veränderungen im Gehirn quantifizieren kann. Bislang war eine klinisch routinemäßig anwendbare Methode nicht verfügbar. In der ersten Förderperiode haben wir daher die Basis für ein quantitatives

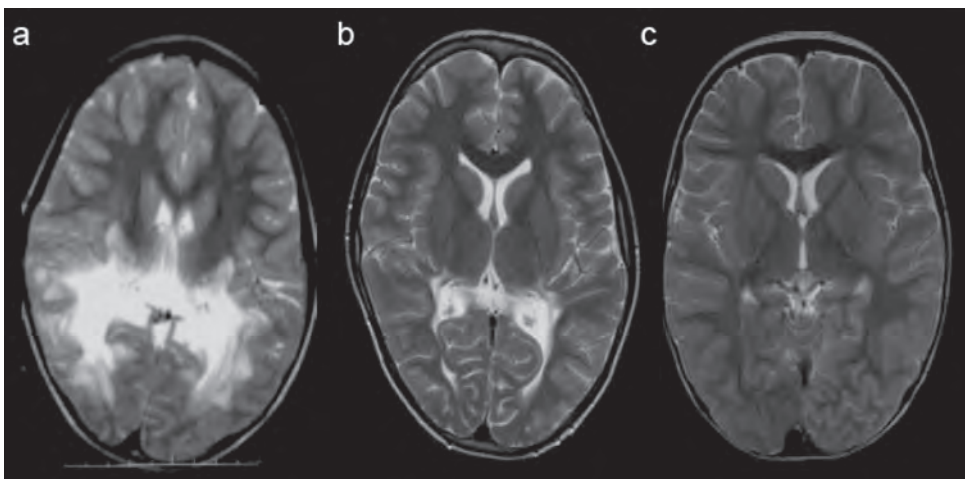


Abb. 2: Axiale T2-gewichtete Tomogramme im Vergleich. a) Fortgeschrittene ALD bei einem 9-jährigen Jungen: ausgedehnte Demyelinisierung parieto-okzipital. b) 11-jähriger Junge mit ALD, 3 Jahre nach KMT. Der Krankheitsprozess wurde durch die KMT aufgehalten. c) Gesunde Kontrollperson.

MRI-Verfahren mittels T2-Relaxationszeitmessung geschaffen. Es ist bekannt, dass die T2-Relaxationszeit gut mit dem Hirnreifungsprozess korreliert. Unter Einsatz der von uns gesammelten Norm-Daten – T2-Werte im normal entwickelten Gehirn im Altersbereich von 1 Monat bis zu 60 Jahren – als Referenzwerte haben wir die Messung der T2-Werte zu einer diagnostischen Routinemethode ausgebaut. Damit werden subtile pathologische Veränderungen exakter erfasst. Vergleichbare Vorteile bietet die Methode des Proton-Density-Mappings, mit der sich die mobile Protonendichte im Gehirn bestimmen lässt.

Beispiel 2: Die X-chromosomale Adrenoleukodystrophie (X-ALD) ist eine häufige erbliche peroxisomale Erkrankung. Die Mutationen im ALD-Gen führen zu einer gestörten β -Oxidation und zu einer Akkumulation von überlangkettigen gesättigten Fettsäuren in Körpergeweben und flüssigkeiten. Klinisch sind unterschiedliche Erkrankungsformen - von der schweren kindlich zerebralen Verlaufsform bis hin zur asymptomatischen Form des Erwachsenenalters - zu unterscheiden. Für die schwere kindlich zerebrale Verlaufsform, die eine schwerste Behinderung mit einer stark verkürzten Lebenserwartung

bedeutet, ist eine Knochenmarkstransplantation zurzeit die einzige Therapiemöglichkeit, um den destrukturierenden Krankheitsprozess aufzuhalten. Die Therapie ist allerdings für den Patienten nicht ohne Risiko und häufig mit einer langzeitigen Einbuße von Lebensqualität verbunden. Neben der Selektion des ALD-Patienten als geeigneten Kandidaten ist der optimale Zeitpunkt für die Therapie von großer Bedeutung. Dabei erweist sich die Kombination von quantitativer T2-Bestimmung und MR-Spektroskopie als eine effektive Methode, um diese zu identifizieren. Z.B. befand sich ein jetzt 17-jähriger Junge mit ALD-Gen-Mutation, dessen jüngerer Bruder an der ALD schwer erkrankt war, seit dem Jahr 2002 regelmäßig in unserer MR- Kontrolle. Mittels der Ergebnisse unserer MR-Analyse wurde bis heute eine damals schon drohende KMT aufgeschoben. Dagegen wurde ein 3 Jahre jüngerer Cousin des Patienten rechtzeitig als KMT-Kandidat identifiziert, der dann auch eine erfolgreiche KMT erhielt.

Beispiel 3: Bei der metachromatischen Leukodystrophie (MLD), einer autosomal rezessiven Erkan-

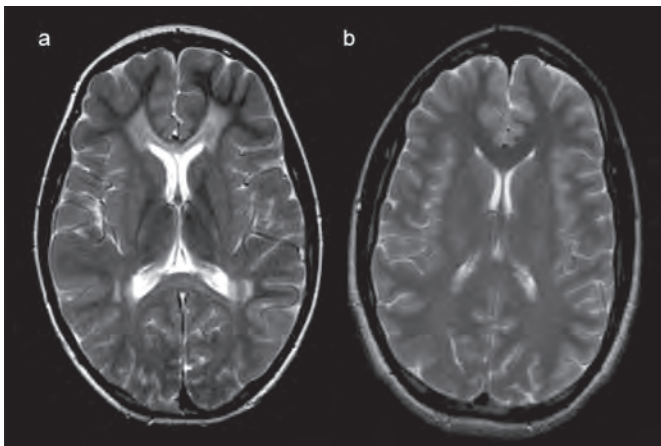


Abb. 3: a) Pathologische Veränderungen der weißen Substanz bei fortgeschrittener metachromatischer Leukodystrophie. b) Gesunde Kontrollperson.

kung mit einem Gen-Defekt der Arylsulfatase A, besteht eine Störung im Stoffwechsel des Myelins mit Anreicherung von Sulfatid, so dass Markscheiden instabil werden und zerfallen. Dies hat eine Demyelinisierung der weißen Substanzen im Gehirn zur Folge. Die betroffenen Patienten werden, je nach Subtypus, langsam oder schnell stetig zunehmend schwer behindert mit einer verkürzten Lebenserwartung. Wie bei der ALD ist z. Zt. die einzige Therapiemöglichkeit eine KMT. Nach KMT ist eine genaue klinische Überwachung wichtig, um den Therapie-Erfolg zu kontrollieren und ggf. rechtzeitig eine erneute KMT zu ermöglichen. Die Kombination von quantitativer T2-Bestimmung und MR-Spektroskopie erweist sich auch hier als eine effektive Methode für das Monitoring. Ein jetzt 10-jähriger Junge mit präsymptomatischer MLD bekam eine KMT vor 5 Jahren. Seitdem kam er regelmäßig zu MR-Kontrolluntersuchungen. Zusätzlich zu den stabilen morphologischen Befunden konnten wir anhand der quantitativen T2- Bestimmung und MR-Spektroskopie (kontinuierlich sich normalisierende T2-Messwerte und zwischenzeitlich geringe Zunahme der Myoinositol-Konzentration) zeigen, dass ein remyelinisierender Prozess nach der KMT stattgefunden hat, ein bislang noch nie berichteter Reparatur-Prozess bei Leukodystrophien. Unsere Beobachtung ist konsistent mit der klinischen Beobachtung des Patienten: Das Kind entwickelt sich altersgemäß normal.

Beispiel 4: Die Phenylketonurie (PKU) ist eine autosomal-rezessive Stoffwechselerkrankung. Mit der Nahrung aufgenommenes Phenylalanin kann im Körper der betroffenen Patienten nicht abgebaut werden. Diese Substanz reichert sich daher an und verursacht die Krankheitssymptome. Ein Routinetest von Neugeborenen, der eine Früherkennung und rechtzeitige Diättherapie ermöglicht, bewahrt die PKU-Patienten vor einer schweren geistigen und körperlichen Behinderung und führt zu einer deutlicher Verbesserung der Prognose der Patienten. Allerdings zeigen die PKU-Patienten, darunter auch PKU-Patienten unter strenger frühzeitiger Diättherapie, häufig bestimmte neuropsychologische Defizite. Besondere Läsionsmuster in den cerebralen MRT von PKU-Patienten sind zwar bekannt. Eine Korrelation der neuropsychologischen Defizite mit den MR Läsionen ist bisher versagt geblieben. Daher haben wir 4 PKU-Patienten mit frühzeitiger und langjähriger Diättherapie und 4 Kontrollpersonen mittels MR untersucht. Unter anderem wurde ein quantitatives Proton-Density-Mapping durchgeführt. Mit dieser Methode konnten wir feststellen, dass in scheinbar normalen Hirnregionen der Patienten erhöhte, kompaktere Zelldichten ohne Veränderung des Nervenbahnenverlaufs existierten. Diese Beobachtung ist vereinbar mit histologischen post mortem Befunden an nicht behandelten PKU-Patienten, wurde aber bislang noch nicht in vivo bei Patienten berichtet. Die genaue Bedeutung dieser Beobachtung ist zurzeit noch unklar. Es ist jedoch denkbar, dass diese Ergebnisse zur Erklärung der neuropsychologischen Defizite bei behandelten PKU-Patienten beitragen können.

III. Zusammenfassung

Mit diesem, vom BMBF geförderten Projekt konnten wir neueste Erkenntnisse über die vielfältigen neurometabolischen Erkrankungen sammeln, die wir gern auch unseren Kooperationspartnern zur Verfügung stellen. Zum anderen haben wir zusätzlich zu den etablierten MR-Untersuchungsprotokollen für die klinische Routine einsetzbare quantitative MR-Verfahren implementiert, die eine Messung subtiler pathologischer Veränderungen im Gehirn erlauben und somit sowohl für die Früherkennung von pathologischen Prozessen als auch für die genaue Kontrolle der Therapie-Effekte hilfreich sind, wie die o.g. Beispiele zeigen.

■ Projektleiter: Dr. rer.nat. Dr. med Xiaoqi Ding; Finanziert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (01GM0309, LEUKONET DEUTSCHLAND, Teilprojekt 3)

Weitere Forschungsprojekte

Lokalisationsstudien nach Auditory-Brainstem-Implant-OP mittels CT und MRT

■ Projektleiter: M. Bokemeyer; (Zusammenarbeit mit Frau Dr. M. Lenarz, Prof. T. Lenarz, Prof. H.-J. Kretschmann, Prof. M. Samii, HNO-Klinik und INI)

1H-MR-Spektroskopie bei urämischer Enzephalopathie

■ Projektleiter: M. Bokemeyer; (Zusammenarbeit mit Frau Prof. K. Weissenborn und Frau G. Alwan, Klinik für Neurologie)

1H-MR-Spektroskopie bei HCV-Enzephalopathie

■ Projektleiter: M. Bokemeyer; (Zusammenarbeit mit Frau Prof. K. Weissenborn und Frau Dr. A. Goldbecker, Klinik für Neurologie)

1H-MR-Spektroskopie bei Typ I Diabetes mit rezidivierenden

■ Projektleiter: M. Bokemeyer; Hypoglykämien (Zusammenarbeit mit Frau Prof. K. Weissenborn und T. Suess, Klinik für Neurologie)

Roboterassistierte und optisch kontrollierte Insertion einer Cochlear Implant Elektrode

■ Projektleiter: M. Bokemeyer; (Zusammenarbeit mit Dr. O. Majdani, Dipl.-Ing. T. Rau, Prof. T. Lenarz, HNO-Klinik und Prof. E. Grabbe, Uni Göttingen)

MR-Spektroskopie zur Differenzierung der normalen Myelinreifung bei gesunden Kindern

■ Projektleiter: E. Bültmann; (Zusammenarbeit mit Abt. Neuroradiologie des Universitätsklinikums Tübingen)

Auswertung von MRT-Untersuchungen Neugeborener im MR-kompatiblen Inkubator

■ Projektleiter: E. Bültmann; (Zusammenarbeit mit Abt. Neuroradiologie des Universitätsklinikums Tübingen)

MRT-Untersuchung bei Frühgeborenen zum eigentlichen Geburtstermin im Rahmen des NEOBRAIN Projektes

■ Projektleiter: E. Bültmann; (Zusammenarbeit mit Prof. O. Damman, Klinik für Kinderheilkunde)

Intraindividueller Vergleich von Gd-BOPTA und Gd-DTPA in der kontrast-angehobenen MR-Angiographie der Halsgefäße und der zerebralen MR-Perfusion bei 3T bei Probanden bzw. bei Patienten mit einer einseitigen, symptomatischen Carotisstenose

■ Projektleiter: E. Bültmann; (Zusammenarbeit mit Abt. Neuroradiologie des Universitätsklinikums Tübingen)

Evaluierung der Sensitivitäten und Spezifitäten des T2-Mapping-Verfahrens

■ Projektleiter: X.Q. Ding

Quantitative Bestimmung von physiologischen und pathologischen Neurometabolit-Veränderungen im Gehirn mittels MR-Spektroskopie

■ Projektleiter: X.Q. Ding

Klinischer Einsatz des Diffusion-Tensor-Imaging-Verfahrens zum Nachweis von mikrostrukturellen Veränderungen bei seltenen Erkrankungen des ZNS

■ Projektleiter: X.Q. Ding

Vergleichsstudie PET/ CT/ MR zur Bestimmung der zerebralen Durchblutung bei hochgradigen Stenosen der A. carotis interna

■ Projektleiter: F. Donnerstag

Diffusionsbildgebung des Gehirns bei systemischen oder metabolischen Erkrankungen

■ Projektleiter: F. Donnerstag

Vaskuläre Bildgebung der Wirbelsäule bei thorakoabdominellen Aortenersatz

■ Projektleiter: F. Donnerstag

Funktionelle MRT der Hörbahn vor Cochlea-Implantation

■ Projektleiter: A. Gieseemann

Diffusion Tensor Imaging der Hörbahn

■ Projektleiter: A. Gieseemann

Intralabyrinthäre Akustikusneurinome (Zusammenarbeit mit Dr. M. Diensthuber, HNO-Klinik)

■ Projektleiter: F. Götz

Besonderheiten der Felsenbeindiagnostik bei Säuglingen und Kleinkindern (Zusammenarbeit mit Frau Prof. A. Lesinsky-Schidat und Frau Dr. S. Kramer, HNO-Klinik)

■ Projektleiter: F. Götz

Langzeitverlauf von Akustikusneurinomen (Zusammenarbeit mit Frau Dr. M. Lenarz, HNO-Klinik)

■ Projektleiter: F. Götz

Protektive Stentimplantation bei Tumorinfiltration der hirnversorgenden Arterien

■ Projektleiter: F. Götz; (Zusammenarbeit mit Prof. Dr. T. Stöver, HNO-Klinik)

CT-Bildgebung bei Schussverletzungen

■ Projektleiter: F. Götz; (Zusammenarbeit mit Dr. C. Stühmer, MKG-Klinik)

Stentimplantation und TEA bei Carotisstenose

■ Projektleiter: F. Götz; (Zusammenarbeit mit Frau Prof. K. Weissenborn, Frau C. Noll, Klinik für Neurologie)

Dissektionen hirnversorgender Arterien

■ Projektleiter: F. Götz; (Zusammenarbeit mit Frau Prof. K. Weissenborn, Frau N. Druzinsky, Klinik für Neurologie)

Anteriore spinale Zysten

■ Projektleiter: F. Götz; (Zusammenarbeit mit PD K. Krampfl, Frau S. Schmalbach, Klinik für Neurologie)

Implantation intracranieller Stents. Wann und Wo?

■ Projektleiter: F. Götz, Y. Rademacher

Spektroskopische Charakterisierung verschiedener Tumorentitäten

■ Projektleiter: P. Raab

Identifizierung prognostischer Informationen aus spektroskopischen Daten von Hirntumoren

■ Projektleiter: P. Raab

Korrelationen zwischen Perfusionsmessungen (Arterial Spin Labeling, KM-gestützte Perfusionsmessung) und Spektroskopie bei Hirntumoren

■ Projektleiter: P. Raab

Neue Diffusionstechniken (Kurtosis) bei der Diagnostik von Hirntumoren im Vergleich mit histopathologischen Befunden

■ Projektleiter: P. Raab; (Zusammenarbeit mit Dr. Jensen, New York University, Dr. Schänzer, Neuropathologie J.W. Goethe-Universität Frankfurt/Main)

Wert von Diffusions-Kurtosis-, Diffusions-ADC- und -FA-Werten zur Gewebe- und Tumortypisierung im Vergleich zu Spektroskopie- und Perfusionsdaten

■ Projektleiter: P. Raab

Zerebrale Stoffwechseluntersuchungen mit ¹³C-Spektroskopie

■ Projektleiter: P. Raab; (Zusammenarbeit mit Neuroradiologie der J.W. Goethe-Universität Frankfurt/Main, dem Brain Imaging Center und der Klinik für Psychiatrie Frankfurt/Main)

Methodenetablierung und -testung von Ultra-Kurzchesequenzen bei zerebralen und spinalen Erkrankungen

■ Projektleiter: P. Raab; (Zusammenarbeit Dr. Robson, Oxford, UK)

Zerebrale Spektroskopie bei hepatischer Enzephalopathie in Korrelation zu Klinik und PET-Daten

■ Projektleiter: P. Raab; (Studie in Zusammenarbeit mit Prof. Weissenborn, Neurologie MHH)

Blended Learning in der neuroradiologischen Aus-, Weiter- und Fortbildung

■ Projektleiter: J. Zajaczek, F. Götz

Analyse der Diagnostik und interventionellen Therapie intrakranieller Aneurysmen

■ Projektleiter: J. Zajaczek, F. Götz

NeuroConsultT: Optimierung der Krankenversorgung mit Hilfe der „Neuen Medien“

■ Projektleiter: J. Zajaczek

Nightingale: Management bei Notfällen der Kopf-Hals-Region

■ Projektleiter: J. Zajaczek

Entwicklung diagnostischer Strategien bei Mittelgesichtsfrakturen

■ Projektleiter: J. Zajaczek

Originalpublikationen

Akhavan-Sigari R, Bellinzona M, **Becker H**, Samii M. Epidermoid cysts of the cerebellopontine angle with extension into the middle and anterior cranial fossae: surgical strategy and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2007;149:429-32.

Bartling SH, Leinung M, Graute J, **Rodt T**, Dullin C, **Becker H**, Lenarz T, Stöver T, Majdani O. Increase of accuracy in intraoperative navigation through high-resolution flat-panel volume computed tomography: experimental comparison with multislice computed tomography-based navigation. *Otol Neurotol.* 2007;28:129-34.

Bartling SH, Majdani O, Gupta R, **Rodt T**, Dullin C, Fitzgerald PF, **Becker H**. Large scan field, high spatial resolution flat-panel detector based volumetric CT of the whole human skull base and for maxillofacial imaging. *Dentomaxillofac Radiol.* 2007;36:317-27.

Becker H. Nicht erkanntes Meningeom im Nativ-CT. *Clin Neuroradiol* 2007;17:48-51.

Becker H, Müller-Vahl H. Komplikation nach C1-C2-Lateralpunktion. *Clin Neuroradiol* 2007;17:116-20.

Becker H. Wirbel- und Schenkelhalsfraktu-

ren nach CT-Myelographie. *Clin Neuroradiol* 2007;17:187-91.

Becker H, Krauss JK. MRT der HWS: nicht erkanntes Ependymom des IV. Ventrikels. *Clin Neuroradiol* 2007;17:239-44.

Bink A, Weidauer S, Hermans M, Kell C, **Lanfermann H**. Reversible bilateral pyramidal tract lesions after hypertensive crisis and cerebral seizures. *J Neuroradiol* 2007;34:340-3.

Bisdas S, Konstantinou GN, Gurung J, Lehnert T, **Donnerstag F**, **Becker H**, Vogl TJ, Koh TS. Effect of the arterial input function on the measured perfusion values and infarct volumetric in acute cerebral ischemia evaluated by perfusion computed tomography. *Invest Radiol*. 2007;42:147-56.

Goetz GF, Hecker H, Haeseler G, **Becker H**, Münte S. Hyperintense cerebrospinal fluid on FLAIR images induced by ventilation with 100% oxygen. *Clin Neuroradiol* 2007;17:105-15

Goldmann A, Herzog T, Schäffer J, Mähling M, **Haubitz B**, Haller H, **Becker H**, Radermacher J. Prevalence of neurovascular compression in patients with essential and secondary hypertension. *Clin Nephrol*. 2007;68:357-366.

Hartmann H, Herchenbach J, Stephani U, Ledaal P, **Donnerstag F**, Lücke T, Das AM, Christen HJ, Hagedorn M, Meins M. Novel mutations in exon 6 of the GFAP gene affect a highly conserved motif in the rod domain 2B and are associated with early onset infantile Alexander disease. *Neuropadiatr* 2007;38:143-7.

Hattingen E, Pilatus U, Franz K, Zanella FE, **Lanfermann H**. Evaluation of optimal echo time for 1H-spectroscopic imaging of brain tumors at 3Tesla. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:427-31.

Hattingen E, Rathert J, Raabe A, Anjorin A, **Lanfermann H**, Weidauer S. Diffusion tensor tracking of fornix infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:655-6.

Kis B, Weber W, **Götz F**, **Becker H**, Berlit P, Kühne D. Endovascular treatment of cerebral aneurysms using the leo stent: Long-term follow-up and expansion of indications. *Clin Neuroradiol* 2007;17:167-79.

König M, **Bültmann E**, Bode-Schnurbus L, Koenen D, Mielke E, Heuser L. Image quality in CT perfusion imaging of the brain. The role of iodine concentration. *Eur Radiol*. 2007;17:39-47.

Lenarz M, Durisin M, Kamenetzki P, **Becker H**, Kreipe HH, Lenarz T. Cavernous hemangioma of the internal auditory canal. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264:569-71.

Lenarz M, Durisin M, **Becker H**, Brandis A, Lenarz T. A case of multiple primary tumors of the anterior skull base. *Skull Base* 2007;17:153-6.

Lücke T, Clewing JM, Boerkoel CF, Hartmann H, Das AM, Knauth M, **Becker H**, **Donnerstag F**. Cerebellar atrophy in Schimke-immuno-osseous dysplasia. *Am J Med Genet A*. 2007;143:2040-5.

Lücke T, Das AM, Hartmann H, Sykora KW, **Donnerstag F**, Schmid-Ott G, Grigull L. Developmental outcome in five children with Hurler syndrome after stem cell transplantation: A pilot study. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:693-6.

Mirzayan MJ, Capelle HH, Stan AC, **Goetz F**, Krauss JK. Cavernous hemangioma of the cavernous sinus, skin, and retina: hemodynamic changes after treatment: case report. *Neurosurgery* 2007;60:E952.

Nafe R, Glienke W, Hattingen E, Schlote W, **Lanfermann H**, Zanella F. Correlation between amplification of the gene for the epidermal growth factor receptor (EGFR), data from preoperative proton-MR-spectroscopy (1HMRS) and histomorphometric data of glioblastomas. *Anal Quant Cytol Histol* 2007;29:199-207.

Otto B, Hermans M, Seifried C, Buchkremer M, **Lanfermann H**, Sitzer M. Neurosyphilis: important differential diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Nervenarzt* 2007;78:944-7.

Porto L, Hattingen E, Pilatus U, Kieslich M, Yan B, Schwabe D, Zanella FE, **Lanfermann H**. Proton magnetic resonance spectroscopy in childhood brainstem lesions. *Childs Nerv Syst* 2007;23:305-14.

Setzer M, Herminghaus S, Marquardt G, Tews DS, Pilatus U, Seifert V, Zanella F, **Lanfermann H**. Diagnostic impact of proton MR-spectroscopy versus image-guided stereotactic biopsy. *Acta Neurochir (Wien)* 2007;149:379-86.

Singer OC, Humpich MC, **Lanfermann H**, Neumann-Haefelin T. Yawning in acute anterior circulation stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1253-4.

Suess T, **Bokemeyer M**, Schomerus G, **Donnerstag F**, Manns MP, Klempnauer J, Kolbe H, Weissenborn K. Video documented follow-up of neurological symptoms in Wilson's disease after Liver transplantation. *Mov. Disord.* 2007;22:1036-8.

Weidauer S, **Lanfermann H**, Raabe A, Zanella F, Seifert V, Beck J. Impairment of cerebral perfusion and infarct patterns attributable to vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective MRI and DSA study. *Stroke* 2007;38:1831-6.

Weidauer S, Nichtweiß M, **Lanfermann H**. Primary central nervous system degeneration in elderly patients: Characteristic imaging features. *Radiologe* 2007;47:1117-25.

Willenborg KM, Stöver T, **Becker H**, Krauss JK, Lenarz T. Parapharyngealabszess und Osteomyelitis im Bereich des Dens axis. *Laryngo-Rhino-Otol* 2007;86:128-130.

Zajaczek JEW, **Rodt T**, Keberle M. Mitten ins Gesicht: Moderne bildgebende Diagnostik beim Gesichtsschädeltrauma. *Radiologe* 2007;47:591-7.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 23 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bruxmeyer A (Dr. med.): Vergleich der cochleomeatalen Szintigraphie und Magnetresonanztomographie bei kochleärer Otosklerose.

Roy M (Dr. med.): Die cerebrale Verarbeitung modifizierter Gesichter – Eine fMRT-Studie.

Institut für Radiologie

■ **Direktor: Prof. Dr. Michael Galanski**

Tel: 0511/532-3421 • E-Mail: galanski.m@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/238.html

Forschungsprofil

Die Forschungsaktivität des Institutes für Radiologie konzentriert sich auf vier Themenschwerpunkte.

1. Post-Processing von Bilddaten einschließlich der Computer-assistierten Diagnostik (CAD)
2. Quantifizierende Bildgebung von Organfunktionen
3. Experimentelle Radiologie / Kleintierbildgebung
4. Interventionelle Radiologie

Image Processing und CAD:

Die großen Datenmengen moderner Schnittbildverfahren, insbesondere der Computertomographie, verlangen neue Formen der Datenanalyse und -darstellung. Ziel ist es, dreidimensionale Darstellungsverfahren wie die Volume Rendering Technik über die bloße Befundpräsentation hinaus zu echten diagnostischen Werkzeugen weiterzuentwickeln. Darüberhinaus werden intelligente Algorithmen implementiert, die den Radiologen bei der Befunddetektion unterstützen. Dadurch soll die Bildbeurteilung beschleunigt, die Reproduzierbarkeit von Verlaufsbeurteilungen verbessert und damit insgesamt die diagnostische Sicherheit erhöht werde.

Quantifizierende Bildgebung von Organfunktionen:

Die Quantifizierung von Organfunktionen betrifft drei Organe: Herz/Gefäße, Leber und Niere. Die kardiovaskuläre Diagnostik verfolgt die Quantifizierung der regionalen Myokardperfusion als Hilfsmittel zur Diagnostik der koronaren Herzerkrankung. Hier bestehen Kooperationen unter anderem mit dem Universitätsklinikum Würzburg, Abteilung Experimentelle MR-Bildgebung. Die Quantifizierung von auf die Gefäßwand wirkenden Kräften soll es erlauben, frühzeitig eine Degeneration von Homograft-Prothesen zu erkennen oder aber eine individualisierte Beurteilung der Instabilität aortaler Aortenaneurysmata ermöglichen. Die Quantifizierung der Leberverfettung (global und regional) wird derzeit im Kleintiermodell verifiziert und soll mittelfristig die Translation in die klinische Bildgebung erfahren. Motiviert durch das IFB Transplantationsmedizin hat sich eine Arbeitsgruppe gebildet, die neue bildgebende Strategien in der Quantifizierung der Organfibrose von Leber und Niere mit Hilfe der MRT erarbeitet.

Experimentelle Bildgebung / Kleintierbildgebung

In einer Kooperation mit dem Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (Fh ITEM), werden verschiedene Bildgebungsstrategien an transgenen Kleintiermodellen erprobt. Das methodische Spektrum umfasst sowohl morphologische (microCT) als auch funktionelle / molekulare Verfahren (microPET, optische Bildgebung).

Interventionelle Radiologie:

Der Schwerpunkt der interventionell-radiologischen Forschungsaktivität liegt in der lokoregionären Therapie primärer und sekundärer Tumoren von Leber und Niere.

Forschungsprojekte

Experimentelle Kleintierbildgebung (Kooperation mit Prof. Borlak, Fraunhofer ITEM)

Tiermodelle sind ein wesentlicher Bestandteil der präklinischen medizinischen Forschung und erlauben sowohl die Untersuchung pathophysiologischer Grundlagen als auch die Entwicklung und Erprobung neuartiger Therapieverfahren in einem weitgehend intakten Gesamtorganismus, d.h. vor einem physiologisch authentischen Hintergrund. Mit der zunehmenden Verfügbarkeit dedizierte Bildgebungstechniken für Kleintiere eröffnet sich die Möglichkeit, sowohl morphologische als auch funktionelle und molekulare Parameter im Kleintier in-vivo zu visualisieren und quantifizieren. Erst die fehlende Invasivität dieser Techniken ermöglicht serielle Untersuchungen am Einzeltier und damit die reliable Erfassung der Dynamik physiologischer und pathologischer Prozesse. In Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer Institut für Toxikologie und experimentelle Medizin (Fh ITEM, Institutsleiter: Prof. Dr. J. Borlak) werden am dortigen Standort sowohl ein hochauflösender Mikro-Computertomograph (microCT), ein Mikro-Positronen-Emissions-Tomograph (microPET) und ein Gerät zur optischen Bildgebung betrieben. Der Forschungsschwerpunkt liegt hierbei auf der Etablierung und Validierung der bildgebenden Verfahren zur Anwendung an transgenen Mausmodellen des Adenokarzinoms der Lunge sowie des hepatozellulären Karzinoms.

Die microCT kann als primär anatomisches Bildgebungsverfahren die Morphologie von Versuchstieren mit hoher Auflösung abbilden und unter Verwendung spezifischer Kontrastmittel auch die Struktur parenchymatöser Organe sowie das Gefäßsystem abbilden. Die microPET als funktionelles Bildgebungsverfahren liefert komplementäre Informationen über metabolische und molekulare Vorgänge, jedoch in Abhängigkeit der Spezifität des verwendeten Tracers nur ein rarefiziertes anatomisches Grundgerüst. Über eine Registrierung und Fusion beider Modalitäten lassen sich die funktionellen Informationen der microPET eindeutig den korrespondierenden anatomischen Strukturen zuordnen.

Lungentumoren

Durch den Kooperationspartner Fh ITEM erfolgte die Etablierung der transgenen SPC-myc und SPC-raf Mausmodelle. Die Tiere entwickeln durch die Überexpression eines Proto-Onkogens (c-myc, c-raf), vermittelt durch den gewebsspezifischen Promoter Surfactant Protein C, Adenokarzinome der Lunge. Aufgrund des hohen Tumordruckes stellen sie hervorragende Modelle zur Analyse der Tumorgenese und möglicher Therapieansätze dar. Anhand von insgesamt etwa 140 microCT- und 40 [18F]-FDG microPET-Untersuchungen erfolgte einem ersten Schritt zunächst die Etablierung methodischer Grundlagen. Der Untersuchungsalgorithmus einschließlich der Isofluran-Inhalationsnarkose der Tiere und der Atemtrig-gerung wurde etabliert. Nachverarbeitungsstrategien zur Aufarbeitung von Schnittbilddaten können teilweise von Vorarbeiten mit analogen Verfahren in der humanen Bildgebung übertragen werden.

Spezifische Nachverarbeitungsstrategien zur Analyse der hochauflösenden anatomischen microCT und funktionellen microPET Daten wurden entwickelt und werden in folgenden kurz skizziert: Zur Erfassung der Tumorlast und des Tumorwachstums kann aufgrund des diffusen Tumorwachstums im vorhandenen Mausmodell keine Volumetrie einzelner Herde erfolgen. Daher wurde ein Verfahren etabliert, das die Abnahme des belüfteten Lungenvolumens als Surrogatmarker für den Tumorprogress misst. Die Segmentation der belüfteten Lungenabschnitte zur Volumetrie erfolgte mit einem Region-Growing-Segmentationsverfahren (Abb. 2). Intra- und Interobserver-Reliabilität des verwendeten Verfahrens wurde zur Evaluation bestimmt, die jeweils erreichten Werte von etwa 5% erlauben eine experimentelle Anwendung der Methode. Derzeit erfolgt die Validierung des Messverfahrens anhand einer Korrelation der Ergebnisse der Bildgebung mit histopathologischen Serienschnitten. Ein Nahziel ist die Erstellung von Zeit-Tumorlast-Kurven für die transgenen Mausmodelle zur Charakterisierung der Tumordynamik.

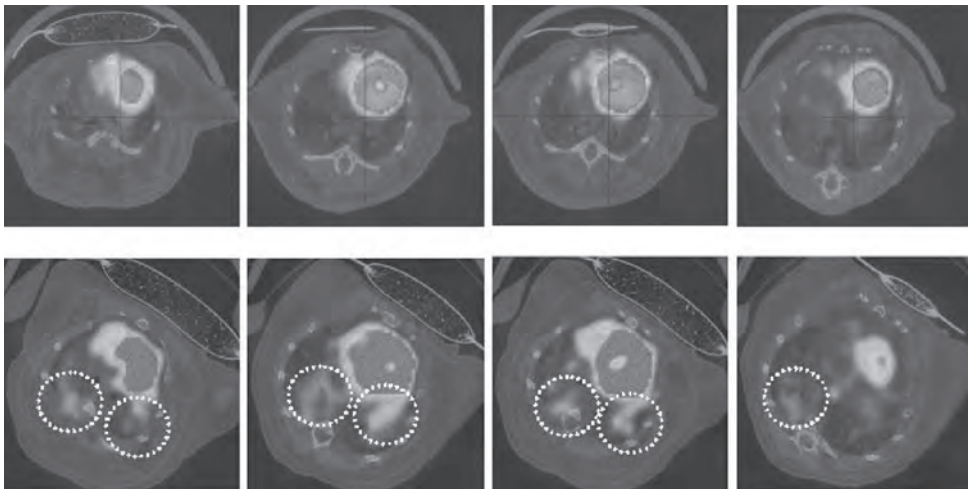


Abb. 1: microCT / FDG-microPET Fusionsdarstellungen im gesunden Tier (oben) und im Lungentumormodell (unten)

Lebertumoren:

Zwei transgene Tumormodelle des hepatozellulären Karzinoms der Maus sind beim Kooperationspartner Fraunhofer ITEM etabliert (AATmyc, EGF2B). Durch gezielte Überpression des Proto-Onkogens *c-myc* bzw. einer sekretierbaren Form des Epidermal Growth Factor (EGF) in Hepatozyten entwickeln die Tiere im Laufe von wenigen Monaten obligat einen multifokalen Tumorbefall der Leber und dienen als Modell zur Erprobung neuartiger Therapieansätze, die durch den Kooperationspartner entwickelt werden. Um eine nicht-invasive Verlaufsbeurteilung der Tumorlast in diesen Tieren zu ermöglichen, wurde ein kombinierter Bildgebungsansatz etabliert, der die Kontrastmittel-gestützte microCT mit der [18F]-FDG microPET kombiniert. Aufgrund der in Vergleich zur klinischen CT-Untersuchung deutlich verlängerten Untersuchungszeit von mehreren Minuten ist die Anwendung der im humanen Bereich etablierten, wasserlöslichen Kontrastmittel nicht möglich. Zum Einsatz kommen daher leberspezifi-

sche, iodhaltige Kontrastmittel, die über einen ApoE-Rezeptor vermittelten Mechanismus spezifisch in Hepatozyten aufgenommen werden und zu einer Anreicherung in regulärem Leberparenchym führen. Tumoren kommen demnach als "hypodense", d.h. im Vergleich zur Umgebung dunkle Läsionen zur Darstellung. In einer Untersuchung an 12 transgenen EGF2B Mäusen konnten mit dieser Technik hepatozelluläre Karzinome bis zu einem kleinsten Läsionsdurchmesser von 0,9mm nachgewiesen werden. Verlaufskontrollen im Abstand von 2 Wochen konnten zeigen, dass die Methode geeignet ist, den Tumorprogress zu visualisieren und quantifizieren.

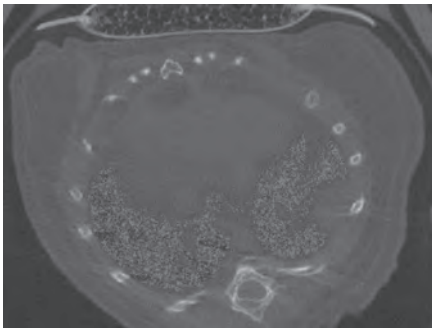


Abb. 2: Segmentation des belüfteten Lungenparenchyms

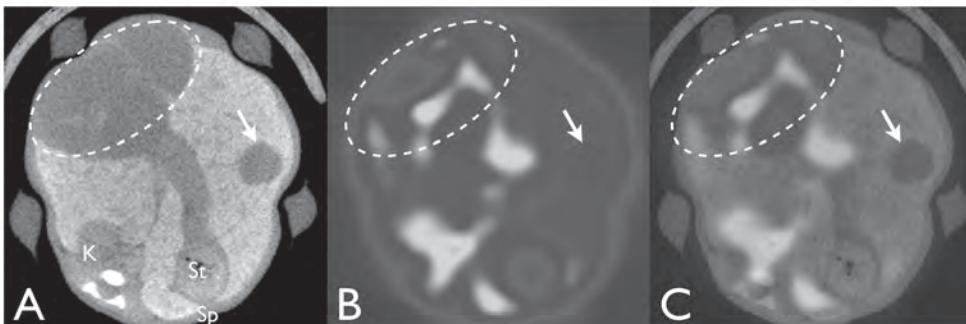


Abb. 3: microCT (A), microPET (B) und Fusionsdarstellung (C) des hepatozellulären Karzinoms im Mausmodell

Weiterhin wurden an o.g. EGF2B Mäusen [18F]-FDG microPET-Untersuchungen durchgeführt, mit den microCT-Datensätzen fusioniert und die Traceranreicherung in den Tumoren mit der Tumor-freien Leber verglichen (Abb. 3). Es konnte gezeigt werden, dass eine signifikante Anreicherung erst ab einer Tumorgroße von ca. 10mm zu beobachten ist. Diese Ergebnisse wurden mit Genexpressiondaten der entsprechenden Tiere verglichen. Korrespondierend zu den Resultaten der Bildgebung zeigt sich eine signifikante Überexpression der für den FDG-Uptake verantwortlichen Glucosetransporter sowie der Hexokinase-Isoenzyme ebenfalls nur für Tumoren > 10mm. Derzeit erfolgen ergänzende Studien zur Validierung der Bildgebung anhand der Korrelation mit histopathologischen Serienschritten.

Dosisaspekte:

Die Kleintierbildgebung mittels microCT führt zu einer im Vergleich zur humanen CT-Anwendung

überproportional hohen Belastung der Versuchstiere mit ionisierenden Strahlen. Bisherige Publikationen weisen darauf hin, dass insbesondere im Rahmen repetitiver microCT Untersuchungen durchaus biologisch relevante kumulative Dosen appliziert werden können. Vor dem Hintergrund der seriellen Anwendung des Verfahrens an tumortragenden Kleintieren zur Beurteilung des Erfolges neuartiger Therapieansätze bedarf es daher dringend ergänzender Untersuchungen zur präzisen Erfassung der tatsächlichen Strahlenbelastung sowie deren biologischer Wirksamkeit. Diesbezüglich sind bereits Studien zu dosimetrische Messungen an Phantomen sowie an Tierkadavern begonnen worden.

■ Ansprechpartner: Christian von Falck, Thomas Rodt

Weitere Forschungsprojekte

Postprocessing und Computer Aided Diagnosis (CAD)

Validierung der sonographischen Lebervolumetrie im Vergleich zu Schnittbildverfahren

■ Projektleiter: S. Jördens

Quantifizierung von Tumorlast und –wachstum durch volumetrische Verfahren

■ Projektleiter: H. Shin; Kooperation mit MeVis Research, Bremen

Quantifizierung der Myokardperfusion in der MRT

■ Projektleiter: D. Hartung, J. Lotz; Kooperation mit MeVis Research, Bremen

Volumetrische Erfassung der Perfusion von Tumoren

■ Projektleiter: H. Shin

Realistisches Volume Rendering von CT-Datensätzen

■ Projektleiter: H. Shin

Subvoxel-genaue Registrierung von hochauflösenden MSCT-Datensätzen

■ Projektleiter: H. Shin

Softwaregenerierte Phantome

■ Projektleiter: H. Shin, M. Galanski

Quantifizierende Bildgebung von Organfunktionen

Quantitative Flussmessungen im kardiovaskulären System

■ Projektleiter: J. Lotz

Kardiale Ischämiediagnostik mittels quantitativer First-Pass Perfusion

■ Projektleiter: D. Hartung

Quantitative Bestimmung des subkutanen und mesenterialen Fettgewebes in Relation zu Gesamtfett und Muskelmasse in Mäusen und Ratten unter dem Einfluß verschiedener Medikamente zur Regulation des Fettstoffwechsels

■ Projektleiter: J. Lotz; Förderung: Solvay Pharmaceuticals, Hannover

Quantifizierung der Leberverfettung mit Hilfe der Dixon-Methode und MR-Spektroskopie

■ Projektleiter: J. Lotz

Experimentelle Bildgebung / Kleintierbildgebung (Kooperationspartner: Prof. J. Borlak, Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin)

Dosimetrische Untersuchungen zur Strahlenbelastung und –auswirkung von microCT und microPET Untersuchungen an transgenen Mausmodellen

■ Projektleiter: G. Stamm, C. von Falck, T. Rodt

Etablierung und Validierung der multimodalen Bildgebung (microCT /microPET / MRT) in transgenen Mausmodellen des Adenokarzinoms der Lunge

■ Projektleiter: T. Rodt, C. von Falck

Etablierung und Validierung der multimodalen Bildgebung (microCT /microPET / MRT) in transgenen Mausmodellen des hepatozellulären Karzinoms

■ Projektleiter: C. von Falck, T. Rodt

Entwicklung und Evaluation von Softwaretools zur Quantifizierung der Tumorlast in transgenen Mausmodellen des Adenokarzinoms der Lunge

■ Projektleiter: T. Rodt, C. von Falck

Kardiovaskuläre Bildgebung

Wertigkeit der MSCT der Herzkranzgefäße bei bekannter koronarer Herzerkrankung zur präoperativen Diagnostik vor herzchirurgischen Eingriffen

■ Projektleiter: H. Rosenthal

Beitrag der koronaren Kalklast zur Risikostratifizierung der koronaren Herzerkrankung

■ Projektleiter: D. Hartung

MRT-Funktionsdiagnostik bei kongenitalen und erworbenen Vitien im Kindes- und Erwachsenenalter

■ Projektleiter: J. Lotz

Interventionelle Radiologie

Transarterielle Chemoembolisation der Leber

■ Projektleiter: T. Kirchhoff

CT-gesteuerte Radiofrequenzablation

■ Projektleiter: J. Lotz, C. Beil

TIPS-Implantation in der MHH: Konsekutive Beobachtungsstudie

■ Projektleiter: T. Kirchhoff; Förderung: Boston Scientific

Innovative Lehre

Etablierung eines Online-Prüfungssystems für die studentische Lehre / radiologische Weiterbildung auf Basis der Online-Lernplattform ILIAS

■ Projektleiter: J. Weidemann

Einsatzmöglichkeiten der Quicktime-Multimediaarchitektur für die Weiterbildung in der computertomographischen Diagnostik

■ Projektleiter: J. Weidemann

Realisierung eines interaktiven Leitfadens zur Polytrauma-Diagnostik in der Computertomographie mit Hilfe der Quicktime-Multimedia-Technologie

■ Projektleiter: J. Weidemann

Realisierung eines interaktiven Leitfadens zur PET/CT-Diagnostik mit Hilfe der Quicktime-Multimedia-Technologie

■ Projektleiter: J. Weidemann

Evaluation spezifischer hepatobiliärer Kontrastmittel in der Diagnostik zentraler Gallengangstumoren

■ Projektleiter: K. Ringe

Stellenwert der MRT und Multislice-CT bei der Diagnostik intrinsischer Bandverletzungen der Handwurzelknochen

■ Projektleiter: H. Rosenthal

Epidemiologie der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF)

■ Projektleiter: K. Ringe

Strahlenexposition in der Computertomographie

■ Projektleiter: M. Galanski

Bildqualität in Digitalen Volumen Tomographen in der Zahnmedizin

■ Projektleiter: M. Galanski

Originalpublikationen

- Aust MC, Spiess M, Kall S, Gohritz A, **Rosenthal H**, Pichelmaier M, Oehlert GT, Vogt PM. Gefäßchirurgische Interventionen und plastisch-rekonstruktive Chirurgie Ergebnisoptimierung in der Behandlung chronischer Wunden. *Chirurg* 2007; 78.
- Baraki H, Hagl C, Khaladj N, Kallenbach K, **Weidemann J**, Haverich A, Karck M. The frozen elephant trunk technique for treatment of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(2): 819-23.
- Bartling S, Leinung M, Graute J, **Rodt T**, Dullin C, Becker H, Lenarz T, Stöver T, Majdani O. Increase of Accuracy in Intra-operative Navigation through High-Resolution Flat-panel Volume Computed Tomography: Experimental Comparison with Multislice Computed Tomography-based Navigation. *Otology & Neurootology* 2007, 28: 129-134.
- Bartling S, Majdani O, Gupta R, **Rodt T**, Dullin C, Fitzgerald PF, Becker H. Large scan field, high spatial resolution flat-panel detector based volumetric CT of the whole human skull base and for maxillofacial imaging. *Dentomaxillofac Radiol.* 2007, 36: 317-27.
- David S, **Kirchhoff TD**, Haller H, Meier M. Heavy metal – rely on gut feelings: novel diagnostic approach to test drug compliance in patients with lanthanum intake. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2091-2092.
- Diensthuber M, Illner T, **Rodt T**, Lenarz T, Samii M, Brandis A, Stöver T., Erythropoietin and Erythropoietin Receptor Expression in Vestibular Schwannoma: Potential Role in Tumor Progression. *Otol Neurotol.* 2007, 28: 559-565.
- Frericks B, **Kirchhoff T**, **Shin H**, **Stamm G**, Merkesdal S, Abe T, Schenk A, Peitgen HO, Klempnauer J, **Galanski M**, Nashan B. Pre-operative volume calculation of the hepatic venous draining areas with multi-detektor row CT in adult living donor liver transplantation: impact on surgical procedure. *Eur Radiol* 2007; 16: 2803-2810.
- Galanski M**, Nagel HD, **Stamm G**. Pädiatrische CT-Expositionspraxis in Deutschland. *Rofo* 2007; 179: 1110-1111.
- Goerler H, Simon A, Gohrbandt B, Hagl C, Opelt P, **Weidemann J**, Haverich A, Strueber M. Heart-lung and lung transplantation in grown-up congenital heart disease: long-term single centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32(6):926-31.
- Haasper, C, Länger F, **Rosenthal H**, Knobloch K, Mössinger E, Krettek C, Bastian L, Cocydynia due to a Benign Notochordal Cell Tumor. *Spine* 2007; 32: 394-396.
- Hadem J, Cornberg M, Länger F, Schedel I, **Kirchhoff T**, Niedermeyer J, Manns MP, Schöfl C. Making sense of muscle fatigue and liver lesions. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 609-611.
- Hartung D**, Schafers M, Fujimoto S, Levkau B, Narula N, Kopka K, Virmani R, Reutelingsperger C, Hofstra L, Kolodgie FD, Petrov A, Narula J. Targeting of matrix metalloproteinase activation for noninvasive detection of vulnerable atherosclerotic lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007 Jun;34 Suppl 1:S1-8.
- Hartung D**, Petrov A, Haider N, Fujimoto S, Blankenberg F, Fujimoto A, Virmani R, Kolodgie FD, Strauss HW, Narula J. Radiolabeled Mono-

cyte Chemotactic Protein 1 for the Detection of Inflammation in Experimental Atherosclerosis. *J Nucl Med.* 2007; 48:1816–1821.

Hesse E, Moessinger E, **Rosenthal H**, Laenger F, Brabant G, Petrich T, Gratz KF, Bastian L. Oncogenic osteomalacia: exact tumor localization by coregistration of positron emission and computed tomography. *J Bone Miner Res* 2007; 22(1): 158-162.

Hesse E, **Rosenthal H**, Bastian L. Radiofrequency Ablation of a Tumor Causing Oncogenic Osteomalacia. *N Engl J Med* 2007; 357(4): 422-424.

Kamiya H, Hagl C, Kropivnitskaya I, **Weidemann J**, Kallenbach K, Khaladj N, Haverich A, Karck M. Quick proximal arch replacement with moderate hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(3):1055-8

Keberle M, **Schüttert M**, Lück HJ, **Galanski M**. Vergleich des Zugangs mit versus ohne lateralen Arm bei der stereotaktischen Vakuumbiopsie. *Geburtsh Frauenheilk* 2007; 66: 1066-1072.

Kirchhoff TD, Bleck JS, Dettmer A, Chavan A, **Rosenthal H**, Merkesdal S, Frericks B, Zender L, Malek NP, Greten TF, Kubicka S, Manns MP, **Galanski M**. Transarterial chemoembolization using degradable starch atmospheres and iodized oil in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 259-266

Klima U, Beilner J, Bagaev E, Fischer S, Kofidis T, **Lotz J**. MRI-Based Safety Evaluation of the Ventrica Magnetic Coronary Anastomotic System. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007; 15:24-29.

Majdani O, Bartling S, **Rodt T**, Eilers H, Dullin

C, Issa G, Rau T, Lenarz M, Lenarz T, Leinung M. Volume Computer Tomography for navigated procedures at the lateral skull base – proof of feasibility on phantom and human temporal bone specimens. *GMS CURAC* 2007, Vol. 2(1), ISSN 1863 – 3153.

Meier M, Beigel A, Schiffer L, **Lotz J**, Hiss M, Mengel M, Haller H, Schwarz A. Magnetic resonance imaging in a patient with chronic lithium nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(1):278-279.

Ono M, Goerler H, Boethig D, Westhoff-Bleck M, **Hartung D**, Breymann T. Valve-sparing operation for aortic root aneurysm late after Mustard procedure. *Ann Thorac Surg.* 2007 Jun;83(6):2224-6.

Opherk JP, **Lotz J**, **Galanski M**. Kardiale Infiltration als Komplikation eines kutanen T-lymphoblastischen Non-Hodgkin-Lymphoms. *Rofo* 2007; 179(2): 175-176

Opherk JP, Yampolsky P, Hardt SE, Schoels W, Katus HA, Koenen M, Zehelein J. Cardiac specific activation of Cre expression at late fetal development. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 359(2): 209-213.

Ringe K, **Schirg E**, Melter M, Flemming P, Ringe B, Becker T, **Galanski M**. Der kongenitale portosystemische Shunt. Zwei Fallvorstellungen einer Abernethy-Malformation Typ 1 und Überblick über die Literatur. *Radiologe* 2007 Sep 20 [epub ahead of print].

Ringe K, **Weidemann J**, **Rosenthal H**, **Keberle M**, Chavan A, **Galanski M**. Transhepatic preoperative portal vein embolization using the Amplatzer Vascular Plug: Report of four cases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30(6): 1245-7.

Rodt T, Diensthuber M, Rittierodt M, Krauss JK. Ping-Pong Fraktur; Fallbericht und Literaturübersicht zu den Behandlungsoptionen kindlicher Impressionsfrakturen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2007, DOI 10.1007/s00112-007-1622-6.

Rodt T, Köppen G, Lorenz M, Majdani O, Leinung M, Bartling S, Kaminsky J, Krauss JK. Placement of Intraventricular Catheters using Flexible Electromagnetic Navigation and a Dynamic Reference Frame: A New Technique. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2007, 85: 243-248.

Rodt T, Schlesinger A, Schramm A, Diensthuber M, Rittierodt M, Krauss JK. 3D visualization and simulation of frontoorbital advancement in metopic synostosis. *Childs Nerv Syst.* 2007, 23: 1313-1317.

Sarai M, **Hartung D**, Petrov A, Zhou J, Narula N, Hofstra L, Kolodgie F, Isobe S, Fujimoto S, Vanderheyden J-L, Virmani R, Reutelingsperger C, Wong ND, Gupta S, Narula J. Broad and Specific Caspase Inhibitor-Induced Acute Repression of Apoptosis in Atherosclerotic Lesions Evaluated by Radiolabeled Annexin A5 Imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2305–12.

Simon AR, Baraki H, **Weidemann J**, Harringer W, **Galanski M**, Haverich A. High-resolution 64-slice helical-computer-assisted-tomographical-angiography as a diagnostic tool before CABG surgery: the dawn of a new era ? *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32(6):896-901.

Stavrou, GA, Tzias Z, **von Falck C**, Habib N, Oldhafer KJ. Hepatic resection using heat coagulative necrosis. First report of successful trisegmentectomy after hypertrophy induction. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392(1): 95-97.

Tutarel O, **Lotz J**, Roentgen P, Drexler H, Meyer GP, Westhoff-Bleck M. Pregnancy in a Marfan

patient with pre-existing aortic dissection. *Int J Cardiol* 2007;114(2):E36-37.

von Falck C, Beer G, Gratz KF, **Galanski M**. Renal metastases from follicular thyroid cancer on SPECT/CT. *Clin Nucl Med* 2007; 32(9): 751-752.

von Falck C, Boerner AR, **Galanski M**, Knapp WH. Neuroendocrine tumour of the mediastinum: fusion of 18F-FDG and 68Ga-DOTATOC PET/DT datasets demonstrates different degrees of differentiation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(5): 812.

von Falck C, Maecker B, **Schirg E**, Boerner AR, Knapp WH, Klein C, **Galanski M**. Post transplant lymphoproliferative disease in pediatric solid organ transplant patients: a possible role for [18F]-FDG-PET/CT in initial staging and therapy monitoring. *Eur J Radiol* 2007; 63(3): 427-435.

von Falck C, **Rosenthal H**, Gratz KF, **Galanski M**. Nonossifying fibroma can mimic residual lymphoma in FDG PET: additional value of combined PET/CT. *Clin Nucl Med* 2007; 32(8): 640-642.

Wagner AD, Meyer GP, Rihl M, Rathmann A, Wittkop U, Zeidler H, Haller H, **Lotz J**. Acute coronary syndrome associated with Churg-Strauss syndrome. *Vascular Health and Risk Management* 2007;3(5):5.

Übersichtsarbeiten

Boozari B, **Lotz J**, **Galanski M**, Gebel M. Bildgebende Diagnostik von Lebertumoren. *Internist* 2007; 48: 8-20.

Fink C, Goyen M, **Lotz J**. Magnetic resonance angiography with blood-pool contrast agents:

future applications. Eur Radiol 2007; 17 Suppl 2:B38-44.

Lotz J. Flussmessungen in der kardialen MRT. Radiologie 2007; 4(7): 333-341.

Opherk JP, Rosenthal H, Galanski M. MDCT Klassifikation knöcherner Verletzungen des Sprunggelenks und des Fußes. Radiologie 2007; 47(3):224-230.

Rosenthal H. Radiologische Diagnostik des Ellenbogengelenks. Radiologie up 2 date 2007; 7: 227-244.

Shin H. Wissenswertes zur Untersuchungstechnik bei Multislice-CT: Ein Leitfaden für die Praxis. Radiologie up 2 date 2007; 7: 33-40.

Zajaczek JE, **Rodt T, Keberle M.** Mitten ins Gesicht: Moderne bildgebende Diagnostik beim Gesichtsschädeltrauma. Radiologie. 2007 47: 591-597.

Buchbeiträge, Monographien, Herausgeberschaft von Büchern

Kirchhoff TD, Rosenthal H. Interventionen am Gefäßsystem: Transjugulärer portosystemischer Shunt (TIPS). In: Freyschmidt J, Hahn D, editors. Handbuch Diagnostische Radiologie Band 5: Kardiovaskuläres System. Heidelberg 2007: Springer Verlag; 2007.

Stamm G. Collective Radiation Dose from MDCT: Critical Review of Surveys Studies. Radiation Dose from Adult and Pediatric Multidetector Computed Tomography. Tack, D. und Gevenois, P. A., Springer (2007): 81-99.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 62 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Timm Kirchhoff (PD Dr.): Transarterielle Chemoembolisation von Tumoren der Leber: Indikation, Verlauf, Prädiktion von Therapieerfolg und Überleben.

Hoen-oh Shin (PD Dr.): Automatische Detektion von Lungenrundherden in der Computertomographie: Segmentation durch eine markerbasierte Wasserscheidentransformation.

Promotionen

Steffen Jördens (Dr. med.): Evaluation eines Algorithmus zur automatischen Klassifikation von segmentierten Strukturen aus CT-Datensätzen am Beispiel der menschlichen Wirbelsäule.

Wissenschaftspreise

Sabine Dettmer (Dr. med.): Posterpreis der Gesellschaft für Medizinische Ausbildung zum Thema: „Ein Wahlpflichtfach in der Vorklinik führt zur integrativen Ausbildung“.

Hoen-oh Shin (PD Dr. med.): Posterpreis (magna cum laude) anlässlich des 89. Deutschen Röntgenkongresses zum Thema „Einsatz von Thin-Slab-Techniken in der Mehrschicht-CT des Körperstammes“.

Gesche Diekhaus, Jürgen Weidemann (Dr. med.), C. von Falck (Dr. med.) et al.: Posterpreis (cum laude) anlässlich des 89. Deutschen Röntgenkongresses zum Thema „PET/CT-Diagnostik - Ein interaktiver Tutor“.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

M. Galanski (Prof. Dr. med.): DFG Gutachter; Herausgeber: Radiologie Up2Date, Thieme-Verlag.

J. Lotz (PD Dr.): Mitglied des Vorstandes der AG Herzbildgebung der Deutschen Röntgengesellschaft.

T. Kirchoff (PD Dr.): Zertifizierter Ausbilder der DEGUM; 1. Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Regionale Tumorthherapie (ART).

Institut für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie

■ Direktor: Prof. Dr. Johann H. Karstens

Tel.: 0511 / 532-2574 • E-Mail: karstens.jh@MH-Hannover.de • www.mh-hannover.de/261

Forschungsprofil

Die Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie hat folgende wissenschaftliche Schwerpunkte:

- Grundlagen-orientierte Forschung auf dem Gebiet der molekulargenetischen Aspekte der Strahlentherapie des Mammakarzinoms und des Prostatakarzinoms.
- Klinisch-relevante Aspekte einer gesteigerten Strahlensensibilität.
- Bildgeführte Hochpräzisions-Strahlentherapie, und zwar sowohl im Gehirn als auch am Körperstamm.
- Ganzkörperbestrahlungen als Konditionierungskomponente vor einer Stammzelltransplantation.
- Untersuchungen zur Lebensqualität während und nach Radiotherapie.
- Strahlentherapie von Kindern im Rahmen von multizentrischen Studienkonzepten mit Entwicklung spezieller Bestrahlungstechniken.
- Überprüfung der Indikation und Einbringen von Patienten in eine Strahlentherapie mit Hadronen (Kohlenstoffschwerionen oder Protonen).
- Teilnahme an klinischen Studien, wobei eine interdisziplinäre Absprache in zahlreichen regelmäßigen Tumorboards gewährleistet ist.

Ein wesentliches Anliegen der Abteilung sind interdisziplinär abgestimmte multimodale Behandlungskonzepte, die bereits bei Diagnosestellung ein Zusammenwirken von Operation, Strahlentherapie und medikamentöser Tumortherapie gewährleisten.

Forschungsprojekte

Nebenwirkungen in der Strahlentherapie: Untersuchungen und aktuelle Gesichtspunkte

Zur Einordnung von akuten und chronischen Strahlenfolgen fehlten über viele Jahre hinweg objektive reproduzierbare Kriterien. Die Tabelle zeigt eine Übersicht der Nebenwirkungseinteilungen.

Einteilung	Inhalt	Bewertung für die Radioonkologie
WHO (1979)	4 Schweregrade (gering, mäßig, stark, lebensbedrohlich), ggf. Grad 5 = letal	Unzureichend, da für die medikamentöse Tumortherapie entwickelt
RTOG (1984)	4 Schweregrade (gering, mäßig, stark, lebensbedrohlich)	Als erste Version mittlerweile weiterentwickelt, nicht mehr in Gebrauch
CTC (1984)	4 Schweregrade (gering, mäßig, stark, lebensbedrohlich)	Vorläuferversion von CTCAE, in erster Linie für die medikamentöse Tumortherapie
RTOG + EORTC (1995)	4 Stufen-Erfassung von akuten und chronischen Strahlenreaktionen	Akzeptierte Erfassung von akuten und chronischen Folgen der Radiotherapie
LENT/SOMA (1995)	Organbez. Erfassung von Spätfolgen aller Therapieformen in 4 Stufen / 8 Kriterien	Sehr komplex, für die Routine ungeeignet
CTCAE Version 3.0 (2003)	Alle onkologischen Therapieformen, akut und chronisch, 5 Schweregrade	Als Wörterbuch bzw. Lexikon sehr gut geeignet, sonst: Studien

Die WHO-Toxizitäts-Kriterien wurden 1979 publiziert und galten über viele Jahre als Standard, wenngleich die Kriterien eindeutig ausgerichtet sind auf die Nebenwirkungen der medikamentösen Tumortherapie (d.h. der Zytostatika). Fünf Jahre später entstanden unter Koordination des National Cancer Institute (NCI) der USA die Common Toxicity Criteria (CTC). Diese Einteilung war detaillierter als die WHO-Kriterien, aber ebenfalls für die medikamentöse Tumortherapie konzipiert. Durch multizentrische Studien waren kooperative Gruppen wie zum Beispiel die RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) und die EORTC (European Organization for Research in the Treatment of Cancer) aufgefordert, vergleichbare Kriterien zur Beurteilung von akuten und chronischen Folgen zu definieren. 1995 kam es zu einer gemeinsamen Systematik, nach dem die RTOG bereits 1984 eine erste Einteilung veröffentlicht hatte. Für alle durch onkologische Therapieverfahren ausgelöste Spätfolgen, auch solche, die von chirurgischen, chemo- oder radiotherapeutischen Maßnahmen allein oder in Kombination ausgelöst waren, wurde 1995 das LENT-SOMA-System entwickelt (Akronym für: Late Effects of Normal Tissues and Subjective Objective Management and Analytic categories). Mit diesem System werden keine durch onkologische Behandlungen induzierten Sekundärtumoren erfasst: dafür sind Spezialregister sinnvoll (dies wird in Deutschland zum Teil bei Kindern realisiert, jedoch nicht bei Erwachsenen).

Am umfassendsten ist die sowohl für frühe als auch für späte Nebenwirkungen geeignete CTCAE (Common Toxicity Criteria for Adverse Events) des NCI. Von 1984 bis 2002 als Common Toxicity Criteria bekannt, wurde diese Einteilung 2003 umgetauft und kann praktisch als Lexikon bzw. Wörterbuch für die frühen und späten Nebenwirkungen aller onkologischen Therapieformen verwendet werden. Abgesehen von Studien eignet sich diese Einteilung auch für die Routine, da besonderer Wert auf die Trennschärfe zwischen G2 und G3 gelegt wurde. Eigene Untersuchungen ergaben, dass durch eine für brusterhaltend operierte Patientinnen speziell entwickelte multisegmentale Bestrahlungstechnik die feuchten cutanen Strahlenreaktionen (G2 patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; G3 moist desquamation other than skin folds and creases) erheblich reduziert werden können. Im Hinblick auf die Spätfolgen (Teleangiektasien G1: few, G2: moderate number, G3: many and confluent) nahezu vollständig vermieden werden können. Am Beispiel der Mukositis im HNO-Bereich konnte in einer laufenden prospektiven Beobachtungsstudie die Trennschärfe zwischen G2 und G3

eindrucksvoll belegt werden. Ein weiteres Beispiel ist die Alopezie. Konsequenterweise kennt CTCAE für die Alopezie nur G1 (thinning or patchy) und G2 (komplett, ohne G3 und G4). In einer eigenen Beobachtungsstudie soll aktuell eine Dosiswirkungsbeziehung der permanenten Alopezie nach Bestrahlung der behaarten Kopfhaut etabliert werden. Hierzu geeignet sind Patienten mit Teilhirnbestrahlung bei hirneigenen Tumoren aufgrund der sehr heterogenen Kopfhautdosen und der häufig nicht zu Haarverlust führenden Begleit-Chemotherapie.

Die Diskussion um die Induktion von Sekundärtumoren durch onkologische Therapieformen ist wegen der stetig günstigeren krankheitsbezogenen Überlebensraten, durch die modernen Formen der Strahlentherapie (Intensitätsmodulierte Radiotherapie = IMRT mit einer deutlichen Vergrößerung des Niedrigdosiszielvolumens), durch die Strahlentherapie mit Protonen bzw. Ionen, aber auch durch die Kombination der Strahlentherapie mit einer Chemotherapie und mit Biologicals intensiviert. Als Sachverständiger (J.H. Karstens) der Strahlenschutzkommission soll in diesem Zusammenhang auf eine aktuelle Stellungnahme der Strahlenschutzkommission (www.ssk.de) hingewiesen werden: bei der Therapie mit Protonen oder Schwerionen ergibt sich ein steilerer Dosisgradient im Hochdosisbereich als dies mit den herkömmlichen Methoden erreichbar ist. Dies kann von Vorteil sein. Darüber hinaus lässt sich das Niedrigdosisvolumen mit den neuen Formen der Strahlentherapie verringern mit der möglichen Konsequenz einer Verringerung des Risikos der stochastischen Strahleneffekte – also der radiogen induzierten Sekundärtumoren. Bezüglich der Therapie mit Schwerionen oder Protonen arbeitet die MHH-Strahlentherapie seit mehr als 10 Jahren mit Heidelberg zusammen; zusätzlich besteht aktuell eine Kooperationsvereinbarung mit dem konkret geplanten Partikelzentrum in Kiel. Die Frage, ob ein – vermeintlicher – Zweittumor im Hochdosis- oder Niedrigdosisvolumen oder aber im Randbereich liegt, ist von allergrößter Bedeutung. Wenige Daten weisen darauf hin, dass radiogene Zweittumoren sich eher im Randbereich als im Hochdosisvolumen entwickeln. Bei fehlenden flächendeckenden Krebsregistern in der BRD und unvollständigen fachbezogenen Nachuntersuchungen der bestrahlten Patienten besteht hier dringend Handlungsbedarf, um Langzeitdaten zu generieren. In diesem Zusammenhang ist es bemerkenswert, dass nur die CTCAE auf dieses Problem eingeht. G1 und G2 entfallen hierbei, G3 wäre ein Basaliom oder Plattenepithelkarzinom der Haut und G4 wären solide Tumoren, Leukämien oder maligne Lymphome. In der Abteilung Strahlentherapie und Spezielle Onkologie wird die Nachbeobachtung, auch im Hinblick auf die beschriebene Problematik, intensiviert, nachdem die 13. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie unter Leitung der MHH-Strahlentherapie sich speziell mit dem Begriff des Cancer Survivorship befasst hat. Die Klinik für Strahlentherapie der MHH beteiligt sich an der Erfassung von behandlungsassoziierten Spätfolgen bei malignen Erkrankungen im Kindesalter. Hierzu existiert in Münster das Register zur Erfassung von Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter.

Weitere Forschungsprojekte

Radiochemotherapie mit wöchentlichen Cisplatingaben vom 40 mg/qm bei 103 Kopf-Hals-Tumorpatienten: Kumulative Cisplatingabe und Überleben

■ Projektleiter: D. Steinmann, B. Cerny, J.H. Karstens, M. Bremer

Lebensqualitäts- (LQ-)Effekte der Strahlentherapie von Hirnmetastasen: prospektive Pilotstudie des DEGRO-LQ-Arbeitskreises

■ Projektleiter: D. Steinmann, C. Schäfer, B. van Oorschot, H.J. Wypior, F. Bruns, T. Bölling, S. Sehlen, J. Hagg, A. Bayerl, M. Hipp, D. Vordermark

Beobachtungsstudie zur Prophylaxe und Therapie von radiogen induzierter oraler Mucositis mit dem Komplexmittel Traumeel S bei der Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumor-Patienten

■ Projektleiter: D. Steimann, V. Eilers, T. Hamann, M. Fink

Einfluss einer Mutation im CHEK2-Gen bei Brustkrebspatientinnen nach brusterhaltender Operation auf den weiteren Krankheitsverlauf

■ Projektleiter: A. Meyer, Th. Dörk, M. Bremer

Genpolymorphismen und ihre Bedeutung für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms

■ Projektleiter: A. Meyer, T. Dörk, S. Machtens, M. Bremer

Prävalenz und Nebenwirkungsrate von Trägern des TGF-beta1-Gen Polymorphismus Leu10Pro bei der LDR-Brachytherapie (permanente Seeds-Implantation) des Prostatakarzinoms:

■ Projektleiter: A. Meyer, T. Dörk, S. Machtens, M. Bremer

Prostatakarzinom und genetische Empfänglichkeit: Zusammenhang zwischen dem chromosomalen Locus 8q24 und dem Risiko einer Erkrankung

■ Projektleiter: A. Meyer, T. Dörk, S. Machtens, M. Bremer

Untersuchungen zur Effektivität der neoadjuvanten Radiochemotherapie im multimodalen Therapiekonzept des lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms

■ Projektleiter: F. Bruns, T. Lerch, F. Helfritz, M. Winkler, J.H. Karstens

Einbringen von Patienten in eine Strahlentherapie mit Hadronen (Kohlenstoffschwerionen oder Protonen) in Kooperation: Universität Heidelberg, Deutsches Krebsforschungszentrum/Gesellschaft für Schwerionenforschung in Darmstadt

■ Projektleiter: J.H. Karstens, M. Bremer

Supportive Maßnahmen in der Strahlentherapie - Stellenwert von Selen in der Behandlung von gynäkologischen Tumoren in der adjuvanten Situation

■ Projektleiter: F. Bruns

Supportive Maßnahmen in der Strahlentherapie – Stellenwert von Selen in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren in der adjuvanten Situation

■ Projektleiter: F. Bruns

Supportive Maßnahmen in der Strahlentherapie – Stellenwert von Oxetacain in der Behandlung der radiogenen Ösophagitis

■ Projektleiter: F. Bruns, D. Riesenbeck, R. Mücke, M. Klasser, N. Willich

Multizentrische Studie zur Therapieoptimierung beim lokal fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinom Erwachsener mit Radiochemotherapie und adjuvanten Interferon (NPC-RCI-Audult-2007)

■ Projektleiter: M. Bremer, G. Grabenbauer, H. Christiansen, C. Albrecht, H.J. Wagner, L. Füzesi, A. Martin, V. Bonkowsky, R. Mertens, K. Weigand-Köhler, H.E. von der Leyen

Einfluss von Konditionierungsprotokollen mit und ohne Ganzkörperbestrahlung vor Stammzelltransplantation auf die Häufigkeit der aktuellen GvHD

■ Projektleiter: S. Schwarte, M. Eder, E. Dammann, M. Bremer, E. Mischak-Weissinger

Bildgeführte intra- und extracranielle stereotaktisch geführte Strahlentherapie (sog. Radiochirurgie) als einzeitige oder vielfach fraktionierte Radiotherapie

■ Projektleiter: M. Bremer, A. Meyer, J.H. Karstens

Quantifikation der Dosis-Volumen-Histogramme bei der definitiven Bestrahlung des Bronchialkarzinoms

■ Projektleiter: A. Meyer, M. Bremer, N. Hettenbach

Bedeutung der Gesamtbehandlungszeit bei Kopf-Hals-Tumoren mit alleiniger oder postoperativer Strahlentherapie

■ Projektleiter: S. Dahlke, M. Bremer

Dosisabhängigkeit der permanenten Alopezie nach Ganz- oder Teilschädelbestrahlung

■ Projektleiter: T. Hamann, D. Steinmann, M. Bremer

Subjektives Rehabilitationsbedürfnis und Fatigue-Symptomatik bei postoperativ bestrahlten Mammakarzinom-Patientinnen

■ Projektleiter: T. Hamann, F. Bruns, M. Bremer

Originalpublikationen

Easton DF, Polley KA, Dunning AM, Pharoah PDP, Thompson D, Ballinger DG, Struwing JP, Morrison J, Field H, Luben R, Wareham N, Ahmed S, Healey CS, Bowman R, The S: E. A. R. C. H. collaborators, Meyer KB, Haiman CA, Kolonel LK, Henderson BE, Le Marchand L, Brennan P, Sangrajrang S, Gaborieau V, Odefrey F, Shen C-Y, Wu P-E, Wang H-C, Eccles D, Gareth Evans D, Peto J, Fletcher O, Johnson N, Seal S, Stratton MR, Rahmann N, Chevenix-Trench G, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Axelsson CK, Garcia-Closas M, Brinton L, Chanock S, Lissowska J, Peplonska B, Nevanlinna H, Fagerholm R, Eerola H, Kang D, Yoo K-Y, Noh D-Y, Ahn S-H, Hunter DJ, Hankinson SE, Cox DG, Hall P, Wedren S, Liu J, Low Y-L, **Bogdanova N**, Schürmann P, Dörk T, Tollenaar RAEM, Jacobi CE, Devilee P, Klijn JGM, Sigurdson AJ, Doody MM, Alexander BH, Zhang J, Cox A, Brock IW, MacPherson G, Reed MWR, Couch F, Goode EL, Olson JE, Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Uitterlinden A, Rivadeneira F, Milne RL, Ribas G, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Hopper JL, McCredie M, Southey M, Giles GG, Schroen C, Justenhoven C, Brauch H, Hamann U, Ko Y-D, Spurdle AB, Beesely J, Chen X, kConFab, AOCs Management Group, Mannermaa A, Kosma V-M, Kataja V, Hartikainen J, Day NE, Cox DR, Ponder BAJ: A genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007; 447: 1087-1093.

Rades D, Rudat V, Veninga Th, Stalpers L, Basic H, **Karstens JH**, Hoskin PJ, Schild SE: Predicting post-treatment ambulatory status in patients irradiated for metastatic spinal cord. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007;

Blaut M, **Bogdanova N**, **Bremer M**, **Karstens JH**, Hillemanns P, Dörk T: No association

between TopBP1 missense variant Arg309Cys and breast cancer in a German hospital-based case-control study.

Bogdanova N, Feshchenko S, Schürmann P, **Waldes R**, **Wieland B**, Hillemanns P, Lazjuk GI, Rogov YI, Dammann O, **Bremer M**, **Karstens JH**, Sohn Ch, Varon R, Dörk T: Nijmegen Breakage Syndrome mutations and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 2007; advanced online publication 23rd October 2007, DOI: 10.1002/ijc.23168.

Bogdanova N, Feshchenko S, Cybulski C, Dörk T: CHEK2 mutation and hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 26 (correspondence).

Bogdanova N, Schürmann P, **Waldes R**, Feshchenko S, Zalutsky IV, **Bremer M**, Dörk T: NBS1 variant I171V and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2007; advanced online publication 30th November 2007, DOI: 10.1007/s10549-007-9820-4.

Kortmann R-D, Bongartz R, Dieckmann K, Dunst J, Flentje M, Gademann G, Christiansen H, Kamp-rad FH, **Karstens JH**, Pape H, Rühl U, Schmidt BF, Schuck A, Schulz-Ertner D, Schwarz R, Timmermann B, Rube Ch: Anforderungen und Leistungsprofile der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie (APRO): Eine Bestandsaufnahme und Darstellung zukünftiger Entwicklungen. *Klin Pädiatr* 2007; 219: 166-172.

Cox A, Dunning AM, Garcia-Closas M, Balasubramanian S, Reed MWR, Pooley KA, Scollen S, Ponder BAJ, Chanock S, Lissowska J, Brinton L, Southey MC, Hopper JL, McCredie MRE, Giles GG, Fletcher O, Johnson N, dos Santos Silva I, Gibson L, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Axelsson CK, Torres D, Hamann U, Justenhoven C, Brauch H, Chang-Claude J, Kropp S, Risch A,

Wang-Gohrke S, Schürmann P, **Bogdanova N**, Dörk T, Fagerholm R, Aaltonen K, Blomqvist C, Nevanlinna H, Seal S, The Breast Cancer Susceptibility Collaboration (UK), Stratton MR, Rahman N, Sangrajrang S, Hughes D, Odefrey F, Brennan P, Spurdle AB, Chenevix-Trench G, Beesley J, The Katherine Cunningham Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer, Mannermaa A, Hartikainen J, Kataja V, Kosma V-M, Couch FJ, Olson J, Goode EL, Broeks A, Schmidt MK, Hogervorst FBL, Van't Veer LJ, Kang D, Yoo K-Y, Noh D-Y, Ahn S-H, Wedrén S, Hall P, Low Y-L, Liu J, Milne RL, Ribas G, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Sigurdson AJ, Stredrick DL, Alexander BH, Struewing JP, Pharoah PDP, Easton DF. A common coding variant in CASP8 is associated with breast cancer risk. *Nature Genet* 2007; 39: 352-358.

Schneider J, Philipp M, **Yamini P**, Dörk T, Woitowitz HJ. ATM gene mutations in former uranium miners of SDAG Wismut: A pilot study. *Oncol Rep* 2007; 17(2): 477-82.

Rades D, Veninga Th, Stalpers L, Basic H, Rudat V, **Karstens JH**, Dunst J, Schild SE: Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patients with oligometastases. *J Clin Oncol* 2007; 25: 50-56.

Rades D, **Karstens JH**, Hoskin PJ, Rudat V, Veninga Th, Schild SE, Dunst J: Escalation of radiation dose beyond 30 Gy in 10 fractions for metastatic spinal cord compression. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007; 67: 525-531

Rades D, Veninga Th, Stalpers L, Basic H, Hoskin PJ, **Karstens JH**, Schild SE, Dunst J: Improved posttreatment functional outcome is associated with better survival in patients irradiated for metastatic spinal cord compression. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007; 67: 1506-1509.

Rades D, Hoskin PJ, **Karstens JH**, Rudat V, Veninga Th, Stalpers L, Schild SE, Dunst J: Radiotherapy of metastatic spinal cord compression in very elderly patients. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007; 67: 256-263.

Rades D, Fehlaue F, Veninga T, Lukas JA, Stalpers MD, Basic H, Hoskin PJ, Rudat V, **Karstens JH**, Schild SE, Dunst J: Functional outcome and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression in patients with cancer of unknown primary. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007; 67: 532-537.

Meyer A, Dörk T, Sohn C, **Karstens JH**, **Bremer M**: Breast cancer in patients carrying a germ-line CHEK2 mutation: outcome after breast conserving surgery and adjuvant radiotherapy. *Radiother Oncol* 2007; 82: 349-353.

Meyer A, **Bruns F**, Richter K, Grünwald V, **Karstens JH**: Small cell cancer of the anal canal – case report of a rare tumor. *Anticancer Res* 2007; 27: 1047-1050.

Meyer A, Behrend M: 32-year survival with metastatic adrenal cortical carcinoma – update of a case report. *Anticancer Res* 2007; 27: 1045-1046.

Meyer A, Wilhelm B, Dörk T, **Bremer M**, **Baumann R**, **Karstens JH**, Machtens S: ATM missense variant P1054R predisposes to prostate cancer. *Radiother Oncol* 2007; 83: 283-288.

Meyer A, Behrend M: Pancreatic head resection for invasive colon cancer--apropos of a case. *Anticancer Res* 2007; 27: 1733-1736.

Meyer A: Genetische Determinanten der Strahlensensibilität bei der LDR-Brachytherapie des Prostatakarzinoms. *Der Urologe A* 2007; 46: 1103-1104.

Machtens S, Serth J, **Meyer A**, Kleinhorst C, Ommer KJ, Herbst U, Kieruij M, Boerner AR: Positron emission tomography (PET) in the urooncological evaluation of the small pelvis. *World J Urol* 2007; 25: 341-349.

Bruns F, Franzki C, Wegener G, **Karstens JH**: Definitive conformal radiotherapy for localized high-risk prostate cancer: A long-term follow-up study with PSA course. *Anticancer Research* 27(4A): 1847-1852, 2007.

Bruns F, Steinmann D, Micke O: Spiritualität in der Onkologie. *Onkologie* 13(6): 490-498, 2007.

Schwarte S, Brabant EG, Bastian L, **Bruns F**: Cortisol as a possible marker of metastatic adrenocortical carcinoma: A case report with 3-year follow-up. *Anticancer Research* 27(4A): 1917-1920, 2007.

Büntzel J, Glatzel M, Mücke R, Micke O, **Bruns F**: Influence of amifostine on late radiation-toxicity in head and neck cancer - A follow-up study. *Anticancer Research* 27(4A): 1953-1956, 2007.

Büntzel J, **Bruns F**, Glatzel M, Garayev A, Mücke R, Kisters K, Schäfer U, Schönekaes K, Micke O: Zinc concentrations in serum during head and neck cancer progression. *Anticancer Research* 27(4A): 1941-1943, 2007.

Micke O, Mücke R, **Bruns F**, Kisters K, Büntzel J: Some clinical results on selenium in radiation oncology. Letter on W. Dörr: Effects of selenium on radiation responses of tumor cells and tissue. *Strahlenther Onkol* 183(6): 344-345, 2007.

Feyer P (Koordinator), **Bruns F**, Dörr W, Fraunholz I, Grötz K, Heide J, Höller U, Riesenbeck D, Schneider O, Steingraber M, Wenz F, Zimmermann F: Leitlinien in der Radioonkologie: Supportive Maßnahmen – Version 2006. <http://www.degro.org/dav/html/download/pdf/LeitlinieSupportiveMaßnahmen.pdf> auch online verfügbar unter: AWMF-Leitlinien-Register Nr. 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie (www.awmf.org).

Schwarte S, Bremer M, Frühauf J, Sorge Y, Skubich S, Hoffmann MW: Radiation protocols determine acute graft-versus-host disease incidence after allogeneic bone marrow transplantation in murine models. *Int J Radiat Biol.* 2007; 83: 625-636.

Schwarte S, Wagner K, **Karstens JH, Bremer M**: Radiation recall pneumonitis by gemcitabine: a case report. *Strahlenther Onkol* 2007; 183: 215-217.

Bremer M: Adjuvante Brustwand- und Lymphabflussbestrahlung: wer profitiert wieviel? *Praktische Gynäkologie* 2007; 12: 422-426.

Ivani P, Al-Jundi M, **Bremer M**, Ganser A, Grünwald V: Nierenzellkarzinom: Multimodale Therapie im 21. Jahrhundert. *Best Practise Onkologie* 2007; 6: 4-12.

Taut K, Winter Ch, Briles DE, Paton JC, Christman JW, Maus R, **Baumann R**, Welte T, Maus UA: Macrophage turnover kinetics in the lungs of mice infected with *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 38: 105-113. Epub 2007 Aug. 9.

Abstracts
2007 wurden insgesamt 25 Abstracts publiziert.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 25 Abstracts publiziert.

Wissenschaftspreise

Andreas Meyer (Dr. med.): Claudia-von-Schilling-Preis für die prognostische Bedeutung wichtiger

genetischer Marker für die Behandlung und Nachsorge von Mammakarzinom-Patientinnen. Der auf 20.000 Euro dotierte Preis wurde geteilt mit Dorothea Gadzicki (Fr. Prof. Dr. med. - Institut für Zell- und Molekularpathologie).

Andreas Meyer (Dr. med.): Poster-Award: European Association of Urology, Berlin.

Frank Bruns (Dr. med.): Poster-Award: Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Hannover.

Stipendiaten

Sebastian Schwarte (Dr. med.), Hannover: Stipendium über die Deutsche Forschungsgemeinschaft am Transplantation Biology Research Center des Massachusetts General Hospital der Harvard Medical School.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Karstens, JH. (Prof.Dr.med.): Ausschuss „Strahlenschutz in der Medizin“ bei der Strahlenschutzkommission, die das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit in allen Fragen des Schutzes vor den Gefahren ionisierender und nicht-ionisierender Strahlen berät; Mitglied des Normenausschusses Radiologie / Strahlentherapie (NAR/GA5); Vorsitzender der Ärztlichen Stelle Niedersachsen / Bremen nach § 83 der Strahlenschutzverordnung (Qualitätssicherung in Kliniken und Praxen für Strahlentherapie, basierend auf Vor-Ort-Begehungen); Mitglied der Ethikkommission der Ärztekammer Niedersachsen; Gutachter z.B. der Deutschen Krebshilfe; stellvertretender Vorsitzender des Tumorzentrums der MHH; Vorstandsarbeit in der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie; Kongresspräsident der 13. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie.

Klinik für Nuklearmedizin

■ **Direktor: Prof. Dr. Wolfram H. Knapp**

Tel.: 0511 / 532-2577 • E-Mail: knapp.wolfram@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/252.html

Forschungsprofil

Übergreifender Forschungsschwerpunkt der Klinik für Nuklearmedizin ist die Entwicklung von Diagnostik- und Therapieverfahren mit Radionukliden, die durch molekulare Kopplung an zelluläre Strukturen gebunden werden. Solche Strukturen können Ausdruck krankhafter Veränderungen sein (z.B. Tumorzellen) oder eine Rolle bei wichtigen physiologischen Abläufen spielen (z.B. Neurorezeptoren).

Mit diesem Forschungsschwerpunkt sind mehrere Entwicklungslinien verbunden:

Produktion von Radionukliden: Die Klinik hat mit der Möglichkeit, den für die Radionuklidtherapie vielversprechenden Alphastrahler At-211 mit Hilfe des 35-MeV-Zyklotrons herzustellen, eine Alleinstellung in Deutschland. Das Produktionsverfahren wird weiterentwickelt, um die Voraussetzungen für eigene Forschungsarbeiten und die anderer Zentren in Deutschland und Europa zu ermöglichen.

Synthese und Markierung neuer Liganden: Radiopeptide für Diagnostik und Therapie, Antikörpermarkierungen mit Therapienukliden, Dotierung von Aminosäuren mit Therapienukliden, Synthese und Markierung von Rezeptorliganden für die Neurowissenschaften.

Untersuchung kinetischer Parameter neuer Radioliganden an Zellkultur und im Tiermodell.

Präklinische und klinische Untersuchungen mit neuen Radioliganden im Heilversuch und in Studien.

Forschungsprojekte

Entwicklung At-211-dotierter antineoplastischer tumoraffiner Liganden, Synthese und biologische Charakterisierung (Antikörper und Aminosäuren)

Radionuklid

Alphastrahler sind eine besonders vielversprechende Untergruppe von Radionukliden. Die von diesen Nukliden ausgehende Strahlung überträgt eine sehr hohe Energie auf kürzestem Wege, d.h. mit einer Reichweite von wenigen Zelldurchmessern. Leider gibt es nur wenige Alpha-Radionuklide, deren sonstige physikalische und chemischen Eigenschaften für die Radioimmuntherapie in Betracht kommen. Das mit Abstand attraktivste Alpha-Radionuklid ist Astat-211 (^{211}At). Es hat eine Halbwertszeit von 7,2 h, eine Zeitspanne, innerhalb der eine weitgehend stabile Biodistribution von Antikörpern angenommen werden kann. Die mittlere Energie der Alphapartikel liegt bei 6,8 MeV, die mittlere Weglänge im Gewebe bei 55-80 μm . Der sich aus diesen Daten ergebende hohe lineare Energietransfer ist mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für die Erzeugung von DNA-Doppelstrangbrüchen verbunden. Zusätzlich führt die hohe Ionisationsdichte entlang der Bahn eines Alphapartikels zur Bildung einer Vielzahl von

Radikalen, die die Reparatursmechanismen der Zellen außer Kraft setzen. Dadurch ist die Rate von Zellen, die durch Bestrahlung mit At-211 zerstört werden, wesentlich höher, als durch direkte Treffer der Alphapartikel zu erklären.

Vom Radionuklid zum Radiopharmakon

Wenn man die kurze Strahlungsweglänge und die außerordentlich starke biologische Wirksamkeit der Strahlung berücksichtigt, ergeben sich folgende vielversprechende Anwendungsmöglichkeiten: Zum einen bei hämatologischen Neoplasien (Lymphomen, Leukämien), zum anderen bei der Möglichkeit intracavitärer Applikation, z.B. in Resektionshöhlen nach operativer Entfernung von Hirntumoren. Unter dieser Perspektive sind 2 Ligandentypen von besonderem Interesse: (1) Antikörper gegen Antigene, die auf der Membran neoplastischer Zellen exprimiert werden, (2) Aminosäuren, für die Tumorzellen effektive Transportmechanismen besitzen, die aber vom gesunden Gehirngewebe in nur sehr geringem Maß aufgenommen werden.

Ad (1): Ein relevantes Antigen leukämischer Blasten ist CD33. 85-90 % akuter myeloischer Leukämien sind CD33 positiv. Normalerweise wird das Antigen nur in hämatopoetischen Progenitorzellen exprimiert, aber in wesentlich geringerer Dichte als bei Leukämiezellen.

Ad (2): Dass radioaktiv markierte Aminosäuren selektiv von Hirntumoren aufgenommen werden, ist lange bekannt und Grundlage diagnostischer Verfahren mit der Positronen-Emissions-Tomographie und der Single-Photonen-Emissionstomographie. Unter anderem hat sich für L-Phenylalanin nach Radiojodmarkierung gezeigt, dass eine hohe Affinität zu Hirntumoren besteht. Diese Verbindung ist wegen ihrer aromatischen Ringstruktur für Halogenmarkierungen besonders geeignet.

Im Berichtszeitraum wurde die Wirkung von At-211-dotierten Anti-CD33-Antikörpern auf Leukämiezellen sowie die Bioverteilung, die Stabilität in vivo und die Strahlentoxizität im Tierexperiment untersucht. Ferner wurde eine Synthese von At-211-L-Phenylalanin entwickelt, validiert und die Kinetik dieser Verbindung in humanen Gliomzellen untersucht.

Biokinetik und Wirkung von At-211-Anti-CD33-Antikörper

Zur Untersuchung der cytotoxischen Wirkung At-211-dotierter Anti-CD33-Antikörper wurden 7×10^5 HL-60-Zellen (humane promyelozytische Leukämiezelllinie, CD33-positiv mit ca. 10.000 Bindungsstellen pro Zelle) mit 0-1000 ng/ml undotierter und mit dem Nuklid dotierter Antikörper über 24 h bei 37° C inkubiert. Die Vitalität der Zellen wurde nach 48 und 72 h durch Hinzufügen von 20 µl Alamar-Blue™ (Serotec, Düsseldorf) durch Fluoreszenz bestimmt. Das Verfahren der Antikörpermarkierung wurde bereits im letzten Forschungsbericht beschrieben. Die mittlere spezifische Aktivität, die bei den aktuellen Experimenten erreicht wurde, betrug 9,8 MBq At-211 pro nmol Antikörper (2,9-16,8). Diese mittlere spezifische Aktivität entspricht einem Verhältnis markierter zu unmarkierten Antikörpern von 1 : 1100.

Um Biodistribution und Effekte in vivo zu untersuchen, Zunächst musste nachgewiesen werden, dass die Biokinetik der Radioaktivität nach i.v. Injektion auch nach größeren Zeitintervallen noch der des dotierten Antikörpers entspricht. Um die Stabilität in vivo nachzuweisen, wurden Gelelektrophoresen durchgeführt und Analysen mit einem Phosphor-Imager vorgenommen. Die Integrität des

Antikörpers wurde durch Identifizierung von At-211-Anti-CD33-Fragmenten nach Reduktion in der Gelelektrophorese nachgewiesen. Dabei ergab sich eine Stabilität der At-211-dotierten Antikörper von > 85 % nach 21 h im Serum der lebenden Maus. At-211-dotierte Fragmente oder Serumproteine wurden nicht nachgewiesen.

Die Biodistribution der At-211-Aktivität nach Injektion der dotierten Antikörper in der Maus entsprach der charakteristischen Verteilung monoklonaler Antikörper mit höherer Konzentration in blutreichen Organen sowie in Lunge und Leber. Die Aktivitätskonzentration im Serum war fast doppelt so hoch wie die im Blut. Daraus zeigt sich, dass der At-211-dotierte Antikörper in der normalen Maus praktisch keine Bindung an Blutzellen aufweist.

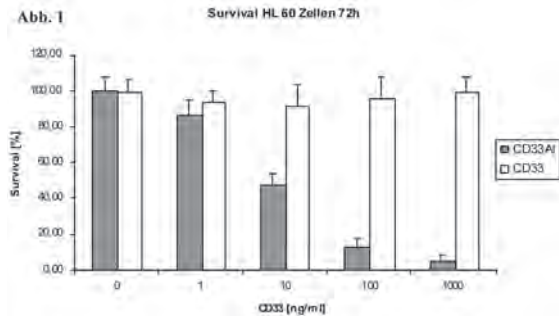


Abb. 1 zeigt, dass bereits mit 10 ng Antikörper pro ml 50 % der Zellen devitalisiert werden, d. h. mit 10-2 ng mit At-211 dotierter Antikörper bei einer Gesamtmenge von 10 ng/ml. Bei einer Konzentration von ca. 1 ng dotierter Antikörper (Gesamtmenge der Antikörper 1000 ng/ml) werden über 95 % der Zellen devitalisiert. Entsprechende Konzentrationen nicht-dotierter Antikörper zeigen keinen Effekt auf das Überleben der Zellen.

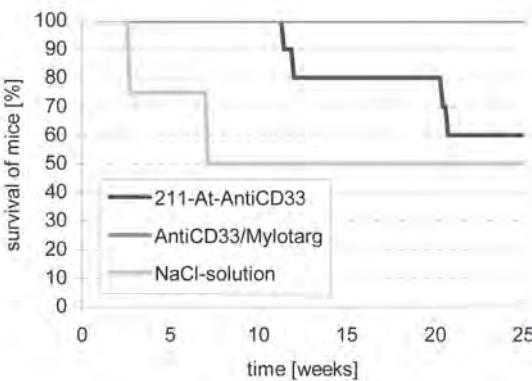


Abb. 2: Überlebensrate der Mäuse nach Behandlung mit 211At-CD33-Antikörper (10 Mäuse), kaltem CD33-Antikörper (4 Mäuse) und Kochsalzlösung (4 Mäuse).

Radiotoxizität und Wirkung von At-211-Anti CD33-Antikörpern wurden in vivo am Leukämiemodell in NMRI nu/nu-Mäusen untersucht. Diesen Tieren wurden HL60-Zellen intravenös verabreicht. Die Mäuse, die mit dem At-211 dotierten Antikörper behandelt wurden, zeigten ein längeres Überleben als die Kontrollgruppe, bei der eine NaCl-Lösung injiziert wurde (Abb. 2).

Histopathologische Untersuchungen ergaben bei nur 10 % der At-211-Anti CD33-behandelten Mäusen Tumorf infiltrate. In der Kontrollgruppe betrug dieser Prozentsatz 50 %. Auch der Prozentsatz der Tiere, bei dem Nekrosen nachgewiesen wurde lag bei den behandelten Tieren bei 10 % und in der

Kontrollgruppe bei 50 %. Bei den überlebenden Tieren ergaben sich keine signifikanten Langzeiteffekte hinsichtlich der Blutbildung (Differentialblutbild) durch die Radioimmuntherapie.

Die Untersuchungen haben gezeigt, dass mit dem entwickelten Verfahren die biokinetischen Voraussetzungen für eine Radioimmuntherapie mit At-211 gegeben sind. Die Annahmen hinsichtlich der Möglichkeit einer Zell-spezifischen internen Radiotherapie haben sich bestätigt. Um die Effektivität einer Leukämiebehandlung genauer zu untersuchen, bedarf es eines geeigneteren Leukämiemodells (SCID-Mäuse).

Biokinetik von At-211-Phenylalanin

Um die Möglichkeit der Verwendung von At-211 zur Behandlung von Glioblastomrezidiven auszuloten, wurden eine Synthese von Astat-L-Phenylalanin entwickelt und die Kinetik der Synthese-Produkte in Gliomzellen untersucht. Dazu wurde als Ausgangssubstanz jodiertes L-Phenylalanin (Jodierung in der 2- oder 4-Position, 2-I-Phe und 4-I-Phe) verwendet. Die Astatierung erfolgte durch Cu⁺-unterstützte Halogen-Austauschmethode. Die radiochemische Ausbeute der beiden astatierten Spezies betrug 70-80 %. Mit HPLC-Reinigung wurde eine radiochemische Reinheit von > 98 % erreicht.

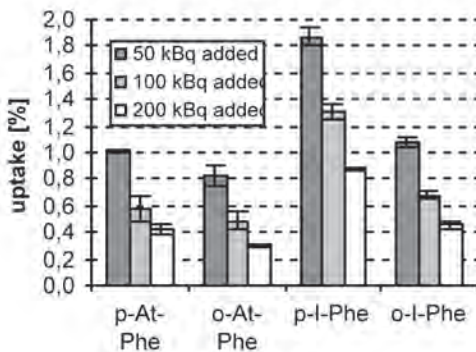


Abb. 3 a zeigt die unterschiedliche zelluläre Aufnahme der jodierten und astatierten Produkte sowie die Unterschiede hinsichtlich einer ortho- und para-Substitution. Kinetische Untersuchungen von 2-(At-211)-Phe und 4-(At-211)-Phe wurde *in vitro* in Gliomzellen (DBTRG-05MG) untersucht und mit der jodierten Verbindung verglichen.

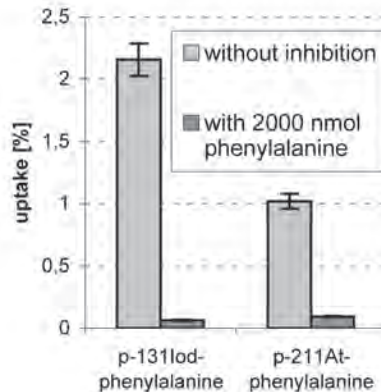


Abb. 3 b zeigt die Inhibierung der zellulären Aufnahme einer jodierten und einer astatierten Aminosäure durch L-Phenylalanin (kompetitive Hemmung).

Mit den Untersuchungen wurde gezeigt, dass die Astatierung von Phenylalanin mit hoher Reproduzierbarkeit möglich ist, dass die astatierten Produkte Substrate des spezifischen Aminosäuretransports sind und dass die At-211-Substitution am günstigsten in der para-Position erfolgt. Die Effektivität der Behandlung von Gliomen mit 4-(At-211)-L-Phenylalanin wird im Tiermodell (Ratte) geprüft.

■ Beteiligte Wissenschaftler: W. H. Knapp, G.-J. Meyer, K. H. Matzke, A. Walte, T. Petrich, S. Sriyapureddy, H.-J. Helmeke (Nuklearmedizin, MHH); A. Ganser (Hämatologie, MHH); C. Könecke (Immunologie, MHH); In Teilen gefördert durch Deutsche José Carreras Leukämie Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

Mit Drittmittelförderung

Untersuchung der Serotonin-Transporter-Bindung mittels [123I]ADAM SPECT bei Patienten mit Tourette-Syndrom und Zwangserkrankung vor und während der Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer

■ Beteiligte Wissenschaftler: G. Berding (Nuklearmedizin, MHH), K. Müller-Vahl (Psychiatrie, MHH); Förderung: Lundbeck A/S, Kopenhagen Valby

Studie zur Evaluation der prognostischen Wertigkeit der [123I]MIBG Szintigraphie zur Erkennung von Patienten mit Herzinsuffizienz, bei denen ein kardialer Zwischenfall eintreten wird (Multizentrische, Open-Label, Phase III Studie)

■ Beteiligte Wissenschaftler: G. Berding (Nuklearmedizin, MHH), B. Schieffer, D. Fischer (Kardiologie, MHH); Förderung: GE-Healthcare, München, Deutschland

Radioimmuntherapie von CD33 positiven hämatologischen Neoplasien bei hohem Rezidivrisiko mit dem Alphastrahler Astat-211-markierten anti-CD33 Antikörper vor Stammzell-Transplantation

■ Beteiligte Wissenschaftler: G.-J. Meyer, A. Walte, S. Sriyapureddy (Nuklearmedizin, MHH), C. Könecke (Immunologie, MHH); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie Stiftung

Markierung von Aminosäuren, Peptiden und Antikörpern mit dem Radioelement Astat-211

■ Beteiligte Wissenschaftler: G.-J. Meyer, (Nuklearmedizin MHH), J. Steinbach, A. Hiller (IIF Leipzig); Förderung: Firma QSA-Global, Braunschweig

Ohne Drittmittelförderung

C-11 Markierung von PK11195 zur Visualisierung der Mikroglia-Aktivierung im ZNS

■ Beteiligte Wissenschaftler: G. Berding, G.-J. Meyer, K.-H. Matzke (Nuklearmedizin, MHH), K. Weissenborn, (Neurologie, MHH)

Clearancebestimmungen mit einem Sondenmessplatz bei Kindern nach Nierentransplantation

■ Beteiligte Wissenschaftler: G. Berding (Nuklearmedizin, MHH), L. Pape, JHH Ehrich (Kinderheilkunde, MHH)

Originalpublikationen

Blum KS, Radke C, **Knapp WH**, Pabst R, **Gratz KF**. SPECT/CT: A valuable method to document the regeneration of lymphatics and autotransplanted lymph node fragments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1861-1867.

Bisdas S, Donnerstag F, **Berding G**, Vogl TJ, Thng CH, Koh TS. Computed tomography assessment of cerebral perfusion using a distributed parameter tracer kinetics model: validation with H2150 positron emission tomography measurements and initial clinical experience in patients with acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. Epub 2007 Jun 27.

Freudenberg LS, Jentzen W, Goerges R, **Petrich T**, Marlowe RJ, Knust J, Bockisch A: 124I-PET dosimetry in advanced differentiated thyroid cancer: therapeutic impact. *Nuklearmedizin* 2007; 46(4): 121-128.

Giewekemeyer K, **Berding G**, Ahl B, Ennen JC, Weissenborn K. Bradykinesia in cirrhotic patients with early hepatic encephalopathy is related to a decreased glucose uptake of frontomesial cortical areas relevant for movement initiation. *J Hepatol* 2007; 46: 1034-1039.

Hesse E, Mössinger E, Rosenthal H, Länger F, Brabant G, **Petrich T**, **Gratz KF**, Bastian L. Oncogenic osteomalacia: Exact tumor localization by co-registration of positron emission and computed tomography. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 158-162.

Müller-Vahl KR, **Berding G**, Emrich HM, Peschel T. Chorea-acanthocytosis in monozygotic twins: clinical findings and neuropathological changes as detected by diffusion tensor imaging, FDG-PET and 123I-beta-CIT-SPECT. *J Neurol* 2007; 254: 1081-1088.

Nilsson O, Van Cutsem E, Delle Fave G, Yao JC, Pavel ME, McNicol AM, Sevilla Gracia MI, **Knapp WH**, Kelestimir F, Sauvanet A, Pauwels S, Kwekkeboom DJ, Caplin M and all other Frascati Consensus Conference participants. Poorly Differentiated Carcinomas of the Foregut (Gastric, Duodenal and Pancreatic). *Neuroendocrinology*. Epub 2007 Feb 20.

Rodeck B, Becker AC, **Gratz KF**, Petersen C. Early predictors of success of Kasai operation in children with biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2007; 17: 308-312.

Schober O, **Knapp WH**. *Nuklearmedizin und Radiologie*. *Nuklearmedizin* 2007; 46: N13-5.

Ückert S, Bazrafshan S, **Scheller F**, Mayer ME, Jonas U, Stief CG. Functional responses of isolated human seminal vesicle tissue to selective phosphodiesterase inhibitors. *Urology* 2007; 70: 185-189.

von Falck C, **Beer G**, **Gratz KF**, Galanski M. Renal metastases from follicular thyroid cancer in SPECT/CT. *Clin Nucl Med* 2007; 32: 751-752.

von Falck C, **Boerner AR**, Galanski M, **Knapp WH**. Neuroendocrine tumour of the mediastinum: fusion of 18F-FDG and 68Ga-DOTATOC PET/CT datasets demonstrates different degrees of differentiation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 812.

von Falck C, Mäcker B, Schirg E, **Boerner AR**, **Knapp WH**, Klein C, Galanski M. Post transplant lymphoproliferative disease in pediatric solid organ transplant patients: a possible role for [18F]FDG-PET/CT in initial staging and therapy monitoring. *Eur J Radiol* 2007; 63: 427-35.

von Falck C, Rosenthal H, **Gratz KF**, Galanski M. Nonossifying fibroma can mimic residual lym-

phoma in FDG-PET: Additional value of combined PET/CT. Clin Nucl Med 2007; 32: 640-642.

Waldkirch E, Ückert S, Schultheiss D, Geismar U, Bruns C, Scheller F, Jonas U, Becker AJ, Stief CG, Hedlund P. Non-genomic effects of androgens on isolated human vascular and non-vascular penile erectile tissue. BJU Int. Epub 2007 Sep 13.

Walte A, Sriyapureddy SS, Korkmaz Z, Krull D, Bolte O, Hofmann M, Meyer GJ, Knapp WH. Preparation and evaluation of ²¹¹At labelled antineoplastic antibodies. J Pharm Pharm Sci 2007; 10: 263-270.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 32 Abstracts publiziert.

Diplome

Michael Berla (Diplomarbeit, FHH): Bestimmung von Inkorporationsfaktoren häufig verwendeter Radionuklide in der Medizinischen Hochschule Hannover.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

W. H. Knapp (Prof. Dr.med.): Vorstandsmitglied (Past Präsident) der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), Delegierter bei der AWMF, President-Elect der European Association of Nuclear Medicine; Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirats und Mitglied des Kuratoriums des Instituts für Interdisziplinäre Isotopenforschung Leipzig (IIF); Vorsitzender des Aufsichtsrats des Universitätsklinikums Leipzig; Vorsitzender der Jurys die für die Vergabe des „EANM-Springer-Prize“, des „von-Hevesy-Preises“ für Nuklearmedizin, des Brahms-Forschungspreises für Schilddrüsenerkrankungen; Mitglied des Beirats der Arbeitsgemeinschaft

Neuroendokrine Tumore; Gutachterliche Tätigkeit der Deutschen Krebshilfe e.V. sowie die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

G. Berding (Prof. Dr. med.): Gutachtertätigkeit für: Nuklearmedizin, Schattauer Verlag, European Association of Nuclear Medicine, Abstracts der Jahrestagung, Archives of General Psychiatry, American Medical Association.

G.-J. Meyer (Prof. Dr. rer. nat.): Experte für die Deutsche Arzneibuchkommission, Bonn, und die Europäische Arzneibuchkommission, Strassburg; Gutachtertätigkeit für: Journal Nuclear Medicine, Eur. Journal Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Bioconjugate Chemistry.

B.-O. Knoop (Dr. Ing.): Mitglied des wissenschaftlichen Komitees der internationalen Konferenzreihe „Imaging Technologies in Biomedical Science“ in der Trägerschaft des „Institute of Accelerating Systems and Applications“, Universität Athen, und Nationale Technische Universität Athen; Mitglied im Arbeitsausschuss „Nuklearmedizin“ des Normenausschusses Radiologie (NAR) im Deutschen Institut für Normung; Deutscher Vertreter in der „Working Group 2: Nuclear Medicine“ des SC 62C der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC).

Klinik für Neurochirurgie

■ **Direktor: Prof. Dr. Joachim K. Krauss**

Tel.: 0511 / 532-6650 • E-Mail: krauss.joachim@mh-hannover.de • www99.mh-hannover.de/kliniken/neurochirurgie/

Forschungsprofil

Die klinische Forschung der neurochirurgischen Klinik beinhaltet Projekte aus der funktionellen Neurochirurgie (Schmerz, Dystonie, Parkinson), der spinalen Neurochirurgie (Lebensqualität, Implantate), der Neuroonkologie (Chemotherapie, Neuroimaging), der Hydrocephalusforschung (Pathophysiologie, Hydrodynamik, Shunttechnologie), und der Schädelbasischirurgie.

Insbesondere werden zahlreiche klinische Studien zur tiefen Hirnstimulation bei Bewegungsstörungen und bei neuropathischen Schmerzsyndromen durchgeführt. Diese umfassen unter anderem die Entwicklung von Behandlungsalgorithmen für die multifokale tiefe Hirnstimulationen bei seltenen Bewegungsstörungen. Experimentelle Arbeiten umfassen intraoperative Mikroelektrodenableitungen aus den Basalganglien und dem Thalamus, sowie die Aufzeichnung von lokalen Feldpotentialen über externalisierte Elektroden bei spezifischen motorischen Paradigmen.

Aus Mitteln des Nieders. Vorab der VolkswagenStiftung wurde die apparative Ausstattung des experimentellen Labors mittlerweile realisiert und mit Studien zur tiefen Hirnstimulation bei Modellen für Bewegungsstörungen und neuropsychiatrischen Erkrankungen begonnen. Hierbei liegt ein besonderer Schwerpunkt auf dem translationalen Aspekt klinischer Fragestellungen. Zudem werden Tumorstudien am Kleintiermodell im Rahmen der neuroonkologischen Forschung durchgeführt.

Im Verbundzentrum für Biokompatibilität und Implantatimmunologie - CrossBIT – leitet die Neurochirurgische Klinik den Querschnittsbereich „Elektrophysiologie“. Hier 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.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Untersuchung zur Wachstumshemmung humaner Meningeomzellen in athyemen Nacktmäusen durch Behandlung mit Celecoxib in Kombination mit Angiogenesehemmern

Stand der Forschung

Meningeome stellen nach den glialen Tumoren die größte Gruppe intrakranieller Tumore dar (14-18 % aller primären Hirntumore). Sie sind meist langsam wachsende, gutartige Tumore, können mit zunehmenden Wachstum jedoch benachbartes Hirngewebe komprimieren, so dass sie sich trotz ihres

gutartigen Charakters klinisch durch epileptische Anfälle, Hemiparesen, oder andere fokale Symptome manifestieren können. Außerdem haben diese Tumore auch nach erfolgreicher mikrochirurgischer Resektion im Langzeitverlauf eine ausgesprochen hohe Rezidivrate, vor allem ist je nach anatomischer Lokalisation eine chirurgische Resektion oft nicht oder nur partiell möglich.

Die chemotherapeutische Behandlung war bisher nicht erfolgreich. In den letzten Jahren wurde jedoch zunehmend eine Wachstumshemmung von Tumoren epithelialer Herkunft nach pharmakologischer Inhibition des Enzyms Cyclooxygenase 2 (Cox-2) beschrieben. Da bei Meningeomen das Enzym Cox-2 überexprimiert wird, scheint auch hier eine pharmakologische Inhibition des Tumorstromwachstums durch den Einsatz von Cox-2 Hemmern erfolgsversprechend. Das Cox-2 Enzym konvertiert die Arachidonsäure zu Prostaglandinen (PGE₂, PGF_{2a}, PGI₂), wobei PGE₂ eine angiogenetische, zellproliferative und antiapoptotische Wirkung aufweist und so das Wachstum von Tumoren fördert. Zudem ist beschrieben, dass PGE₂ als potenter Immunsuppressor wirkt und insbesondere die Aktivität von natürlichen Killerzellen reduziert, die als Teil der unspezifischen Immunabwehr körpereigenes Tumorstromwachstum hemmen.

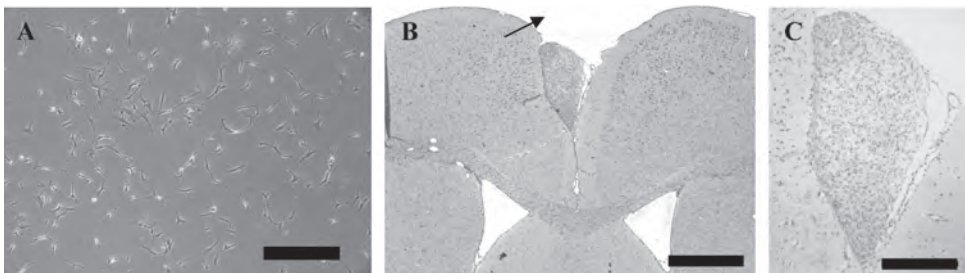


Abb.: Humane Meningeomzellen als primäre Zellkultur (A) und nach Transplantation in das Vorderhirn athymer Nacktmäuse (B/C). Der Pfeil in (B) deutet auf den in (C) gezeigten vergrößerten Ausschnitt. Kalibrierbalken: A – 50 µm, B – 400 µm, C – 100 µm

In Zellkultur und nach subkutaner Implantation von Meningeomzellen bei Nacktmäusen wurde nach Verabreichung von Celecoxib bereits eine wachstumshemmende Wirkung erzielt, der zum Teil auf eine antiangiogenetische Wirkung zurückzuführen ist. Celecoxib reguliert hierbei in den Tumorzellen die Proteinbiosynthese des proangiogenetischen VEGF (vascular endothelial growth factor) herunter und reduziert so die Angiogenese innerhalb des Tumors und damit das Tumorstromwachstum.

Es ist bekannt, dass Angiogenesehemmer die Wirkung von Chemotherapeutika bei anderen Tumoren verstärken. Einen solchen additiven Effekt erwarten wir auch bei einer Kombination mit Celecoxib, so dass dann vermutlich eine Reduktion des Tumorstromwachstums schon mit einer Dosis von Celecoxib erreicht werden, die noch keine oder nur geringgradige Nebenwirkungen hervorruft.

Projektplan

In diesem Projekt soll der Effekt einer systemischen pharmakologischen Monotherapie durch den Cox-2-Hemmer Celecoxib mit dem einer Kombinationsbehandlung durch Celecoxib und den Angiogenesehemmer Sunitinib oder Sorafenib auf das Wachstum benigner Meningeome nach subkutaner

und intrakranieller Transplantation bei Nacktmäusen verglichen werden. Hierbei werden verschiedene als benigne klassifizierte (WHO Grad I) Meningeome humanen Ursprungs verwendet werden.

Zunächst wird das Wachstum der Tumorzellen in primärer Zellkultur durch funktionelle (z.B. Bestimmung der Metabolismus-Aktivität) und histologische Techniken (Nachweis spezifischer Antigene) charakterisiert. Da in einer solchen in vitro Studie wirtsabhängige Faktoren, wie zum Beispiel die Angiogenese oder eine Immunantwort, nicht berücksichtigt werden können, wird das Wachstum der so charakterisierten Meningeomzellen nach heterologer subkutaner und intrakranieller Transplantation bei immunkompromittierten Nacktmäusen untersucht. Nachfolgend wird bei den so charakterisierten Meningeomen ein möglicher wachstumshemmender Effekt des Cox-2 Hemmers Celecoxib alleine sowie in Kombination mit den Angiogenesehemmern Sunitinib oder Sorafenib untersucht.

Bedeutung des Vorhabens

Inoperable und rezidivierende Meningeome stellen ein großes gesundheitspolitisches Problem dar, da sie eine hohe Prävalenz haben und starke Beeinträchtigungen des Patienten mit sich bringen. Die zu erwartenden Befunde tragen dazu bei, chemotherapeutische Ansätze zu entwickeln, mit denen das Tumorwachstum von benignen Meningeomen unterdrückt werden kann.

Spezifisch wird in diesem Projekt untersucht werden, ob sich mit einer Kombinationstherapie des Cox-2 Hemmers Celecoxib mit den Angiogenesehemmern Sunitinib oder Sorafenib eine klinisch relevante Reduktion des Tumorwachstums von intrakraniell implantierten Meningeomen bei Nacktmäusen erzielen lässt. Unsere Ergebnisse sollen klären, ob die Indikation für Celecoxib mit und ohne Kombination mit Angiogenesehemmern auch für die adjuvante medikamentöse Behandlung von intrakraniellen Meningeomen und anderen ZNS Tumoren erweitert werden kann.

■ Projektleiter: PD Dr. M. Nakamura, PD Dr. K. Schwabe; wissenschaftliche Mitarbeiterin: S. Winter; Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

Drittmittelgeförderte Projekte

Molekularbiologische Charakterisierung menschlicher Spinalganglien bei neuropathischem Schmerzsyndrom thorakaler Dermatome

■ Projektleiter: Prof. Dr. J.K. Krauss, Dr. H. H. Capelle; Förderung: Astra Zeneca

Randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit Dosis-Eskalation zur Evaluierung der Sicherheit und Effektivität von rekombinantem Faktor VIIa (Novo SevenR/NiaStaser) bei Patienten mit Hirnkontusion, Phase II-Studie, F7CBI-1600

■ Projektleiter: Dr. C.A. Tschan, Prof. Dr. J.K. Krauss; Förderung: Firma Novo Nordisk, Dänemark

GlivecR in Kombination mit LitalirR (Hydroxyurea) oder LitalirR allein zur Therapie bei Temozolomid-resistenten Patienten mit fortschreitendem Glioblastom. C STI571 B DE 40, „Ambrosia“-Studie

■ Projektleiter: Dr. C.A. Tschan, Prof. Dr. J.K. Krauss; Förderung: Novartis Pharma, Nürnberg, Deutschland

Randomisierte Phase III-Studie der sequentiellen Radiochemotherapie oligoastrozytärer Tumoren des WHO-Grades III mit PVC oder Temozolomide, NOA-4

■ Projektleiter: Dr. C.A. Tschan; Förderung: Essex Pharma München, Deutschland

Temozolomide versus Strahlentherapie in der Primärtherapie anaplastischer Astrozytome und Glioblastome bei älteren Patienten: Eine randomisierte Phase III-Studie, NOA-8

■ Projektleiter: PD Dr. M. Nakamura, Dr. C.A. Tschan; Förderung: Essex Pharma, München, Deutschland.

C-Fos Expression im visuellen System der Ratte nach akuter und chronischer visueller Deafferenzierung und Analyse des Expressionsmusters nach elektrischer Stimulation im Corpus geniculatum laterale sowie des primär visuellen Kortex

■ Projektleiter: PD Dr. M. Nakamura; Förderung: Internationale Stiftung Neurobionik

Experimentelle Untersuchung zur Effektivität von oberflächlicher und intrakortikaler elektrischer Stimulation des primär visuellen Kortex

■ Projektleiter: PD Dr. M. Nakamura; Förderung: Stiftung Neurochirurgische Forschung

Selektive Wasserstrahldissektion zentraler und peripherer Nerven: anatomische und funktionelle Untersuchung an der Ratte

■ Projektleiter: Dr. C.A. Tschan, PD Dr. J. Oertel; In Kooperation mit dem Nordstadt Krankenhaus Abteilung Neurochirurgie Hannover; Förderung: Fresenius-Stiftung und Firma Erbe

Selektive Wasserstrahldissektion: Vergleichende anatomische und funktionelle Anwendungsstudie am porkinen Frischpräparat

■ Projektleiter: Dr. C.A. Tschan, K. Tschan, PD Dr. J. Oertel; In Kooperation mit dem Nordstadt Krankenhaus Abteilung Neurochirurgie Hannover; Förderung: Fresenius-Stiftung und Firma Erbe

ohne Drittmittelförderung

Prospektive, randomisierte, doppelblinde, crossover Langzeitstudie zur klinischen Wirksamkeit der bilateralen pallidalen und thalamischen tiefen Hirnstimulation bei therapierefraktärem Tourette-Syndrom

■ Projektleiter: Prof. Dr. J.K. Krauss, Dr. H.H. Capelle, PD Dr. K. Müller-Vahl

Modulation der Aktivität des Nucleus subthalamicus, des Globus pallidus internus und des Nucleus ventralis intermedius thalamii bei Bewegungen und unter pharmakologischer Beeinflussung bei Patienten mit intracerebraler Stimulation (Neurostimulation)

■ Projektleiter: Prof. Dr. J.K. Krauss, Dr. H.H. Capelle

Kohärenzanalysen und evozierte Potentiale über kortikalen Elektroden bei Patienten mit tiefer Hirnstimulation

■ Projektleiter: Prof. Dr. J.K. Krauss, Dr. H.H. Capelle, Prof. Dr. A. Kühn

Analyse lokaler Feldpotentiale über externalisierte Elektroden bei Patienten mit tiefer Hirnstimulation bei verschiedenen kognitiven Aufgaben

■ Projektleiter: PD Dr. W. Nager, G. Lütjens

Intraoperative Mikroelektrodenableitungen bei gleichzeitiger Stimulation während funktioneller stereotaktischer Eingriffen bei Patienten mit multifokaler tiefer Hirnstimulation des Thalamus und Pallidum zur Behandlung von Schmerz und Bewegungsstörungen

■ Projektleiter: Dr. H.H. Capelle, PD Dr. K. Schwabe, H.H. Heissler

Entwicklung eines Diagnosebaums und Evaluation weiterer Behandlungsmöglichkeiten bei „Failed Back Surgery Syndrome“

■ Projektleiter: Dr. H.H. Capelle

Evaluation der prä- und postoperativen Lebensqualität von Patienten mit intrakraniellen Meningeomen

■ Projektleiter: PD Dr. M. Nakamura

Expression von Cyclooxygenase-2 bei intrakraniellen Meningeomen

■ Projektleiter: PD Dr. M. Nakamura

Navigierter minimalinvasiver präsigmoidaler suprabulbärer infralabyrinthärer Zugang zum Foramen jugulare ohne Verlagerung des Nervus facialis

■ Projektleiter: Z. Cinibulak, PD Dr. M. Nakamura, Dr. E. Hermann, Prof. Dr. J.K. Krauss

Evaluation der prä- und postoperativen Frontalhirnfunktion bei Patienten mit frontalem und frontobasalem Tumor mittels Frontal Systems Behavior Scale™ (FrSBe™)

■ Projektleiter: B. Hong, PD Dr. M. Nakamura

Untersuchung der prä- und postoperativen kognitiven Funktion bei Kleinhirnwurm erhaltenden operativen Zugänge

■ Projektleiter: B. Hong, PD Dr. M. Nakamura, Dr. E. Hermann

Erfassung der Lebensqualität bei Kindern mit Hirntumoren

■ Projektleiter: F. Choumin, Dr. C.A. Tschan, Dr. E. Hermann

Aussagewert der D-Dimere als Thrombosemarker nach neurochirurgischen Eingriffen

■ Projektleiter: Dr. M.J. Mirzayan, G. Lütjens

Retrospektive Analyse der Kraniosynostosen an der MHH

■ Projektleiter: Dr. E. Hermann, Dr. C.A. Tschan

Retrospektive Analyse der Shuntimplantationen bei Kindern

■ Projektleiter: Dr. E. Hermann, Dr. C.A. Tschan

Computerassistierte Planung und Fertigung von Plastiken für Schädelkalottendefekte

■ Projektleiter: Prof. Dr. M. Lorenz

Evaluation des Normaldruckhydrozephalus

■ Projektleiter: Prof. Dr. J.K. Krauss, Dr. M.J. Mirzayan, G. Lütjens

Akute Entlastungsdekompression zur Behandlung des malignen Hirndrucks. Analysen zur Indikationsstellung anhand von klinischen Verlaufsdaten und von Zufriedenheitsspektrum der betroffenen Familien

■ Projektleiter: Prof. Dr. M. Lorenz, Z. Cinibulak, Dr. G. Graubner

Beeinflussung motorischer Leistungen durch tiefe Hirnstimulation im pedunkulopontinen Nucleus im 6-Hydroxydopamin Parkinsonmodell der Ratte

■ Projektleiter: F. Rauch, PD Dr. K. Schwabe, Prof. Dr. J.K. Krauss

Effekte der tiefen Hirnstimulation beim 6-Hydroxydopamin Parkinsonmodell der Ratte und einem Rattenmodell für neuropsychiatrische Störungen

■ Projektleiter: T. Kinfe, PD Dr. K. Schwabe

Veränderungen des inhibitorischen GABAergen Systems in den Basalganglien nach tiefer Hirnstimulation des subthalamischen Nucleus im 6-Hydroxydopamin Parkinsonmodell der Ratte

■ Projektleiter: L. Hoffmann, PD Dr. K. Schwabe

C-Fos Expression nach tiefer Hirnstimulation im pedunkulopontinen Nucleus im 6-Hydroxydopamin Parkinsonmodell der Ratte

■ Projektleiter: A. Sarryeva, PD M. Nakamura, PD Dr. K. Schwabe

Effekte der tiefen Hirnstimulation bei Ratten mit zuchtinduziertem Defizit der Informationsverarbeitung, ein Endophänotyp für Tourette Syndrom

■ Projektleiter: PD Dr. K. Schwabe, Prof. Dr. J.K. Krauss

Veränderungen des inhibitorischen GABAergen Systems bei Ratten mit zuchtinduziertem Defizit der Informationsverarbeitung

■ Projektleiter: G. Montibeller, PD Dr. K. Schwabe

Tiefe Hirnstimulation und Ableitung lokaler Feldpotentiale aus Cingulum, Nucleus accumbens und Globus pallidus bei Ratten mit pharmakologisch induziertem Defizit der Präpulsinhibition

■ Projektleiter: G. Lütjens, PD Dr. K. Schwabe

Bewegungsstörungen und kognitive Defizite nach Spaltung des Kleinhirnwurms bei der Ratte

■ Projektleiter: Dr. E. Hermann, PD. Dr. K. Schwabe

Gentherapeutisch vermittelte Radionuklidtherapie auf zellulärer Ebene nach Induktion von zerebralen Tumoren mit Natrium-Jodid-Symporter-Expression im Nacktmausmodell

■ Projektleiter: Dr. M.J. Mirzayan

Originalpublikationen

Barth M, Capelle HH (*equally contributed*), Münch E, Thome C, Fiedler F, Schmiedek P, Vajkoczy P. Effects of the selective endothelin A (ET(A)) receptor antagonist Clazosentan on cerebral perfusion and cerebral oxygenation following severe subarachnoid hemorrhage – preliminary results from a randomized clinical series. Acta Neurochir (Wien). 2007;149:911-918.

Barth M, Capelle HH (*equally contributed*), Weidauer S, Weiss C, Münch E, Thome C,

Luecke T, Schmiedek P, Kasuya H, Vajkoczy P. Effect of nicardipine prolonged-release implants on cerebral vasospasm and clinical outcome after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, double-blind phase III study. Stroke. 2007;38:330-336.

Blahak C, Wöhrle JC, Capelle HH, Baezner H, Grips E, Weigel R, Hennerici MG, Krauss JK. Tremor reduction by subthalamic nucleus stimulation and medication in advanced Parkinson's disease. Journal of Neurology 2007;254:169-178.

- Dieckmann M, Freudenberg F, Klein S, Koch M, **Schwabe K**. Disturbed social behavior and motivation in rats selectively bred for deficient sensorimotor gating. *Schizophrenia Research* 2007; 97: 250-253.
- Farhadi M, **Rittierodt M**, Stan A, **Capelle HH**, Tham-Mücke B, **Krauss JK**. Intramedullary ependymoma associated with Lhermitte-Duclos disease and Cowden syndrome. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2007;109:692-697.
- Freudenberg F, Dieckmann M, **Winter S**, Koch M, **Schwabe K**. Selective breeding for deficient sensorimotor gating is accompanied by increased perseveration in rats. *Neuroscience* 2007;148: 612-622.
- Gerlach R, Zimmermann M, **Hermann E**, Kieslich M, Weidauer S, Seifert V. Large intramedullary abscess of the spinal cord associated with an epidermoid cyst without dermal sinus. Case report. *J Neurosurg Spine* 2007;7:357-61.Review.
- Gharabaghi A, Krischek B, Feigl GC, Rosahl SK, Luedemann W, **Mirzayan MJ**, Koerbel A, Samii M, Tatagiba M, Heckl S. Image-guided craniotomy for frontal sinus preservation during meningioma surgery. *Eur J Surg Oncol* 2007, Epub ahead of print.
- Gharabaghi A, Rosahl SK, Feigl GC, Samii A, Liebig T, Heckl S, **Mirzayan MJ**, Safavi-Abbasi S, Koerbel A, Loewenheim H, Naegle T, Shahidi R, Samii M, Tatagiba M. Surgical planning for retrosigmoid craniotomies improved by 3D computed tomography venography. *Eur J Surg Oncol* 2007, Epub ahead of print.
- Gharabagi A, Safavi-Abbasi S, Krischek B, Feigl GC, Luedemann W, **Mirzayan MJ**, Samii M, Tatagiba M, Heckl S. The use of high-frequency electromagnetics in brain tumour surgery. *Eur J Surg Oncol* 2007, Epub ahead of print.
- Grips E, Blahak C, **Capelle HH**, Baezner H, Weigel R, Sedlaczek O, **Krauss JK**, Wöhrle JC: Patterns of reoccurrence of segmental dystonia after discontinuation of deep brain stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2007;78:318-320.
- Hadamitzky M, Harich S, Koch M, **Schwabe K**. Deficient prepulse inhibition induced by selective breeding of rats can be restored by the dopamine D2 antagonist haloperidol. *Behav Brain Res* 2007;177:364-367.
- Harich S, Koch M, **Schwabe K**. Effects of repeated dizicilpine treatment on adult rat behaviour after neonatal lesions of the entorhinal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007, Epub ahead of print.
- Hofstetter T, **Mirzayan MJ**, **Krauss JK**. Ventriculoperitoneal shunt dysfunction in a patient presenting with neurogenic pulmonary edema. *Journal of Neurosurgery* 2007;106:701-703.
- Klein S, Koch M, **Schwabe K**. Neuroanatomical changes in the adult rat brain after neonatal lesion of the medial prefrontal cortex. *Experimental Neurology* (Epub ahead of print).
- Mirzayan J**, **Capelle HH**, Stan AC, Goetz F, **Krauss JK**. Cavernous hemangioma of the cavernous sinus, skin, and retina: hemodynamic changes after treatment. *Neurosurgery* 2007;60:952 (E1-5).
- Mirzayan MJ**, Gerganov W, Luedemann S, Oi S, Samii M, Samii A. Management of vestibular schwannomas in young patients – comparison of clinical features and outcome with adult patients. *Childs Nerv Syst* 2007;23:891-815.

Mirzayan MJ, Gharabaghi A, Samii M, Tatagiba M, **Krauss JK**, Rosahl SK. Response of C-reactive protein after craniotomy for microsurgery of intracranial tumors. *Neurosurgery* 2007;60:621-625.

Nakamura M, Struck M, Roser F, Vorkapic P, Samii M. Olfactory groove meningiomas: Clinical outcome and recurrence rates after tumor removal through the frontolateral and bifrontal approach. *Neurosurgery* 2007;60:844-852.

Rodt T, Koeppen G, **Lorenz M**, Majdani O, Leinung M, Bartling S, Kaminsky J, **Krauss JK**. Placement of intraventricular catheters using flexible electromagnetic navigation and a dynamic reference frame: a new technique. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 2007;85:243-248.

Rodt T, Schlesinger A, Schramm A, Diensthuber M, **Rittierodt M**, **Krauss JK**. 3D-Visualization and simulation of frontoorbital advancement in metopic synostosis. *Childs Nervous System* 2007;23:1313-1317.

Roser F, Ebner FH, Ritz R, Samii M, Tatagiba MS, **Nakamura M**. Management of skull based meningiomas in the elderly patient. *J Clin Neurosci* 2007;14:224-228.

Samii A, Gerganov C, Herold N, Hayashi T, Naka T, **Mirzayan MJ**, Ostertag H, Samii M. Chordomas of the skull base – surgical management and outcome. *J Neurosurgery* 2007;107:319-324.

Schwabe K, Freudenberg F, Koch M. Selective breeding of reduced sensorimotor gating in Wistar rats. *Behavior Genetics* 2007;27: 706-712.

Schwabe K, Koch M. Effects of aripiprazole on operant responding for a natural reward after psychostimulant withdrawal in rats. *Psychopharmacology* 2007;191:759-765.

Schwabe K, McIntyre DC, Poulter MO. The Neurosteroid THDOC differentially affects spatial behavior and anesthesia in Slow and Fast kindling rat strains. *Behav Brain Res* 2007;178: 283-292.

Setzer M, Beck J, **Hermann E**, Raabe A, Seifert V, Vatter H, Marquardt G. The influence of barometric pressure changes and standard meteorological variables on the occurrence and clinical features of subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 2007;67:264-72; discussion 272.

Weigel R, **Capelle HH**, **Krauss JK**. Cervical dystonia in Bechterev's disease resulting in atlantoaxial rotatory subluxation and cranio-cervical osseous fusion. *Spine* 2007, 32:781-784.

Willenborg KM, Stöver T, Becker H, **Krauss JK**, Lenarz T. Parapharyngeal abscess and osteomyelitic destruction of the odontoid process. *Laryngorhinootologie* 2007;86:128-130.

Übersichtsarbeiten

Krauss JK. Deep brain stimulation for treatment of cervical dystonia. *Acta Neurochirurgica* 2007;Suppl 97:201-205.

Buchbeiträge, Monographien, Herausgeberschaft von Büchern

Krauss JK, Jankovic J: Movement disorders after traumatic brain injury. *Brain Injury Medicine: Principles and Practice*. Zasler ND, Katz DI Zafonte RD, eds. Demos Medical Publ, New York: 469-489, 2007.

Krauss JK, Loher TJ: Surgery for dystonia. *Clinical Diagnosis and Management of Dystonia*.

Warner TT, Bressman S, eds. Informa Healthcare, London: 209-222, 2007.

Krauss JK: Funktionelle Neurochirurgie bei Bewegungsstörungen. Medizinische Therapie 2007/2008. Schölmerich J, Hrsg. Springer, Heidelberg: 1454-1460, 2007.

Nakamura M: Facial and cochlear nerve function after surgery of cerebellopontine angle meningiomas, in Ramina R, Aguiar PHP, Tatagiba M (eds): Samii's Essentials in Neurosurgery. Heidelberg, Springer: 221-230, 2007.

Nakamura M: Samii M: Surgical management of Tuberculum sellae meningiomas, in Ramina R, Aguiar PHP, Tatagiba M (eds): Samii's Essentials in Neurosurgery. Heidelberg, Springer: 91-98, 2007.

Nakamura M: Treatment of meningiomas involving the optic nerve sheath, in Ramina R, Aguiar PHP, Tatagiba M (eds): Samii's Essentials in Neurosurgery. Heidelberg, Springer: 83-89, 2007.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 50 Abstracts publiziert.

Wissenschaftspreise

M. Nakamura (PD Dr.): Förderpreis der Stiftung Neurochirurgische Forschung, Experimentelle Untersuchungen zur Effektivität von oberflächlicher und intrakortikaler elektrischer Stimulation des primär visuellen Kortex.

Stipendiaten

A Sarryyeva: Regierungsstipendium der Republik Kasachstan.

B. Yosef: Stipendium der Al-Baath Universität Syrien.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

J.K. Krauss (Prof. Dr.): Vizepräsident der World Society for Stereotactic and Functional Neu-

rosurgery; Sekretär der European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery; Task Force Chair Neurosurgery der Movement Disorder Society. Vorsitzender der Kommission Technischer Standard und Normen GDNC; Erweiterter Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie; Gutachter für National Medical Research Council, Singapore, und Catalan Agency for Health Technology, Barcelona. Co-Editor für das Zentralblatt für Neurochirurgie (Central European Neurosurgery); Reviewer für Experimental Neurology, Brain, Neurology, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Movement Disorders (und weitere).

M. Nakamura (PD Dr.): Reviewer für Brain Research und Clinical Neurology.

K. Schwabe (PD Dr.): Reviewer für Journal of Pharmacy and Pharmacology, Pediatric Research, Behavioral Brain Research, European Journal of Neuroscience, Epilepsy Research.

H.H. Capelle (Dr.): Reviewer für Clinical Neurology and Neurosurgery.

Klinik für Neurologie

■ **Direktor: Prof. Dr. Reinhard Dengler**

Tel.: 0511 / 532-2391 • E-Mail: dengler.reinhard@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/6026

Forschungsprofil

1. Erforschung von Pathogenese, Pathophysiologie und Therapie neurodegenerativer Erkrankungen, insbesondere Motoneuron- und Basalganglienkrankheiten. Im Vordergrund steht die klinische Systemforschung (Neurophysiologie, Neuropsychologie, Bildgebung, klinische Studien) in Kombination mit themenbezogener Grundlagenforschung (molekulare Neurophysiologie, Tiermodelle). Es besteht eine enge Vernetzung mit anderen universitären Einrichtungen am Standort Hannover im „Zentrum Systemische Neurowissenschaften“.
2. Neuroimmunologische Untersuchungen zu entzündlichen und demyelinisierenden Erkrankungen des zentralen Nervensystems (Multiple Sklerose). Kombination von in vitro und tierexperimentellen Studien mit klinischer Forschung und klinischen Studien. Einbindung in den SFB 566 „Zytokine“ und das „Zentrum systemische Neurowissenschaften“.
3. Untersuchungen zu metabolischen und cerebrovaskulären Störungen des Gehirns, insbesondere zur hepatischen Enzephalopathie und zu endokrinologischen Störungen in enger Kooperation mit den zugehörigen internistischen Abteilungen.
4. Die klinische Forschung zum Thema Schlaganfall mit Vernetzung in nationalen und internationalen Therapiestudien.

Forschungsprojekte

Kortikale De- und Remyelinisierung im toxischen Cuprizone Tiermodell

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche ZNS Erkrankung, die zu fokalen Läsionen der weißen Substanz und zum Verlust von Axonen führt. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass entzündliche demyelinisierende Läsionen auch in der grauen Substanz und v.a. im zerebralen Kortex auftreten. Es wird vermutet, dass kortikale Läsionen für sensorische, motorische und kognitive Defizite im Menschen mitursächlich sind. Untersuchungen an humanen Gehirnen haben eine Heterogenität von MS-Läsionen bezüglich der Zusammensetzung der infiltrierenden Zellen, Ausmaß und Auftreten von Oligodendrozytenschädigung sowie der Inzidenz von Remyelinisierung ergeben. Da die Pathomechanismen kortikaler Schädigung und möglicher Reparaturmechanismen nur unzureichend bekannt sind und bildgebende Verfahren wie z.B. Magnetresonanztomographie nur bedingt hilfreich sind, nehmen Tiermodelle eine wichtige Funktion in der weiteren Erforschung ein. Im EAE (Experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis)-Modell, einem Tiermodell für MS, konnte herausgefunden werden, dass kortikale Demyelinisierung nur in bestimmten Rattenstämmen und nur unvollständig

ausgelöst werden kann. Die Einführung weiterer Tiermodelle für kortikale Demyelinisierung ist von besonderer Wichtigkeit.

Wir untersuchen daher kortikale Demyelinisierung im Cuprizonemodell, einem toxischen Tiermodell für MS. Das Cuprizonemodell wurde bisher überwiegend für Untersuchungen von De- und Remyelinisierungsprozessen der weißen Substanz eingesetzt. Die Fütterung von Mäusen mit dem Kupferchelator Cuprizon (bis-cyclohexanon-oxaldihydraton) bewirkt eine lokalisierte Demyelinisierung im Bereich des Corpus Callosum und der oberen Kleinhirnstiele. Die Umstellung des Futters auf Normalkost führt zu einer spontanen, nahezu vollständigen Remyelinisierung innerhalb der folgenden Wochen. Die De- und Remyelinisierungsvorgänge im Cuprizonemodell sind gut reproduzierbar und zeitlich vorhersehbar. Gegenüber entzündlichen Modellen für MS, wie z.B. der (EAE), hat das Modell den Vorteil, dass die Blut-Hirnschranke im Wesentlichen intakt bleibt. Es eignet sich daher, um z.B. die Rolle von Mikroglia unabhängig von einem primär immunologischen Prozess zu untersuchen.

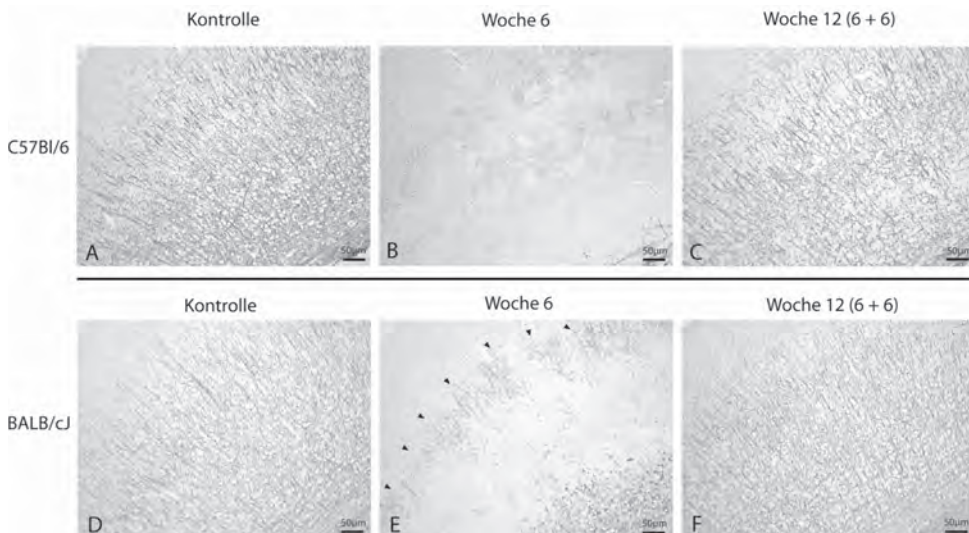


Abb. 1: Für die Bestimmung des Ausmaßes der kortikalen De- und Remyelinisierung wurden die Gehirnschnitte immunohistochemisch für den Myelinmarker Proteolipid-Protein (PLP) gefärbt (A-F). In Abb. A sind Gehirne von unbehandelten C57BL/6 Mäusen dargestellt, in D von unbehandelten BALB/cJ Mäusen. Nach 6 Wochen Cuprizon-Behandlung zeigte sich bei C57BL/6 Mäusen eine komplette kortikale Demyelinisierung (B). Bei BALB/cJ Mäusen zeigte sich nach gleicher Behandlung eine inkomplette kortikale Demyelinisierung (E), in der Mitte des Kortex verblieb ein bandförmiger Myelinrest (markiert mit Pfeilspitzen). In Woche 12 (6 Wochen nach Beenden der Cuprizon-Behandlung) zeigten beide Mausstämm eine fast vollständige kortikale Remyelinisierung (C, F)

In den Mausstämmen C57BL/6 und BALB/cJ konnten wir bereits herausfinden, dass die Induktion einer kortikalen Demyelinisierung im Cuprizonemodell möglich ist. Es zeigte sich, dass die Behandlung von C57BL/6 Mäusen mit Cuprizon eine komplette Demyelinisierung des zerebralen Kortex auslöst (Abb. 1 B). Wenn das Toxin wieder abgesetzt wurde, kam es zur vollständigen spontanen kortikalen Remyelinisierung (Abb. 1 C). Bei BALB/cJ Mäusen führte die Cuprizonbehandlung zu einer nur un-

vollständigen kortikalen Demyelinisierung (Abb. 1 E).

Zusammengefasst ist das Cuprizone-Modell gut geeignet, um kortikale Schädigungen im Rahmen einer demyelinisierenden Erkrankung und reparative Remyelinisierungsvorgänge zu untersuchen. Ein weiteres Ziel wird es sein, Pathomechanismen zu erforschen und mögliche Therapieansätze zu erarbeiten, die den Verlauf einer erfolgreichen Remyelinisierung demyelinisierter Axone verbessern.

■ Skripuletz T, Lindner M, Kotsiari A, Garde N, Fokuhl J, Linsmeier F, Trebst C, Stangel M. Cortical demyelination is prominent in mice using the cuprizone model and is strain dependent. *Am J Pathol* (in press)

Weitere Forschungsprojekte

Molekulare Steuerungsmechanismen dopaminabhängiger Dyskinesien im Tiermodell der Parkinsonschen Erkrankung

■ Projektleiter: Dr. med. Christian Winkler PhD; Förderung: Deutsche Parkinson Vereinigung e.V.

Einfluß des dopaminergen Systems auf die akustische Affektkommunikation: Untersuchung an Parkinsonpatienten

■ Projektleiter: Prof. Dr. R. Dengler, Dr. C. Schröder; Förderung: DFG (Ko 2267/1-3) im Rahmen der Forschergruppe FOR 499.

Processing of emotional information in patients with dystonic syndroms

■ Projektleiter: Prof. Dr. R. Dengler; Förderung: EU Marie-Curie Programm

„Oxidativer Stress und Entzündung als Pathomechanismen der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS): Untersuchungen zur Rolle des Nrf2-ARE Signalweges“

■ Projektleiter: Dr. S. Petri; Förderung: DFG

Differenzierung von Stammzellen aus Nabelschnurblut zu Motoneuronen

■ Projektleiter: K. Jahn / PD Dr. K. Krampfl; Förderung: HiLF Projekt

„Inhibitorische liganden-aktivierte Kanäle: Funktion, Pharmakologie, Pathophysiologie“

■ Projektleiter: PD Dr. K. Krampfl; Förderung: DFG Bu938/8-2

Bedeutung von Störungen der transkriptionellen Regulation in der Pathogenese der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)

■ Projektleiter: Dr. S. Petri, PD Dr. K. Krampfl; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM)

The role of synaptic transmission in the pathophysiology and therapy of neurodegenerative diseases

■ Projektleiter: PD Dr. K. Krampfl/D. Ragancokova; Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kunst

Molecular pathophysiology of mutations in ligand gated ion channels associated with neurological diseases

■ Projektleiter: PD Dr. K. Krampfl/Y. Son; Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kunst

Entzündungsparameter bei akutem ischämischem Hirninfarkt

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. Karin Weissenborn; In Kooperation mit der Abteilung für Klinische Chemie (Prof. Dr. R. Lichtinghagen); Förderung: Industrie

Untersuchungen zur HCV-Enzephalopathie

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. Karin Weissenborn; In Kooperation mit der Klinik für Nuklearmedizin (Prof. Dr. med. G. Berding) und dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie (Prof. Dr. med. H. Lanfermann)

Die Rolle von oligodendroglialen Chemokinrezeptoren bei der Myelinisierung und Remyelinisierung

■ Projektleiter: Prof. Dr. M. Stangel; Kooperation: W. Brück (Göttingen); Förderung: DFG (SFB 566/A11)

Molecular basis of the axon-oligodendrocyte interaction during remyelination

■ Projektleiter: M. Stangel; Förderung: EU Marie-Curie Programm

The role of monocytes in remyelination and repair processes in the CNS

■ Projektleiter: M. Stangel; Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Identification of molecular factors during early remyelination of the CNS

■ Projektleiter: M. Stangel; Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Einfluß einer Interferon- β Therapie auf Oligodendrozytenvorläuferzellen: Förderung der Regeneration?

■ Projektleiter: M. Stangel; Förderung: Industrie

Effects of fumarate on glial cells and demyelination

■ Projektleiter: M. Stangel; Förderung: Industrie

Effects of a structured endurance training program as compared to resistance training on the fatigue-syndrome and quality of life in patients with multiple sclerosis with and without Glatirameracetate treatment

■ Projektleiter: PD Dr. A. Windhagen/Kooperation mit PD Dr. U. Tegtbur, Sportmed. Zentrum d. MHH; Förderung: Industrie

Originalpublikationen

Andersen PM, Borasio GD, **Dengler R**, Hardiman O, **Kollewe K**, Leigh PN, Pradat PF, Silani V, Tomik B; EALSC Working Group. Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. EALSC Working Group. Amyotroph Lateral Scler. 2007;195-213.

Becker H, **Müller-Vahl H**. Komplikationen nach C1-C2-Lateralpunktion. Clin Neuroradiol 2007;17:116-20.

Bogdanova D, **Kossev A**, **Schrader C**, **Krampf K**, **Rollnik JD**, **Dengler R**, Nachweis der kortikospinalen Schädigung bei multipler Systematrophie mit der Tripel-Stimulations-Technik. Klin. Neurophysiol. 2007;37:247-249.

Bohrer I, Roy M, **Nager W**, te WB, Emrich HM, Ohlmeier MD. [Scurvy--a wrongly forgotten avitaminosis]. MMW Fortschr Med 2007; 149:41-3.

Breyse N, Carlsson T, **Winkler C**, Björklund A, Kirik D. The functional impact of the intrastriatal dopamine neuron grafts in parkinsonian rats is reduced with advancing disease. J Neurosci 2007; 27:5849-56.

Carlsson T, Carta M, **Winkler C**, Björklund A, Kirik D. Serotonin neuron transplants exacerbate L-DOPA-induced dyskinesias in a rat model of Parkinson's disease. J Neurosci 2007; 27:8011-22.

Gardiwal A, Klein G, Kraemer K, Durgac T, Koenig T, Niehaus M, Heineke J, **Mohammadi B**, **Krampf K**, Schaefer A, Wollert KC, Korte T. Reduced delayed rectifier K⁺ current, altered electrophysiology, and increased ventricular vulnerability in MLP-deficient mice. J Card Fail. 2007;13:687-93.

Giewekemeyer K, Berding G, **Ahl B**, **Ennen JC**, **Weissenborn K**, Bradykinesia in cirrhotic patients with early hepatic encephalopathy is related to a decreased glucose uptake of frontomesial cortical areas relevant for movement initiation. J Hepatology 2007; 46: 1034–1039.

Grosskreutz J, Haastert K, Dewil M, Van Damme P, Callewaert W, Robberecht W, **Dengler R**, Van Den Bosch L. Role of mitochondria in kainite-induced fast Ca²⁺ transients in cultured spinal motor neurons. Cell Calc 2007;242 1: 59-69.

Kramer UM, Cunillera T, Camara E, Marco-Pallares J, Cucurell D, **Nager W**, Bauer P, Schüle R, Schöls L, Rodriguez-Fornells A, Münte TF. The impact of catechol-O-methyltransferase and dopamine D4 receptor genotypes on neurophysiological markers of performance monitoring. J Neurosci 2007; 27:14190-8.

Mohammadi B, **Krampf K**, **Kollewe K**, **Seyfadini A**, **Bufler J**, **Dengler R**. Correlation between distal motor latency and compound muscle action potential in amyotrophic lateral sclerosis. Neurol Res. 2007;29:425-428.

Nager W, Munte TF, **Bohrer I**, Lenarz T, **Dengler R**, **Moebes J**, **Schröder C**, Lesinski-Schiedat A. Automatic and attentive processing of sounds in cochlear implant patients - electrophysiological evidence. *Restor Neurol Neurosci* 2007; 25:391-6.

Petri S, Calingasan NY, Alsaied OA, Wille E, Kiaei M, Friedman JE, Baranova O, Chavez JC, Beal MF. The lipophilic metal chelators DP-109 and DP-460 are neuroprotective in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 2007;102:991-1000.

Skripuletz T, Schmiedl A, Schade J, Bedoui S, Glaab T, Pabst R, von Hörsten S, Stephan M. Dose dependent recruitment of CD25+ and CD26+ T cells in a novel F344 rat model of asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:L1564-L1571.

Sörös P, Böttcher J, **Weissenborn K**, Selberg O, Müller MJ. Malnutrition and hypermetabolism are not risk factors for the presence of hepatic encephalopathy: A cross-sectional study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; Nov 14 Epub ahead of print.

Suess T, Bokemeyer M, **Schomerus G**, Donnerstag F, Manns MP, Klempnauer J, **Kolbe H**, **Weissenborn K**. Video documented follow-up of neurological symptoms in Wilson's disease after Liver Transplantation. *Movement Disorders* 2007, 22: 1036-1038

Timmer M, Cesnulevicius K, **Winkler C**, Kolb J, Lipokatic-Takacs E, Jungnickel J, Grothe C. Fibroblast growth factor (FGF)-2 and FGF receptor 3 are required for the development of the substantia nigra, and FGF-2 plays a crucial role for the rescue of dopaminergic neurons after 6-hydroxydopamine lesion. 6-hydroxydopamine lesion. *J Neurosci* 2007; 27:459-71.

Tountopoulou A, **Ahl B**, **Weissenborn K**, Becker H, Goetz F. Intra-arterial thrombolysis using rt-PA in patients with acute stroke due to vessel occlusion of anterior and/or posterior cerebral circulation. *Neuroradiology* 2007; Oct 5 Epub ahead of print.

Trebst C, Heiken H, Schmidt RE, **Windhagen A**, **Stangel M**: $\Delta 32$ polymorphism of the chemokine receptor CCR5 in a patient with multifocal motor neuropathy. *Muscle and Nerve*, 2007;35:541-542.

Trebst C, **Heine S**, Lienenklaus S, **Lindner M**, Baumgärtner W, Weiss S, **Stangel M**. Lack of interferon-beta leads to accelerated remyelination in a toxic model of central nervous system demyelination. *Acta Neuropathol* 2007;114:587-596.

Trebst C, Wedemeyer H, Tillmann H, **Windhagen A**: Treatment of HCV associated inflammatory polyneuropathy with pegylated IFN-alpha and ribavirin. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007;9:91-2.

Vidal C, **Skripuletz T**. Bupropion interference with immunoassays for amphetamines and LSD. *Ther Drug Monit* 2007; 29:373-375.

Weissenborn K, **Ahl B**, **Fischer-Wasels D**, van den Hoff J, Hecker H, Burchert W, Köstler H. Correlations between MRS alterations and cerebral ammonia and glucose metabolism in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *GUT* 2007; 56:1736-1742.

Wiesemann E, **Deb M**, **Trebst C**, Hemmer B, **Stangel M**, **Windhagen A**.: Effects of interferon- β on co-signaling molecules: upregulation of CD40, CD86 and PD-L2 on monocytes in relation to clinical response to interferon- β

treatment in patients with multiple sclerosis, *Mult Scler.* 2007; Oct 17, Epub ahead of print.

Windhagen A, Sönmez D, Hornig-Do HT, Kalinowsky A, Schwitzer R: Altered CD45 isoform expression in C77G carriers influences cytokine responsiveness and adhesion properties of T cells. *Clin Exp Immunol.* 2007;150:509-17.

Übersichtsarbeiten

Gold R, **Stangel M,** Dalakas M. Drug Insight: use of intravenous immunoglobulin in neurology - practical issues and therapeutic considerations. *Nature Clin Practice* 2007;3:36-44.

Morgan MY, Blei A, Grünreiff K, Jalan R, Kircheis G, Marchesini G, Riggio O, **Weissenborn K.** The treatment of hepatic encephalopathy. *Met Brain Dis* 2007; 22: 389-405.

Stangel M, Gold R. Einsatz intravenöser Immunglobuline in der Neurologie: Aktuelle Entwicklungen. *Akt Neurol* 2007;34:342-347.

Buchbeiträge

Blei A, **Weissenborn K.** Hepatic Encephalopathy. In: Biller J. (Hrsg) *The Interface between Neurology and Internal Medicine* Lippincott Williams & Wilkins; 1 edition (September 1, 2007) pp 281-289.

Dengler R, Neundörfer B, Fischer W (Hrsg.): *Jahrbuch der neuromuskulären Erkrankungen* 2006. Arcis Verlag, München, 2007

Krampf, K, Dengler, R. Motoneuronerkrankungen. In: Siebner H. und Ziemann U. Hrsg. *Das TMS-Buch, Transkranielle Magnetstimulation.* Springer Medizin, Heidelberg, 2007, pp. 237-245

Müller-Vahl H. Grundsätzliches zu den pathogenetischen Mechanismen und zur Ätiologie

peripherer Nervenläsionen. In: Mumenthaler M, Stöhr M, Müller-Vahl H, Hrsg. *Läsionen peripherer Nerven und radikuläre Syndrome.* 9. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2007 p 77-92.

Müller-Vahl H. Klinik der Läsionen der Spinalnervenwurzeln. In: Mumenthaler M, Stöhr M, Müller-Vahl H, Hrsg. *Läsionen peripherer Nerven und radikuläre Syndrome.* 9. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2007. p 109-57.

Müller-Vahl H. Läsionen der Rumpfnerven. In Mumenthaler M, Stöhr M, Müller-Vahl H, Hrsg. *Läsionen peripherer Nerven und radikuläre Syndrome.* 9. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2007 p 317-23.

Müller-Vahl H, Seidel D. Zeichen neurologischer Störungen. In: Tischendorf FW, Hrsg. *Der diagnostische Blick. Atlas und Textbuch der Differenzialdiagnostik.* 7. Aufl. Stuttgart: Schattauer. p 404-21.

Mumenthaler M, Stöhr M, **Müller-Vahl H,** Hrsg. *Läsionen peripherer Nerven und radikuläre Syndrome.* 9. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2007 p 1-475.

Stangel M. Regeneration und neuronale Plastizität bei Multipler Sklerose. In: *Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter.* Zettl UK, Köhler W, Buchmann J (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2007, p 8-12.

Stangel M, Penner IK, Calabrese P. Immunmodulatorische Therapie und Kognition. In: *Multiple Sklerose und Kognition.* Calabrese P (Hrsg.) Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2007, p 89-92.

Stangel M, Gold R. Hochdosierte intravenöse Immunglobuline in der Therapie der Multiplen Sklerose. *Together* 2007;29:4-6.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 33 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Julian Grosskreutz (PD Dr. med.): „Signalwege AMPA Rezeptor vermittelter Exzitotoxizität in Motoneuronen: zur Pathophysiologie der Amyotrophen Lateralsklerose“.

Susanne Petri (PD Dr.med.): „Experimentelle Untersuchungen zur Pathophysiologie und Therapie der Amyotrophen Lateralsklerose“.

Promotionen

Ebnet, Jens (Dr. med.): Untersuchungen zur zytoprotektiven Wirkung von Interferon-beta auf Oligodendrozyten.

Jahn, Kirsten (Dr., PhD): Excitotoxicity in ALS: Investigations of underlying molecular mechanisms and evaluation of neuroprotective strategies.

Jin, Lingjing (Dr.med.): Antagonists of AMPA-type Receptor Channels. A Patch Clamp Study.

Kroll, Christina (Dr. med.): „Bedeutung von pathologischen Antigen-spezifischen Antikörper-Indices bei der Multiplen Sklerose und anderen entzündlichen Erkrankungen des ZNS“.

Lindner, Maren (Dr., PhD): Characterization of toxin induced de- and remyelination in the central nervous system and role of the chemokine receptor CXCR2.

Schlesinger, Friedrich (Dr., PhD): Pharmacokinetic properties of selective and non-selective AMPA-receptor antagonists and their role in neuroprotection.

Stiebritz, Frank (Dr. med.): Beziehung zwischen dopaminergem System und akustischer Affekt-

kommunikation: Untersuchung an Parkinsonpatienten.

Diplomarbeiten

Maren Bodusch: Charakterisierung der Interaktion von Neurosteroiden mit inhibitorischen ligandenaktivierten Ionenkanälen: eine Patch Clamp Studie.

Wissenschaftspreise

Krampf (PD Dr.med.): 1. Felix-Jerusalem-Preis der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM).

Elke Wiesemann, Milani Deb, Daniela Sönmez, Anja Windhagen: Poster-Preis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zum Thema „Statine hemmen die Sekretion von IL-5 und IL-13 in autologen T-Zellen über eine verminderte Expression von PD-L1 und PD-L2 auf dendritischen Zellen“.

C. Schröder (Dr.med.): Preis der DPV (Deutsche Parkinson Vereinigung).

Stipendiaten

Maria Milenkova (Dr.med.), Bulgarien: Stipendium der European Federation of Neurological Science (EFNS).

Zornitza Nikolova (Dr.med.), Stipendium Zentrum für Systemische Neurowissenschaften (ZSN), EU-Projekt.

Milan Arsic, Stipendium Ministerium für Wissenschaft und Kunst, ZSN.

Yueto Ma, Stipendium Industrie (Boehringer Ingelheim).

Paraskevi Koutsoudaki, Stipendium Ministerium für Wissenschaft und Kunst, ZSN.

Jelena Skuljec, Stipendium Ministerium für Wissenschaft und Kunst.

Daniela Ragancokova, Stipendium Ministerium für Wissenschaft und Kunst, ZSN.

Viktoria Gudi, Stipendium Ministerium für Wissenschaft und Kunst, ZSN.

Y. Son, Stipendium Ministerium für Wissenschaft und Kunst, ZSN.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

R. Dengler (Prof. Dr.med.): Vorstandsmitglied Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke; Vorstandsmitglied International Federation of Clinical Neurophysiology; Associate Editor „Amyotrophic Lateral Sclerosis“, Informa Healthcare, Stockholm, Sweden; Herausgeber „Klinische Neurophysiologie“, Thieme-Verlag, Stuttgart Editorial Board „Muscle and Nerve“, Wiley, Hoboken, NJ, USA.

K. Krampfl (PD Dr. med.): Sprecher des Muskelzentrums der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke; Gutachtertätigkeit für mehrere wissenschaftliche Journale.

W. Nager (PD Dr. med.): Gutachtertätigkeit für: Brain Research Cognitive Brain Research.

S. Petri (Dr. med.): Gutachtertätigkeit für: Zeitschriften: Neurobiology of Disease; Neurodegenerative Diseases; Proteomics - Clinical Applications; Amyotrophic Lateral Sclerosis; Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry; Clinical Neurophysiology; Forschungsförderungsorganisationen: Association pour la recherche sur la sclerose laterale amyotrophique et autre maladies du motoneurone (ARS), Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC), ALS/MND Association, Wellcome Trust.

M. Stangel (Prof. Dr.med.): Ärztlicher Beirat der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft; Gutachtertätigkeit für J Neurol Sci, Neurorehab

& Neuroal Repair, Action Medical Research, Wellcome Trust.

K. Weissenborn (Prof.Dr.med.): Gutachtertätigkeit für: British Medical Research Council, European Association for the Study of the Liver (EASL), Wellcome Trust.

A. Windhagen (PD Dr.med.): Reviewer für: CEI (Clin. and Exp. Immunol.) und Eur Neurol.

C. Winkler (Dr.med.,Ph): Präsident des Network of European CNS Transplantation and Restoration (NECTAR).

Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

■ Kommissarische Leitung: Prof. Dr. Dr. Hinderk M. Emrich,
Prof. Dr. Detlef E. Dietrich, Prof. Dr. Thomas Huber,

PD Dr. Torsten Passie

Tel.: 0511 / 532-6571 • E-Mail: emrich.hinderk@mh-hannover.de • www99.mh-hannover.de/kliniken/sozialpsychiatrie

Arbeitsbereich Neurokognition

■ Direktor: Prof. Dr. Dr. Hinderk M. Emrich

Forschungsprofil

In der Abteilung Klinische Psychiatrie und Psychotherapie wird ein integrativer Ansatz der Psychiatrie vertreten. Dabei steht die Integration von neurobiologischen, psychosozialen und auch philosophischen Dimensionen im Mittelpunkt des Verständnisses für die Entstehung psychischer Erkrankungen. Der Forschungsschwerpunkt der Abteilung fokussiert dabei auf drei Bereiche: die Biologische Psychiatrie mit einem Schwerpunkt im Bereich der Klinischen Forschung, die Psychotherapieforschung und die Psychiatrische Anthropologie.

So gelang in den vergangenen Jahren ein erheblicher Erkenntnisgewinn in der Frage der Bedeutung des Endocannabinoidsystems für neuropsychiatrische Erkrankungen wie das Tourette-Syndrom, oder die Musiker-Dystonie. Dieses System wird in Kooperation mit anderen Instituten intensiv untersucht. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Suchtforschung. In diesem Rahmen wird auch der Modellversuch der Heroinvergabe an schwerst Drogenabhängige weiter geführt und der Zusammenhang von Suchterkrankungen und der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) des Erwachsenenalters untersucht. Im Bereich der Depressionsforschung konnten durch neurophysiologische Untersuchungen der Emotions-/Kognitions-Kopplung bedeutende Fortschritte für das Verständnis der Affektregulation bei psychiatrischen Erkrankungen gewonnen werden.

Schwerpunkt der Psychotherapieforschung ist neben der Fortführung des Projektes zur verbesserten Diagnostik von dissoziativen Störungen die Evaluierung tiefenpsychologisch fundierter Psychotherapie.

Schwerpunkt der Psychiatrischen Anthropologie ist die Bewusstseinsforschung u. a. anhand des Forschungsbereichs der Synästhesie. Hierbei ist die Frage, wie es dem Gehirn gelingt, ein einheitliches Bewusstsein aus den dargebotenen und verarbeiteten Informationen zu erhalten, besonders bedeutungsvoll.

Forschungsprojekte

Die Schizophrenie als Ausdruck einer Störung der Balance von Konzept und Sensorik. Untersuchung der neuronalen Korrelate von Top-Down und Bottom-Up Prozessen mittels funktioneller Bildgebung

Die Vorstellungen darüber, wodurch eine Schizophrenie ausgelöst werden kann, gehen weit auseinander. Ein einheitliches Krankheitskonzept konnte bislang nicht erreicht werden. Allgemein akzeptiert ist das so genannte „Vulnerabilitäts-Stress Modell“. Dieses Modell geht davon aus, dass prinzipiell jeder Mensch an einer Psychose erkranken kann, sobald die Stressorbelastung die individuelle Vulnerabilitätsgrenze überschreitet. Stressoren sowie Vulnerabilität werden somit nicht absolut definiert sondern sind individuelle Variablen.

Unzweifelhaft ist, dass die Schizophrenie eine multifaktorielle Genese hat. Genetische Ursachen der Erkrankung sind ebenso sicher belegt, wie der Zusammenhang von traumatischen Erlebnissen und dem Auftreten einer Schizophrenie.

Die Ergebnisse der Hirnforschung der letzten Jahre zeigen, dass alle mentalen Phänomene, unsere Wahrnehmung, Gefühle, Motivationen, Entscheidungen und letztlich auch unser Bewusstsein, auf neuronalen Prozessen in unserem Gehirn beruhen. Umgekehrt bedeutet dies, dass alle neuronalen Prozesse - seien sie nun aufgrund genetischer Faktoren oder aufgrund von Neurotransmitterdeviationen beeinflusst - zu einer Veränderung mentaler Vorgänge führen. Darüber hinaus gilt aber auch, dass jeder von außen kommende Einfluss - ob traumatisches Erlebnis oder Psychotherapie - eine neuronale Repräsentanz hat und über neuroplastische Vorgänge Einfluss auf mentale Phänomene nimmt.

Von verschiedenen Autoren ist in der Vergangenheit versucht worden biologische, pharmakologische und psychodynamische Faktoren der Erkrankung in einem Modell zu vereinigen. Eine zentrale Rolle nimmt hierbei das Dopamin ein, da es als Neurotransmitter bei so genannten Belohnungs- und Verstärkungsprozessen beteiligt ist. Über die Beteiligung an Belohnungssystemen lassen sich unter anderem für die Abhängigkeitserkrankung plausible Erklärungsmodelle konstruieren. Für die vielfältige Symptomatik der Schizophrenie ist jedoch ein tiefer gehendes Verständnis der Wirkung von Dopamin auf kognitive Prozesse notwendig.

Aus neuropsychologischer Sicht liegt der Schizophrenie eine Störung der Informationsverarbeitung im Bereich der selektiven Aufmerksamkeit zugrunde. Beim Gesunden wird der über multiple Sinnesmodalitäten empfangene Informationsfluss zur bewussten Wahrnehmung im Sinne der selektiven Aufmerksamkeit automatisch gefiltert. Psychotische Erlebnisweisen könnten so durch die Informationsüberflutung mit unselektierten Sinnesdaten erklärt werden. Des Weiteren wird Wahrnehmung nicht lediglich als ein passiver Vorgang der Verarbeitung sensorischer Reize verstanden, also als ein reines serielles Verarbeiten von Information. Vielmehr geht man davon aus, dass Wahrnehmung ein aktiver Prozess ist, in dem interne Zustände des wahrnehmenden Systems einen starken Einfluss auf die Verarbeitung sensorischer Reize haben. Die im Gedächtnis gespeicherten Informationen werden mit den Sinnesdaten verglichen, so dass für das Individuum eine sinnvolle Wahrnehmung entsteht, die letztlich der Planung und Koordination von angepassten Verhalten in der Umwelt dient. Es ergeben

sich hieraus drei relevante Komponenten:

1. Eingehende Sinnesdaten (sensualistische / bottom-up-Komponente)
2. Interne Konzeptualisierung (konstruktivistische Komponente/ top-down-Komponente)
3. Kontrolle (Zensor/Korrektur-Komponente)

Da die von den Sinnesdaten hervorgerufene Datenlage mit den gespeicherten Informationen nur selten exakt übereinstimmt, muss eine Integration der sensualistischen Bottom-Up-Komponente mit der konstruktivistischen Top-Down-Komponente stattfinden. Bei diesem Prozess kommt es zu einer „Kompromissbildung“ zwischen Sinnesdaten und internen Konzepten. Wie stark der Einfluss der Konzeptualisierung ist, hängt davon ab, wie stark ein Sinneseindruck im Gedächtnis gespeicherte Erinnerungen wachruft, was wiederum bei jedem Menschen individuell unterschiedlich ist. Die Zensorkomponente ist dabei möglicherweise keine eigene Instanz sondern das Ergebnis des Informationsaustausches zwischen Top-Down und Bottom-Up.

Sensualistische und konzeptuelle Komponente stehen in einem Gleichgewicht zueinander. Das Verhältnis ist jedoch im gesunden Zustand nicht statisch sondern wird durch eine Vielzahl von inneren und äußeren Faktoren gesteuert und kann je nach Bedarf auch willentlich beeinflusst werden.

Besteht z.B. die Aufgabe auf einem Bild mit mehreren Personen ein bestimmtes Gesicht zu entdecken, wird der Schwerpunkt mehr zur Seite der sensualistischen Komponente verschoben. Besteht beim Betrachten des gleichen Bildes die Aufgabe den Gesichtsausdruck eines bestimmten Gesichtes zu beurteilen liegt der Schwerpunkt auf der konzeptuellen Komponente. Die Verschiebbarkeit dieses Gleichgewichts lässt sich mit der funktionellen Kernspintomographie anhand von Veränderungen der Aktivierung eindrucksvoll nachweisen.

Während bei der ersten Aufgabe eine kräftige Aktivierung occipital und parietal zu erkennen ist, führt die zweite Aufgabe zu einer geringen occipitalen Aktivierung und einer starken Aktivierung in frontalen Hirnarealen.

Unterschiede in der Stärke der Konzeptualisierung zwischen Gesunden und schizophrenen Patienten lassen sich mit Hilfe eines Experimentes mit der binokulären Tiefeninversion nachweisen. Als Grundlage dieses Versuches dient die Hohlmaskenillusion. Hierbei handelt es sich um eine optische Illusion, bei der es zu einer räumlichen Umkehrung der dreidimensionalen Tiefenwahrnehmung kommt. Bei der visuellen Präsentation von dreidimensionalen Hohlmasken menschlicher Gesichter (sog. Invertbilder) entsteht beim Betrachter der Eindruck eines in normaler Weise raumtief, konvex geformten Gesichtes. Bereits 1852 konnte Wheatstone zeigen, dass durch Austausch retinaler Sinnesdaten zwischen linkem und rechtem Auge und vice versa auch ein Austausch der Tiefeninformation zustande kommt (Pseudoskopie).

In einem experimentellen Aufbau lässt man nun Versuchspersonen Gesichter und andere Gegenstände in einem Stereoskop betrachten. Im Stereoskop befinden sich mehrere Spiegel, die dazu dienen, dass jedes Auge ein separates Bild betrachtet. Das Betrachten von Bildern, die zuvor mit einer Stereokamera aufgenommen wurden, erzeugt dann den Eindruck eines 3-dimensionalen Bildes. Unsere eigenen Untersuchungsergebnisse zeigen einen deutlichen Unterschied in der Wahrnehmung gesunder Probanden und an Schizophrenie erkrankten Patienten. Während die gesunden - wie zu erwarten - die invertierten Gesichter nicht als hohl erkannten, war dies bei den Patienten aber auch

bei gesunden Probanden nach Schlafentzug oder Cannabiskonsum anders. Dies lässt sich als Hinweis darauf interpretieren, dass es in diesen Gruppen zu einer Veränderung der Balance zwischen Bottom-Up und Top-Down oder sensualistischer Komponente und Konzeptualisierung mit einer relativen Schwächung der Konzeptualisierung gekommen ist. Interessant ist, dass sowohl nach Cannabiskonsum als auch nach Schlafentzug ähnliche Phänomene hervorgerufen werden. Offensichtlich ist die Konzeptualisierung so weit geschwächt, dass die Wahrnehmung eines an sich unbekanntes Objekts möglich wird. In einer weiteren Versuchsreihe konnte gezeigt werden, dass bei erfolgreich behandelten Patienten der Tiefeninversionsscore fällt. Die inneren Konzepte sind Grundlage für die Orientierung in der Umwelt und ermöglichen ein schnelles Reagieren auf Außenreize, mit den für das Individuum gewohnten Reaktionsmustern.

■ Projektleiter: Dillo W, Dima D, Szyck GR; Bonnemann C, Dietrich DE, Emrich HM; Förderung: EU, Marie-Curie-Programm / EST: FP6, ZSN Hannover

Funktionelle MRT-Studien zur Darstellung der neuronalen Korrelate von Top-Down und Bottom-Up Prozessen

Nach der oben ausgeführten Theorie sind Top-Down / Bottom-Up Prozesse ein universeller Bestandteil der Verarbeitung von sensorischen Informationen. Entsprechend der Theorie müssten sich Unterschiede zwischen Gesunden und Schizophrenen bei verschiedenen sensorischen Modalitäten nachweisen lassen. Zurzeit finden hierzu zwei Studien mittels funktioneller Bildgebung statt:

1. Untersuchung der binokulären Tiefeninversion mittels funktioneller Kernspintomographie und ereigniskorrelierten Potentialen im EEG

Gesunde Probanden, Probanden nach Schlafentzug und an einer Schizophrenie erkrankte Personen werden mit einem Tiefeninversionsparadigma mit fMRT und ERP untersucht. Die Kombination aus fMRT und ERP macht eine genauere zeitliche und räumliche Lokalisation von Unterschieden zwischen den Gruppen möglich.

2. Schizophrenie und audiovisuelle Integration beim Sprachverstehen

Das Wahrnehmen von Sprache erfordert einen effizienten Abgleich und die Filterung der empfangenen multimodalen Information. Beim Sprachverstehen spielen die auditorische und die visuelle Modalität eine wesentliche Rolle. So haben die Lippenbewegungen einen starken Einfluss auf die Wahrnehmung der Sprache. In einer Vorstudie an gesunden Probanden konnten mehrere Hirnareale identifiziert werden, die an Prozessen der audiovisuellen (AV) Integration beim Sprachverstehen beteiligt sind. In dieser Studie untersuchen wir mittels funktioneller Kernspintomographie die AV-Integration bei Patienten mit Schizophrenie.

Weitere Forschungsprojekte

1-Euro-Jobs für psychisch Erkrankte statt Arbeitsplätze in beschützten Werkstätten

■ Projektleiter: Wellmann B, Lampen-Imkamp S, Dillo W; Förderung: Hausmittel

ADHS und Asperger bei heroinsubstituierten Schwerstabhängigen

■ Projektleiter: Golowtschenko N, Roy M, Bohrer I, Emrich HM, Torsten T, Zedler M, Ohlmeier MD; Förderung: Hausmittel

Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP)

■ Projektleiter: te Wildt BT, Hauser U, Hinzen A, Sieberer M; Förderung: Hausmittel

Bundesmodellprojekt Interventionen beim Pathologischen Glücksspiel. Multicenterstudie

■ Projektleiter: Wedegärtner F, Schurtzmann W, Haering B; Förderung: Land Niedersachsen

Cannabinoidspiegel im Serum – Untersuchungen zur Pharmakokinetik von THC unter besonderer Berücksichtigung von Serum-Spiegelbestimmung zur Fahrtauglichkeits-Bestimmung. Kooperationsprojekt mit der Rechtsmedizin

■ Projektleiter: Zedler M, Teske J, Mohnsen J, Emrich HM, Tröger HD; Förderung: Hausmittel

Change Blindness und Change Awareness zum Nachweis des gestörten Filterprozesses in der Interaktion zwischen Top-Down- und Bottom-Up-Processing bei Psychosen

■ Projektleiter: Wedegärtner C, Dillo W, Wedegärtner F, Emrich HM; Förderung: Hausmittel

Coprophenomena in Tourette Syndrome

■ Projektleiter: Müller-Vahl KR, Freeman R, Zinner S, Fast DK, Kano Y, Rothenberger A, Roessner V, Kerbeshian J, Burd LA, Jankovic J, Janik P, Shady G, Robertson MM, Stern JS, Lang AE, Budman C, Magor A, Bruun R, Berlin C, Tourette Syndrome International Database Consortium

Die Therapie des pathologischen Glücksspiels zwischen Impulskontrollstörung und Sucht

■ Projektleiter: Wedegärtner F, Schurtzmann W, Haering B, te Wildt B, Emrich HM. Förderung: Hausmittel

Effects of QuetiapineXR in Patients with Psychosis and comorbid Cannabis abuse and dependence. Multizenterstudie

■ Projektleiter: Ohlmeier MD, Dierssen O, Prox V, Roy M, Emrich HM, Reker T (Münster), Schneider U (Psychiatrische Klinik Lübbecke). Förderung: Industrie

Einfluss einer stationären Psychotherapie auf Parameter der humanen Bornavirusinfektion bei depressiven PatientInnen

■ Projektleiter: Behrens I, Huber TJ, Meibeyer F, Tettenborn C, Willmann F, Wuttig D, Dietrich DE (Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie), Bode L (Robert Koch-Institut, Berlin), Ludwig H (FU Berlin). Förderung: Hausmittel

Einfluss von Amantadin und Methylphenidat auf Aufmerksamkeitsprozesse bei erwachsenen ADHS-Patienten (fMRT-Untersuchung)

■ Projektleiter: Dillo W, Roy M, Emrich HM, Ohlmeier MD; Förderung: Hausmittel

Einfluss von Diacetylmorphin (Heroin) und Methadon bei Drogenabhängigen auf ereigniskorrelierte Hirnpotentiale bei Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozessen

■ Projektleiter: Zedler M, Dietrich DE, Hauser U, Edrich E, Daute N, Schneider U, Emrich HM; Förderung: Hausmittel

Eingliederungshilfe für psychische Kranke nach dem SGB XII – Von der institutions- zur personenbezogenen Behandlung und Rehabilitation? Eine Prozessanalyse am Beispiel der Praxis in der Region Hannover; Vergleich der Jahre 2005-2006.

■ Projektleiter: Lampen-Imkamp S, Dillo W, Blanke U; Förderung: Hausmittel

Elektrophysiologische Untersuchungen mit evozierten Potentialen von Aufmerksamkeitsprozessen bei erwachsenen ADHS-Patienten.

■ Projektleiter: Prox V, Bahl S, Zhang Y, Emrich HM, Dietrich D, Ohlmeier MD; Förderung: Hausmittel

Emotionserkennung bei Erwachsenen mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) – eine Pilotstudie.

■ Projektleiter: Roy M, Dierssen O, Prox V, Emrich HM, Ohlmeier MD; Förderung: Hausmittel

Entwicklung eines Konzepts für ein abgestuftes, flächendeckendes System der Versorgung und Unterstützung von Menschen mit dementiellen Erkrankungen in Niedersachsen

■ Projektleiter: Wedegärtner F, Holler G, Dietrich DE; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Familie, Frauen, Gesundheit und Soziales.

European ADHD In Substance Use Disorders Prevalence Study (EASP study) Multi-zenterstudie (The International Collaboration on ADHD and Substance Abuse (ICASA))

■ Projektleiter (MHH): Ohlmeier MD, Dierssen, Prox V, Emrich HM, Roy M; Förderung: Industrie.

fMRI-Untersuchung zur Bedeutung des dopaminergen Belohnungssystems bei pathologischem Glücksspiel

■ Projektleiter: Wedegärtner F, Dillo W, Krueger THC, Schurtzmann W, Haering B, te Wildt B, Emrich HM. Förderung: Hausmittel

Follow Up des bundesdeutschen Modellprojektes für heroingestützte Behandlung Opiatabhängiger

■ Projektleiter: Zedler M, Passie T, Roy M, Bohrer I, Peschel T, Emrich HM; Förderung: Stadt Hannover, Land Niedersachsen, Bundesministerium für Gesundheit

Funktionell kernspintomographische Untersuchungen zum neurobiologischen Verständnis der Funktionsweise von Synästhesie

■ Projektleiter: Zedler M, Dillo W, Rehme M, Dima D, Emrich HM; Förderung: Hausmittel

Funktionelle Organisation des menschlichen Hörkortex

■ Projektleiter: Szycik GR, Brechmann A (Leibniz-Institut für Neurobiologie, Magdeburg, Förderung: Hausmittel

Hochschulübergreifenden Projektinitiative „ExplorAging“ der Leibniz Universität und anderer Universitäten Hannovers

■ Projektleiter: Kollmar C, Trieschmann A, Emrich HM, Dietrich DE; Förderung: EU Sozialfond

Häufigkeit tardiver Dyskinesien nach Neuroleptikabehandlung bei Patienten mit Tourette-Syndrom

■ Projektleiter: Müller-Vahl KR, Wenzel C; Förderung: Tourette Gesellschaft Deutschland

Impact of Placebo Assignment in Clinical Trials of Tourette Syndrome Tourette-Placebo

■ Projektleiter: Müller-Vahl KR, Goetz CG, González M, Singer H, Scahill L, Leckman J, Hoekstra P, Mahone M, Cubo E; Förderung: Fundación Burgos por la Investigación de la Salud, Unidad de Investigación, Hospital General Yagüe, G-09254616, 09005 Burgos

Klinische, epidemiologische sowie neurophysiologische Untersuchungen (fMRT) des Aspergersyndroms mit komorbider ADHS

■ Projektleiter: Roy M, Emrich HM, Ohlmeier MD; Förderung: Hausmittel

Klinische, multizentrische Studie zur Erhebung der Lebensqualität und Krankheitskosten bei Patienten mit Tourette-Syndrom

■ Projektleiter: Müller-Vahl KR, Buddensiek N, Wenzel C, Münchau A, Müller N, Balzer-Geldsetzer M, Platen M, Dodel R; Förderung: BMBF, Fördernummer 01GI0401 (Kompetenznetzwerk Parkinson-Syndrome Teilprojekt 8 „Ökonomische Evaluation der Parkinson-Erkrankung“) und Tourette-Gesellschaft Deutschland e.V.

Kognitive Defizite durch rezidivierende Hypoglykämien

■ Projektleiter: Ennen JC, Brabant G, Wiltfang J, Bokemeyer M, Dietrich DE, Weissenborn K; Förderung: Industrie

Komorbid abhängige Konsummuster bei Patienten mit pathologischem Glücksspiel und auffälligem Mediennutzungsverhalten

■ Projektleiter: Wedegärtner F, Schurtzmann W, Haering B, te Wildt B, Emrich HM, Förderung: Eigenmittel

Langfristige Prognose psychischer Erkrankungen hinsichtlich Invalidität und Mortalität –Indikatorenmodelle zur Berechnung des Individualrisikos

■ Projektleiter: Wedegärtner F, Sittaro NA, Lohse R, Geyer S, Emrich HM, Dietrich DE; Förderung: E+S Rück-Versicherung

Multizenterstudie zur Validierung des Group Selection Questionnaire in der deutschen Version

■ Projektleiter: Huber TJ, Meibeyer F, Tettenborn C, Willmann F, Wuttig D, Mitarbeiter aus Detmold, Jena, Bad Honnef, Berlin, Erlabrunn; Förderung: Hausmittel

Neurophysiologische Verlaufsparemeter in der Behandlung chronisch schizophrener Patienten mit Neuroleptika der zweiten Generation

■ Projektleiter: Dietrich DE, Emrich HM, Hauser U, Zhang Y; Förderung: Industrie

Neuropsychologische und neurophysiologische Untersuchungen zu Eisenmangel-induzierten Störungen der Kognition und der Lebensqualität

■ Projektleiter: Ennen JC, Dietrich DE, Zhang Y, Emrich HM. Förderung: Industrie.

Neuropsychophysiology of myeline-dependent signal-transduction in schizophrenia

■ Projektleiter: Karoutzou G, Peschel T, Dierssen O, Emrich HM, Dietrich DE. Förderung: Eigenmittel

Oxidativer und nitritiver Stress bei Patienten unter Therapie mit Lithiumsalzen

■ Projektleiter: Dierssen O, Huber TJ (Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie), Stichtenoth DO, Tsikas D (Klinische Pharmakologie). Förderung: Eigenmittel

Pilotstudie zur Evaluation einer ambulanten Stabilisierungsgruppe für PatientInnen mit komplexen posttraumatischen Störungen

■ Projektleiter: Wilhelm-Göbling C, Rodewald F; Förderung: Eigenmittel

Pilotstudie zur Evaluation eines stationären trauma-spezifischen Kriseninterventionsprogramms für PatientInnen in akut-psychiatrischer Behandlung

■ Projektleiter: Wilhelm-Göbbling C, Rodewald F, Wojziak, Unger, Beßling S.; Förderung: Eigenmittel

Prospektive, randomisierte, doppelblinde, crossover Langzeitstudie zur klinischen Wirksamkeit der bilateralen pallidalen und thalamischen tiefen Hirnstimulation bei therapierefraktärem Tourette-Syndrom

■ Projektleiter: Müller-Vahl KR, Krauss JK, Schrader C, Dengler R, Emrich HM, Capelle HH, Nager W, Berding G.; Förderung: Eigenmittel

Prospektive, randomisierte Studie zur Untersuchung der Bedeutung eines frühzeitigen Nachweises von Genpolymorphismen in den Cytochrom P450 (CYP) Isoenzymen 2D6, 2C19 und 2C9 in Bezug auf die stationäre Verweilzeit psychiatrischer Patienten

■ Projektleiter: te Wildt BT, Tettenborn C, Lichtinghagen R, Stichtenoth, Schneider U, Brinkmann genannt Brüning J.; Förderung: Eigenmittel

Psychometrische Untersuchung von Synästhetikerinnen und Synästhetikern.

■ Projektleiter: Zedler M, Plümer S, Emrich HM.; Förderung: Eigenmittel

Qualitative Untersuchung von Prozessen der Identitätsentwicklung bei Synästhesie

■ Projektleiter: Zedler M, Kaluza D, Emrich HM.; Förderung: Eigenmittel

Qualität und Struktur der psychiatrischen Versorgung in der Institutsambulanz der psychiatrischen Klinik Uelzen/Häcklingen

■ Projektleiter: Wedegärtner F, Holler G, Dietrich DE.; Förderung: AOK Niedersachsen

Qualitätsmanagement integrierter Versorgung intensiviert behandlungsbedürftiger psychisch kranker Menschen durch Sozialpsychiatrische Schwerpunktpraxen

■ Projektleiter: Wedegärtner F, Holler, G, Dietrich DE; Förderung: Deutsche Angestellten Krankenkasse (DAK), Bezirke Niedersachsen/Bremen, Berlin, und Nordrhein-Westfalen

Systemische Psychotherapie in der Behandlung von Patienten mit Schizophrenen Erkrankungen

■ Projektleiter: Dillo W, Steinmüller S, Baumgarten A.; Förderung: Eigenmittel

Räumlich-zeitliches Imaging der auditorischen Selektion und audio-visuellen Integration beim Sprachverstehen

■ Projektleiter: Szycik GR, Nager W, Münte TF (Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg), Jansma H (Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg); Förderung: Eigenmittel

Schizophrenie und audiovisuelle Integration beim Sprachverstehen

■ Projektleiter: Szycik GR, Dillo W, Emrich HM, Dietrich DE, Münte TF (Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg), Mohammadi B (INI, Hannover); Förderung: Eigenmittel

Strukturelle kernspintomographische Untersuchung des Gehirns mittels „Voxel-based Morphometry“, „Magnetisation Transfer Imaging“ und „Diffusion Tensor Imaging“ bei Patienten mit Gilles de la Tourette-Syndrom, Zwangsstörung und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung

■ Projektleiter: Müller-Vahl KR, Buddensiek N, Bents S, Glahn A, Peschel T, Ohlmeier MD, Grosskreuz J.; Förderung: Amerikanische Tourette-Gesellschaft

Studie zur Effektivitätsprüfung der energetischen Psychotherapie in der Behandlung komplex-traumatisierter alkohol-abhängiger Frauen

■ Projektleiter: Brinkman, Wilhelm-Göbbling, Rodewald (in Kooperation mit der ST. Vitus Klinik Visbeck); Förderung: Eigenmittel

Suchterkrankung und Traumatisierung bei erwachsenen ADHS-Patienten

■ Projektleiter: Goseberg EM, Roy M, Ohlmeier MD.; Förderung: Eigenmittel

Tonotopie und Tinnitus: fMRI-Untersuchungen zur räumlichen Kartierung für TMS-Behandlung

■ Projektleiter: Szycik GR, Mohammadi B (INI, Hannover), Münte TF (Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg); Förderung: Eigenmittel

Traumatisierung und Krankheitsentwicklung bei Alkohol- und Drogenabhängigkeit in ambulanter und stationärer Behandlung und Beratung.(Multizenterstudie)

■ Projektleiter: Ohlmeier MD, Baltin B, Chodzinski C, Schneider U (Psychiatrische Klinik Lübecke), Driessen M (Psychiatrische Klinik Bielefeld); Förderung: Norddeutscher Suchtforschungsverbund

Untersuchung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung in der funktionellen Kernspintomographie mit einem Aufmerksamkeitsparadigma

■ Projektleiter: Dillo W, Buddensiek N, Roy M, Ohlmeier MD.; Förderung: Eigenmittel

Untersuchung der Prädiktorqualität biologischer Marker für den Therapieerfolg einer stationären tiefenpsychologisch-verhaltenstherapeutisch ausgerichteten Psychotherapie bei neurotischen und Persönlichkeitsstörungen

■ Projektleiter: Huber TJ, Behrens I, Meibeyer F, Schik G, Tettenborn C, Willmann F, Wuttig D.; Förderung: Eigenmittel

Untersuchung der Serotonin-Transporter-Bindung mittels [123I]ADAM SPECT bei Patienten mit Tourette-Syndrom und Zwangserkrankung vor und während der Behandlung mit dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer Escitalopram

■ Projektleiter: Müller-Vahl KR, Meine C, Wenzel C, Buchert R, Donnerstag F, Berding G.; Förderung: Industrie

Untersuchung zu Häufigkeit und Charakter sexueller Funktionsstörungen bei stationären psychiatrischen Patienten

■ Projektleiter: Huber TJ, Cohen S, Kühn K-U, Weig W, Teusch L, Sträter B, Bender S, Signerski J, Erfurth A, Rothermundt M, Welling A, Westheide J.; Förderung: Eigenmittel

Untersuchung zur Abbildung von Therapiephasen und Therapieerfolg stationärer integrativer Psychotherapie mittels der morgendlichen Cortisolantwort nach dem Erwachen

■ Projektleiter: Huber TJ, Issa K, Behrens I, Meibeyer F, Stoffels B, Tettenborn C, Willmann F, Wolf T, Wuttig D.; Förderung: Eigenmittel

Untersuchung zur Komorbidität eines Asperger-Syndroms mit der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter

■ Projektleiter: Roy M, Dierssen O, Emrich HM, Ohlmeier MD.; Förderung: Eigenmittel

Untersuchung über psychische Störungen im Zusammenhang mit impuls Kontrollgestörter Mediennutzung

■ Projektleiter: te Wildt BT, Putzig I, Post M.; Förderung: Hochschulinterne Förderung (HILF I)

Untersuchung zu abhängigem Mediennutzungsverhalten von Depressiven und erwachsenen ADHS-Patienten

■ Projektleiter: te Wildt BT, Drews M, Putzig I, Janssen C, Roy M, Ohlmeier MD.; Förderung: Eigenmittel

Untersuchung zu abhängigem Mediennutzungsverhalten von erwachsenen ADHS-Patienten

■ Projektleiter: te Wildt BT, Post M, Putzig I, Buddensiek N, Ohlmeier MD.; Förderung: Eigenmittel

Untersuchung zur Komorbidität, Lebensqualität und Partnerschaft beim Asperger-Syndrom

■ Projektleiter: Roy M, Emrich HM, Ohlmeier MD.; Förderung: Eigenmittel

Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse bei depressiven Störungen, posttraumatischen Belastungsstörungen und Angststörungen

■ Projektleiter: Huber TJ, Meibeyer F, Stoffels B, Schik G, Tettenborn C, Willmann F, Wolf T, Wuttig D.; Förderung: Eigenmittel

Vergleichende Untersuchung zum Phänomen Internet- und Alkoholabhängigkeit

■ Projektleiter: te Wildt BT, Siebrasse P, Putzig I, Ohlmeier MD.; Förderung: Eigenmittel

Vergleichende fMRI-Untersuchung zur Darstellung neurophysiologischer Korrelate von Empathiefähigkeit bei gegenüber virtueller Gewalt sensiblen und desensibilisierten Jugendlichen und Erwachsenen

■ Projektleiter: te Wildt BT, Rojas S, Sachs S, Scyzcik G, Dillo W, Emrich HM; Förderung: TUI-Stiftung, Volkswagen-Stiftung, Dräger-Stiftung.

Verträglichkeit, Sicherheit und Wirksamkeit von Paliperidon ER bei Patienten mit Schizophrenie

■ Projektleiter: Zedler M, Lampen-Imkamp S; Förderung: Industrie

Wirksamkeit von Antidepressiva, stationär integrativer Psychotherapie und deren Kombination bei depressiven Patienten

■ Projektleiter: Huber TJ, Schik G, Tettenborn C.; Förderung: Eigenmittel

Wirksamkeit von Vareniclin in der Behandlung von Alpträumen

■ Projektleiter: Dillo W, Lampen-Imkamp S, Emrich HM.; Förderung: Eigenmittel

Zur Zeit. Philosophie der Zeitlichkeit in psychischen Störungen

■ Projektbeteiligte: Bonnemann C, Schlimme JE, Emrich HM, Rodewald F, Wilhelm-Gößling C, Passie T, te Wildt BT (alle MHH), Fuchs T (Universität Heidelberg), Kupke C (Berlin), Gloy K (Universität Luzern); Förderung: Eigenmittel

Aesthetics and Medicine

■ Projektbeteiligte. Schlimm JE, Musalek M (Universität Wien und Anton-Proksch-Institut, Wien), Poltrum M (Anton-Proksch-Institut, Wien), Barras V (Universität Lausanne), Benaroyo L (Universität Lausanne), Bernegger G (Universität Lausanne), Haring C (Landeskrankenhaus Hall/Tirol). Förderung: Eigenmittel

abgeschlossene Forschungsprojekte in 2007

Psychiatrische Anthropologie: Unentschiedenheit und Selbsttötung

■ Projektbeteiligte: Schlimme JE, te Wildt BT, Wolfersdorf M (Bezirkskrankenhaus Bayreuth), Ahrens

J (MIT Boston USA u. Humboldt Universität Berlin), Furchert A (St. Olaf College, MN USA), Schramme T (Swansea University of Wales), Skodlar B (Universität Lubljana, Slowenien), Küchenhoff B (Universitätsklinik Zürich), Langenberg-Pelzer G (RWTH Aachen)

„Responsiveness“ ein Parameter für die Leistungsfähigkeit psychiatrischer Versorgungssysteme

■ Projektleiter: Wedegärtner F, in Kooperation mit der Abt. Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung (Bramesfeld A [Studienverantwortliche], Bisson S) und der Abteilung Sozialpsychiatrie und Psychotherapie (Elgeti H); Förderung: Stipendium des Frauenförderplans der MHH, Industrie

Originalpublikationen

Auffarth I, Busse R, Dietrich DE. Length of psychiatric inpatient stay: Comparison of mental health care outlining a case mix from a hospital in Germany and the United States of America. German Journal of Psychiatry. 2007, accepted.

Auffarth I, Kropp S. Musical hallucination in a patient after cochlea implantation. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 2007, accepted.

Bents S, **Peschel T**, Grosskreutz J, Glahn A, **Buddensiek N, Müller-Vahl K.** Hirnveränderungen bei Patienten mit Tourette-Syndrom inklusive OCD und ADHS – eine strukturelle voxelbasierte MRT-Studie. Nervenarzt 2007; 78, Suppl 2: 260.

Blanke U, te Wildt BT. Lebens- und Krankheitsgeschichten depressiv erkrankter Menschen im historischen Kontext - Erfahrungen aus der Sicht einer Psychiatrischen Institutsambulanz. Psychiatr Prax 2007; 34, Suppl. 3: 269-272.

Bohrer I, Roy M, Nager W, te Wildt B, Emrich HM, Ohlmeier MD. Skorbut – eine zu Unrecht vergessene Hypovitaminose. MMW Fortschr Med. 2007 149; 45: 41-43.

Bohrer I, Roy M, te Wildt B, Emrich HM, Ohlmeier MD. Alkoholabhängigkeit und Skorbut. Fallbericht eines alkoholabhängigen Patienten mit schwerem Vitamin C-Mangel – eine medizinhistorische Übersicht. Nervenarzt 2007; 78, Suppl 2: 496.

Bramesfeld A, **Wedegärtner F**, Elgeti H., Bisson S. How does mental health care perform in respect to service users' expectations? Evaluating inpatient and outpatient care in Germany with the WHO responsiveness concept. Health Services Research 2007, 7:99.

Breitmeier D, Seeland-Schulze I, Hecker H, **Schneider U.** The influence of blood alcohol concentrations aof around 0.003% on neuropsychological functions - a double-blind placebo-controlled investigation. Addict biol 2007 12 (2): 183-189.

Buddensiek N, te Wildt BT, Ziegenbein M, Emrich HM, Ohlmeier MD. Einsatz von Atomoxetin bei Erwachsenen mit ADHS und Sucht: Vier Fallberichte. Psychopharmakotherapie. 2007; 2 (4): 76-81.

- Chen J, Bode L, Karoutzou G, Held K, Zhang Y, Ludwig H, Emrich HM, Dietrich DE.** Changes of Borna disease virus specific antibodies concentration correlate with ERP-changes in remitted patients with an affective disorder after amantadine treatment. *Nervenarzt*, 2007; 78 (Suppl.2): 110.
- Chen J, Rothermundt M, Karoutzou G, Zhang Y, Ebmeyer EC, Peters M, Kirchner H, Arolt V, Emrich HM, Dietrich DE.** Preliminary investigations on immune parameters in remitted patients with an affective disorder after amantadine treatment. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 210.
- Cohen S, Kühn K-U, Bender S, Erfurth A, Gastpar M, Murafi A, Rothermundt M, Signerski J, Sträter B, Teusch L, Weig W, Welling A, Westheide J, **Huber TJ.** Sexual impairment in psychiatric inpatients: focus on depression. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 58-63.
- Degwitz P, Lichtermann D, Deibler P, Soyka M, **Schneider U, Dieninghoff D, Bonorden-Kleij K, Köhler W, Buhk H, Vertheim U, Haasen C, Krausz M.** „Schwerstabhängige“ – Die Teilnehmer des Modellprojektes zur heroingestützten Behandlung. *Suchttherapie* 2007; 8: 12-18.
- Dierssen O, Bleich S, Kropp S.** Einfluss von extrapyramidal-motorischen Symptomen und Psychopathologie auf die Lebensqualität schizophrener Patienten. *Nervenarzt* 2007, 78 (Suppl. 2): 75.
- Dierssen O, Bleich S, Kropp S.** Unerwünschte Gewichtszunahme und Stoffwechselstörungen bei schizophrenen Patienten unter Therapie mit konventionellen und atypischen Antipsychotika. *Nervenarzt* 2007; 78 (Suppl. 2) : 351-2.
- Dietrich DE, Bonnemann C, Emrich HM.** Top-down Prozesse, Erinnern und Depression. *Der Nervenarzt* 78 (Suppl. 2), 2007: 108.
- Dietrich DE, Bonnemann C, Emrich HM.** Zur Rolle cortiko-limbischer affektregulatorischer Mechanismen bei der Therapie depressiver Erkrankungen. *Psychiat Prax* 2007; 34 (suppl 3): 287-291.
- Dietrich DE, Warncke J, Emrich HM.** Die bipolare Erkrankung. *Psychopraxis* 6, 2007: 19-27.
- Dillo W, Göke A, Donnerstag F, Schneider U, Emrich HM, Ohlmeier MD.** Differences in Brain Activation between adult ADHD and Control Subjects during Go/No-Go Trial in fMRI. *Journal of Neural Transmission*. 2007; 114 (7): LXXIX.
- Dima D, Dillo W, Chen J, Zhang Y, Emrich HM, Dietrich DE.** How to investigate reduced binocular depth inversion in schizophrenia as an indicator of a functional disequilibrium with fMRI and EEG: preliminary results. *Nervenarzt*, 2007; 78 (Suppl.2): 79.
- Dima D, Gielsdorf D, Zhang Y, Johannes S, Emrich HM, Dietrich DE.** Einfluss einer niedrigen Blutalkoholkonzentration auf implizite Gedächtnisaktivität: eine EKP-Studie. *Nervenarzt*, 2007; 78 (Suppl.2): 265.
- Ehrenreich H, Hinze-Schelch D, Stawicki S, Aust C, Knolle-Veentjer S, Wilms S, Heinz G, Erdag S, Jahn H, Degner D, Ritzen M, Mohr A, Wagner M, **Schneider U, Bohn H, Huber M, Czernik A, Pollmacher T, Maier W, Siren AL, Klosterkötter J, Falkai P, Ruther E, Aldenhoff JB, Krampe H.** Improvement of cognitive functions in chronic Schizophrenic patients by recombinant human

- erythropoietin. *Mol Psychiatry*. 2007; 12 (2): 206-20.
- Emrich HM, Dietrich DE.** Das depressive Selbst, Neurobiologie und Schicksal: Betrachtungen anhand des Theaterstücks von Sarah Kane: „4.48 Psychose“. *Psychiat Prax* 2007; 34 (suppl 3): 243-246.
- Emrich HM, Passie T.** Psychotische Dekompensation als neurosystemisches Defizit. *Nervenarzt* 2007; 78 Suppl. 2: 437.
- Emrich HM, Rodewald F.** Borderline oder Multiple Persönlichkeit? *Nervenarzt* 2007; 78 Suppl. 2: 204.
- Emrich HM.** Hat die Psychiatrie Aufgaben in der Diagnostik gesellschaftlicher Befindlichkeiten und Problemlagen? *Nervenarzt* 2007; 78 Suppl. 2: 409.
- Ennen JC.** M. Alzheimer und Diabetes mellitus. *Der Nervenarzt. Suppl. 2*, 2007, 136.
- Freyberger HJ, Spitzer C, **Gast U, Rodewald F, Wilhelm-Göbbling C, Emrich H.M.** Die multiple Persönlichkeit ist eine Mode aber keine Krankheit – Pro und Contra. *Psychiat Prax* 2007; 2007, 34, 266-275.
- Gast U.** Die dissoziative Identitätsstörung – häufig fehldiagnostiziert: Schlusswort Deutsches Ärzteblatt 104, (15) 2007; A-1034 / B-920 / C-876.
- Geyer S, **Wedegärtner F.** Variabilität von Arzturteilen in Schuleingangsuntersuchungen. *Gesundheitswesen* 2007; 69: 621-627.
- Giewekemeyer K, Berding G, Ahl B, **Ennen JC, Weissenborn K.** Bradykinesia in cirrhotic patients with early hepatic encephalopathy is related to a decreased glucose uptake of frontomesial cortical areas relevant for movement initiation. *J Hepatol*. 2007 Jun; 46 (6): 1034-9. Epub 2007 Mar 5.
- Glahn A, **Müller-Vahl K, Grosskreutz J, Bents S, Buddensiek N, Peschel T.** Die Pathophysiologie der Zwangsstörung: eine strukturelle multimodale MRT-Studie. *Nervenarzt* 2007; 78, Suppl 2: 507.
- Goldbecker A, Tountopoulou A, **Bonnemann C, Wurster U, Brandies A, Weissenborn K.** Progressive multifokale Leukoenzephalopathie mit spontaner Besserung. *Akt Neurologie* 2007; 34: 174-175.
- Grosskreutz J, Bullermann A, Schrader C, Dengler R, **Peschel T.** Quantitative Untersuchungen zur Feinmotorik von Parkinson-Patienten mittels MIDI-Technologie. *Klinische Neurophysiologie* 2007; 38: 81-82.
- Grosskreutz J, Köhler B, Dengler R, Becker H, **Peschel T.** Affektion des somatosensorischen und visuellen Systems bei der zervikalen Dystonie in der Kernspinnmorphometrie. *Klinische Neurophysiologie* 2007; 38: 48.
- Huber TJ.** Prolaktin bei Schizophrenien: Schlüssel der Mythos bei sexuellen Funktionsstörungen? *Der Nervenarzt* 2007; 2: 238.
- Karoutzou G, Chen J, Zhang Y, Held K, Emrich H.M, Dietrich DE.** Altered electrophysiological parameters of recognition memory in remitted patients with an affective disorder after amantadine treatment. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 207.
- Karoutzou G, Chen J, Zhang Y, Held K, Emrich HM, Dietrich DE.** Electrophysiological investigation of recognition memory in remitted patients with an affective disorder. *Nervenarzt*, 2007; 78 (Suppl.2): 121.

Karoutzou G, Emrich HM, Dietrich DE. The myelin-pathogenesis puzzle in schizophrenia: a literature review. *Mol Psych* 2007; Oct 9 epub ahead.

Kollmar CI, Verner L, Dietrich DE, Lampen-Imkamp S. Das maligne neuroleptische Syndrom; Differentialdiagnosen und Therapieoptionen anhand einer Falldarstellung, *Pharmacopsychiatry* 2007; 40; DOI: 10.1055/s-2007-991769.

Kollmar CI, Verner L, Lampen-Imkamp S, Dietrich DE. Neuroleptic malignant syndrome or haloperidol toxicity- a case report and differential diagnosis. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 225.

Kropp S, Andreis C, te Wildt BT, Sieberer M, Ziegenbein M, Huber TJ. Charakteristik psychiatrischer Patienten in der Notaufnahme. *Psychiatrische Praxis* 2007; 34: 72-5.

Lampen-Imkamp S, Toto S, Dietrich DE. Volkssport macht auf Volkskrankheit aufmerksam; *Psychiatrische Praxis* 2007, 34; Supplement 3: 323-324.

Lampen-Imkamp S, Wellmann B, Dillo W. 1 Euro Jobs für psychische Erkrankte statt Arbeitsplätzen in beschützten Werkstätten. Erste Erfahrungen, *Der Nervenarzt* 2007, 78 (Suppl 2): 399.

Mössner R, **Müller-Vahl KR**, Doring N, Stuhmann M. Role of the novel tryptophan hydroxylase-2 gene in Tourette syndrome. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 617-619.

Müller-Vahl KR, Diagnose und Differentialdiagnose des Tourette-Syndroms: Pharmakotherapie. *Der Nervenarzt* 2007;78 (suppl.2): 228-229.

Müller-Vahl KR, Die Behandlung von Tics. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2007; Suppl 3: 79.

Müller-Vahl K. Pharmakotherapie. *Der Nervenarzt* 2007, 78 (Suppl. 2): 399.

Müller-Vahl KR,, Berding G, Emrich HM, Peschel T. Chorea-acanthocytosis in monozygotic twins: clinical findings and neuropathological changes as detected by diffusion tensor imaging, FDG-PET and (123)I-beta-CIT-SPECT. *J Neurol* 2007; 254: 1081-1088.

Müller-Vahl KR, Wenzel C, Emrich HM, Berding G. Tourette-Syndrom: Veränderungen auf Neurotransmitterebene. *Aktuelle Neurologie* 2007; 34 (S2): 70.

Müller-Vahl KR, Die Benzamide Tiaprid, Sulpirid und Amisulprid in der Therapie des Tourette-Syndromes. *Nervenarzt* 2007; 78: 264-271.

Müller-Vahl KR, The pathophysiological role of the serotonergic system in Tourette syndrome. *Curr Psychiatry Res* 2007; 3: 271-276.

Müller-Vahl KR, Tourette-Syndrom: Veränderungen auf Neurotransmitterebene. *MedReport* 2007; 27: 16.

Nager W, Münte TF, **Bohrer I**, Lenarz T, Dengler R, Möbes J, Schröder C, Liesinski-Schiedat A. Automatic and attentive processing of sounds in cochlear implant patients - Electrophysiological evidence. *Restor Neurol Neurosci.* 2007; 25 (3-4): 391-6.

Neises M, **Caspary A.** Depressive Störungen in der psychosomatischen Frauenheilkunde und antidepressive Therapie. *Ärztliche Psychotherapie, Schattauer* 1/2007: 1-11.

Ohlmeier MD, Jahn K, Wilhelm-Gossling C, Godecke-Koch T, Hoffmann

- J, Seifert J, Emrich HM, Schneider U.** Perazine and Carbamazepine in Comparison to Olanzapine in Schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2007 Jun 15; 55 (2): 81-88.
- Ohlmeier MD, Kordon A, te Wildt BT, Ziegenbein M, Schneider U, Emrich HM.** Nicotine Consumption and Alcohol Dependence in Patients With Comorbid Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *APA 2007; New Research*, 641: 274.
- Ohlmeier MD, Peters K, Buddensiek N, Roy M, Emrich HM, Schneider U.** Alcohol and Substance Abuse in Adults with Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD). *Journal of Neural Transmission*. 2007; 114 (7): LXIV.
- Ohlmeier MD, Peters K, Kordon A, Seifert J, Wildt BT, Wiese B, Ziegenbein M, Emrich HM, Schneider U.** Nicotine and Alcohol Dependence in Patients with Comorbid Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Alcohol Alcohol*. 2007; 42 (6): 539-543.
- Ohlmeier MD, Prox V, Dietrich DE, Zhang Y, Ziegenbein M, Emrich HM.** Event-Related Potentials in Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Biol Psychiatry*. 2007; 61: 134.
- Ohlmeier MD, Prox V, Zhang Y, Zedler M, Ziegenbein M, Emrich HM, Dietrich DE.** Effects of methylphenidate in ADHD adults on target evaluation processing reflected by event-related potentials. *Neurosci Lett*. 2007 Sep 13; 424 (3): 149-154.
- Ohlmeier MD, Sieg S, Emrich HM, Dietrich DE.** Amantadine in acute bipolar mania. *Aust N Z J Psychiatry* 2007; 41 (2): 194.
- Ohlmeier MD, te Wildt BT, Ziegenbein M, Emrich HM, Buddensiek N.** Atomoxetine as a treatment option for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and comorbid addiction. *The world journal of Biological Psychiatry*. 2007; Suppl 8: 196.
- Ohlmeier MD.** Pharmakotherapie der ADHS im Erwachsenenalter bei komorbider Depression. *Psychiatr Prax*. 2007; 34, Suppl. 3: 296-299.
- Ohlmeier MD.** Reizfilterschwäche und Kreativität bei ADHS. *Nervenarzt* 2007; 78, Suppl 2: 212.
- Peschel T, Kassubek J, Kaufmann J, Dengler R, Becker H, Grosskreutz J.** Kortikale Atrophie bei Amyotropher Lateralsklerose in der multi-zentrischen Kernspinnmorphometrie. *Klinische Neurophysiologie* 2007;38: 76-77.
- Prox V, Dietrich DE, Zhang Y, Emrich HM, Ohlmeier MD.** Attentional processing in adults with ADHD as reflected by event-related potentials. *Neurosci Lett*. 2007 Jun 4; 419 (3): 236-241.
- Prox V, Zhang Y, Hauser U, Emrich HM, Dietrich DE, Ohlmeier MD.** Does Methylphenidate have a neurophysiological effect on adults with attention deficit/hyperactivity disorder? – An event-related potentials study. *Journal of Neural Transmission*. 2007; 114 (7): LXXIX.
- Prox V, Zhang Y, Hauser U, Emrich HM, Dietrich DE, Ohlmeier MD.** Hat Methylphenidat einen neurophysiologischen Effekt bei Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung? – Eine Studie mit ereigniskorrelierten Potentialen. *Nervenarzt* 2007; 78, Suppl 2: 266.
- Roy M, Dillo W, Beßling S, Emrich HM, Ohlmeier MD.** ADD in combination with an

Asperger's Syndrome – a case-report including fMRI. *Journal of Neural Transmission*. 2007; 114 (7): LXXVIII.

Roy M, Dillo W, Beßling S, Emrich HM, Ohlmeier MD. ADHS in Kombination mit Asperger-Syndrom – eine Falldarstellung mit fMRT. *Nervenarzt* 2007; 78, Suppl 2: 498.

Roy M, Ohlmeier MD, Ennen J, Donnersteg F, Emrich HM, Becker H, Dillo W. Die cerebrale Verarbeitung modifizierter Gesichter – Eine fMRT-Studie. *Nervenarzt* 2007, 78, Suppl. 2, 269-270.

Schiffer B, **Peschel T**, Paul T, Gizewski E, Forsting M, Leygraf N, Hintersdorf M, Schedlowski M, **Krueger T**. Structural brain alterations in the frontostriatal system and cerebellum in pedophilia. *J Psychiatr Res*. 2007 Nov;41 (9): 753-62. Epub 2006 Jul 31. (geteilte Erstautorenschaft)

Schlimme JE. Jeder Suizid ein Nachahmungsuizid? Eine sozialpsychiatrische Perspektive. *Nervenarzt Suppl 2* 2007: 440.

Schlimme JE. Philosophy and Psychiatry: Philosophizing reloaded. *Philosophy, Ethics and Humanities in Medicine* 2007; 2: 22.

Schlimme JE. Suizidalität und Verzweiflung. In: *psycho-logik. Jahrbuch für Psychotherapie, Philosophie und Kultur*. Karl Alber, Freiburg/Breisgau 2007: 184-198.

Schlimme JE. Wollen wir uns unserer selbst vergewissern? – Zur Debatte um die menschliche Willensfreiheit und den neuronalen Determinismus. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 2007; 158: 97-106.

Schlimme JE. Zur philosophischen Anthropologie der Sucht. *Nervenarzt* 2007; 78: 74-80.

Seifert J, Ossege S, Emrich HM, Schneider U, Stuhmann M. No evidence for an association of CNR1 gene variations with susceptibility to schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2007, 426 (1): 29-33.

Szycik GR, Münte TF, Dillo W, Mohammadi B, Samii A, Emrich HM, Dietrich DE. Störung der audiovisuellen Integration beim Sprachverstehen bei Schizophrenie: eine Bildgebungsstudie. *Nervenarzt* 2007; 78, Suppl 2: 257.

Szycik GR, Tausche P, Münte FT, A novel approach to study audiovisual integration in speech perception: Localizer fMRI and sparse sampling, *Brain Res*. (2007), doi:10.1016/j.brainres.2007.08.027.

Szycik GR, Tausche P, Münte TF. Funktioneller Localizer und „sparse temporal sampling“: neuer Zugang zu Untersuchung audiovisueller Integration bei Sprachwahrnehmung mittels fMRT. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 2007; 18, (2): 143.

Tausche P, **Szycik GR, Münte TF.** Audiovisuelle Integration beim Sprachverstehen: funktioneller Localizer für fMRT. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 2007; 18 (2): 143.

te Wildt BT, Drews M, Putzig I, Roy M, Buddensiek N, Zedler M, Emrich HM, Ohlmeier MD. Abhängiges Mediennutzungsverhalten Erwachsener mit ADHS. *Nervenarzt* 2007; 78, Suppl 2: 213.

te Wildt BT, Emrich HM. Die Verzweiflung hinter der Wut. *Computerspiele und Amoklauf*. *Ärzteblatt* 2007; 10: A-632-4.

te Wildt BT, Putzig I, Drews M, Zedler M, Emrich HM, Ohlmeier MD. Internetabhängigkeit als Symptom psychischer Störungen. *Nervenarzt* 2007; Suppl. 2: 173-174.

- te Wildt BT, Putzig I, Post M, Zedler M, Emrich HM, Ohlmeier MD.** Internetabhängigkeit als ein Symptom depressiver Störungen. *Psychiatr Prax.* 2007; 34, Suppl. 3: 318-322.
- te Wildt BT.** Cybersuicidality – Suizidforen, Suizidpakte und Nachahmungsuizide im Internet. *Nervenarzt* 2007; Suppl. 2: 439.
- te Wildt BT.** Ego-Shooter und Amokläufer – Zusammenhänge zwischen depressiven Störungen, aggressiven Computerspielen und erhöhter Gewaltbereitschaft. *Der Kriminalist* 2007; 6: 271-5.
- te Wildt BT.** Internetabhängigkeit und Amok. Depression und Aggression. *Psychopraxis* 2007, 4: 28-9.
- Wedegärtner F, Sittaro NA, Emrich HM, Dietrich DE.** Invalidisierung durch affektive Erkrankungen – Lehren aus den Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. *Psychiatr Prax* 2007; 34 (suppl 3): 252-255.
- Wedegärtner F.** Invalidisierung durch seelische Erkrankung am Beispiel der Depression. *Der Nervenarzt* 78 (Suppl. 2), 2007: 405.
- Wenzel C, Böttor S, Emrich HM, Müller-Vahl KR.** Tourette-Syndrom: Klinische Charakteristika bei 790 Patienten. *Der Nervenarzt* 78 (Suppl. 2), 2007: 231.
- Wenzel C, Wurster U, Emrich HM, Müller-Vahl KR.** Liquorbefunde bei Patienten mit Tourette-Syndrom. *Der Nervenarzt* 78 (Suppl. 2), 2007: 307.
- Westheide J, Cohen S, Bender S, Cooper-Mahkorn D, Erfurth A, Gastpar M, **Huber TJ**, Maier W, Murafi A, Rothermund M, Signerski J, Sträter B, Teusch L, Weig W, Welling A, Kühn K-U. Sexual dysfunction in psychiatric inpatients: the role of antipsychotic medication. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 140-145.
- Zhang Y, Emrich HM, Dietrich DE** (2007) Clinical correlates with attention processing in obsessive-compulsive disorder as reflected by brain potentials, *Brain Topography*
- Zhang Y, Feutl S, Hauser U, Schmorl P, Emrich HM, Dietrich DE** (2007) Clinical correlates of word recognition memory in obsessive-compulsive disorder: an event-related potential study, *Psychiatry Research: Neuroimaging* (in press).
- Zhang Y, Hauser U, Conty C, Emrich HM, Dietrich DE.** Familial risk for depression and P3b as a possible neurocognitive vulnerability marker, *Neuropsychobiology* 55: 14-20. Epub 2007 Jun 8.
- Zhang Y, Hauser U, Conty C, Emrich HM, Dietrich DE.** Familial risk for depression and P3b component as a possible neurocognitive vulnerability marker. *Neuropsychobiol* 2007; 55: 14-20.
- Zhang Y, Rothermund M, Peters M, Wiesmann M, Arolt V, Emrich HM, Dietrich DE.** S100B serum levels correlate with brain potentials in word memory processing in remitted major depression. *Nervenarzt*, 2007; 78 (Suppl.2): 120.
- Ziegenbein M, **Andreis C**, Brueggen B, **Ohlmeier MD, Kropp S.** Possible Criteria for Inpatient Psychiatric Admissions: Which Patients Are Transferred From Emergency Services to Inpatient Psychiatric Treatment? *APA* 2007; *New Research*, (NR 1): 1.
- Ziegenbein M, Wittmann G, **Ohlmeier MD, Kropp S.** Aripiprazole Augmentation of Cloza-

pine in Treatment-Resistant Schizophrenia: An Open Clinical Study. *Biol Psychiatry*. 2007; 61: 261.

Buchbeiträge, Monographien, Herausgeberschaften

Blanke U. Arbeitskreis Gemeindepsychiatrie und Sozialpsychiatrischer Verbund in der Region Hannover - Entstehung, Entwicklung, Perspektiven. *Sozialpsychiatrische Schriften*, Band 1, Hrsg: Region Hannover - ISSN 1865-6838: 45-549.

Emrich HM. Philosophie der Berührung: Spontaneität als Konstituens von Subjektivität. In: *Subjektivität und Gehirn*. T. Fuchs, K. Vogeley, M. Heinze (Hrsg.), Parodos, Blin, 2007, S. 63-71.

Emrich HM. Der Partner, mit dem man nicht reden kann – Warum Fernsehen entfremdet. In: *Free Rainer – Dein Fernseher lügt*. H. Weingartner, Suhrkamp, Frankfurt a.M., 2007, S. 187-191.

Emrich HM. Zur Bedeutung von Sehnsucht und Berührung in Literatur und Kino. In: *anderswohin tragen – Erinnerung und Sehnsucht in Wissenschaft und Kunst*. B. te Wildt (Hrsg.), Königshausen & Neumann, Würzburg, 2008, S. 9-17.

Emrich HM, Reitz E. Sinn und Sinnlichkeit im Kino. In: *Sinne – Sinnlichkeit – Sinn. Zur therapeutischen Relevanz der Sinne*. Ch. Neuen, I. Riedel, H.-G. Widemann (Hrsg.), Patmos, Düsseldorf, 2007, S. 84-92.

Emrich HM, Zedler M. Synästhesie als Paradigma der transmodalen Integration. In: *Ausdruck – Ausstrahlung – Aura*. K. Clausberg, E. Bisanz & C. Weiller (Hrsg.), Hippocampus, Bad Honnef, 2007, S. 177-184.

Emrich HM, te Wildt BT. Film entsteht im Kopf. In: *Kloock D. Zukunft Kino. The End of the Reel World*. Marburg: Schüren, 2007:156-67.

Emrich HM. Identität als Prozeß. Königshausen & Neumann, Würzburg, 2007.

Gast U. Psychoanalyse und die Dissoziation des Selbst. In: *Bestehen, Bewegen, Verändern. 40 Jahre Lehrinstitut für Psychoanalyse und Psychotherapie e.V. Hannover (DPG). Festschrift der wissenschaftlichen Tagung am 4. und 5. November 2005 (erschienen 2007)*

Gehde E, **Emrich HM.** Auf der Suche nach dem Messieförster. Königshausen & Neumann, Würzburg, 2007.

Neumann B, **Dietrich DE.** Depresja nie jest przeznaczaniem. Wydawnictwo WAM, Kraow, 2007; ISBN: 978-83-7318-914-0., 144 Seiten

Passie T. Bewusstseinszustände: Konzeptualisierung und Messung. Lit-Verlag, Münster 2007.

Machleidt W, Passie T. Einführung. In: *Machleidt W, Passie T, Spazier D (Hrsg.): PsychiaterSein. Karl Peter Kisker - Auswahl seiner Schriften*. Bonn: Psychiatrie Verlag 2007, S. 23-31.

Ohlmeier MD. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und komorbide Suchterkrankungen bei Jugendlichen und Erwachsenen. In: *Möller C. (Hrsg.). Drogenmissbrauch im Jugendalter, Ursachen und Auswirkungen*. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen. 2007: 187-200.

Passie T, Peschel T. Phänomenologie und Neurobiologie mystisch-ekstatischer Erfahrungen. In: *Matthiessen S (Hrsg.): Traum, Trance*

und Rage in der Sicht der Hirnforschung. Mentis, Paderborn 2007, S. 67-98.

Passie T. Contemporary psychedelic therapy: An Overview. In: Winkelman M, Roberts T (eds.): Psychedelic medicine – New evidence for hallucinogenic substances as treatments. Vol. 1. Praeger, pp. 45-68.

Reddemann L, Wöller W, Bering R, Fischer G, **Gast U**, Kruse J. Psychodynamische Traumatherapien der Borderline-Persönlichkeitsstörung: Auswirkung traumatischer Erfahrungen. In: P.-L. Jansen und G. Damann (Hrsg.): Psychotherapie der Borderline-Störungen, Thieme Verlag, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, 2007, S. 177-187.

Schlimme JE. Ist das Merkmal der Unentschiedenheit notwendig, um Suizidalität zu verstehen? Eine Einleitung. In: Schlimme JE. (Hrsg.). Unentschiedenheit und Selbsttötung. Vergewisserungen der Suizidalität. Vandenhoeck & Ruprecht; Göttingen 2007: 7-16.

Schlimme JE. Sich selbst töten wollen. In: Schlimme JE. (Hrsg.). Unentschiedenheit und Selbsttötung. Vergewisserungen der Suizidalität. Vandenhoeck & Ruprecht; Göttingen 2007: 191-200.

Schlimme JE. Wie es ist, sich nach sich zu befragen. Vorwort zu: Emrich HM. Identität als Prozeß. Königshausen & Neumann, Würzburg, 2007: 11-17.

Schlimme JE, Gonther U. Die Begründung der Subjektivität im Gegebenen. Göttlicher Wahnsinn und Psychose bei Friedrich Hölderlin. In: T. Fuchs, K. Vogeley, M. Heinze (Hrsg.). Subjektivität und Gehirn. Pabst Science Publishers und Parados, Lengerich und Berlin 2007: 273-293.

te Wildt BT, Putzig J. Internetabhängigkeit als Symptom psychischer Störungen. In: Gefangen im Netz: Wo beginnt die Sucht? Berlin: Bündnis 90/Die Grünen (Hg), 2007, S. 13-15.

te Wildt BT. Pathological Internet Use: Abhängigkeit, Realitätsflucht und Identitätsverlust im Cyberspace. In: Lober A. Virtuelle Welten werden real. Hannover: Heise, 2007: 68-77.

te Wildt BT. Suizidalität im Cyberspace. In: Schlimme J (Hg.). Unentschiedenheit und Selbsttötung. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht, 2007, S.137-159.

Zedler M, Rehme M, Dillo W, Dima D, Emrich HM. Towards an understanding of neural correlates of synaesthesia. F.I.A.C. & Ma José de Córdoba (Hrsg.) Actas del II Congreso Internacional de Sinestesia, Ciencia y Arte. Fundación Internacional artecittà Granada, 2007, S. 1-8.

Herausgeberschaften

Emrich HM, Dietrich DE (Hrsg.). Multiplizität der Depression. Psychiat Prax, Supplement Band 3, 2007, 89 Seiten.

Machleidt W, Passie T, Spazier D (Hrsg.): PsychiaterSein. Karl Peter Kisker - Auswahl seiner Schriften. Psychiatrie Verlag, Bonn 2007, 380 Seiten.

te Wildt BT (Hrsg.): anderswohin tragen. Sehnsucht und Erinnerung. Königshausen und Neumann, 2007, 151 Seiten.

Schlimme JE. (Hrsg.). Unentschiedenheit und Selbsttötung. Vergewisserungen der Suizidalität. Vandenhoeck & Ruprecht; Göttingen 2007, 205 Seiten.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 28 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Schlimme J.(PD Dr.med. MA.): Verlust des Rettenden oder die letzte Rettung. Zur Phänomenologie der Suizidalität“.

Passie T (PD Dr.med.): Psychophysische Korrelate veränderter Wachbewusstseinszustände.

Promotionen

Dierssen O (Dr. med.): „Malondialdehyd und 8-Iso-PGF-2alpha als Marker der Lipidperoxidation bei schizophrenen Patienten unter Therapie mit atypischen und konventionellen Antipsychotika“.

Held K (Dr. med.): „Elektrophysiologische Korrelate expliziter und impliziter Gedächtnisfunktionen bei gesunden Kontrollprobandinnen und –probanden und Patientinnen und Patienten in der Remission einer affektiven Erkrankung“.

Hintzen A (Dr. med.): Die (Psycho-)Pharmakologie von Lysergsäurediäthylamid (LSD-25). Eine Literaturübersicht (1939-2005) unter besonderer Berücksichtigung der psychiatrischen Forschung.

Issa K (Dr. med.): Die Kortisolantwort nach dem Erwachen (ACR) bei depressiven Patienten und ihre Veränderung durch stationäre Psychotherapie.

Milde S (Dr. med.): Einfluss des emotionalen Gehalts auf elektrophysiologische Parameter bei der Worterkennung Gesunder im Verlauf von experimentalen Wiederholungen: eine Studie mit ereigniskorrelierten Potentialen.

Wunderlich A (Dr. med.): „Analyse der Belastungen des Gesundheitssystems anhand einer Fallsammlung von 43 Patienten mit schweren dissoziativen Störungen“.

Roy M. (Dr. med.): Die cerebrale Verarbeitung modifizierter Gesichter - eine fMRT-Studie.

Toto S (Dr. med.): Geschlecht-wichtiger Prädiktor für perioperative alkoholbezogene Probleme.

Walter A (Dr. med.): Kindheitserfahrungen, Psychopathologie und Behandlungserfolg bei Psychotherapiepatienten“.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Emrich HM (Prof. Dr.Dr.med.), Dietrich DE (Prof. Dr.med.): Mitglieder des Zentrums systemische Neurowissenschaften (ZSN) Hannover.

Schlimme J (PD Dr.med. MA): Mitglied des Referats der DGPPN Suizidologie.

Arbeitsgruppe AMSP „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“. Projektleiter: Liersch J, Schneider M, te Wildt BT.

Aufbau eines Internet-Portals zu komplexen dissoziativen Störungen. (www.infonetz-dissoziation.de) Projektleiter: Rodewald F, Wilhelm-Göbbling C, Gast U, Emrich HM. Förderung: Stiftung Opferhilfe Niedersachsen e.V., Laufzeit: 6/2005 – 5/2006.

Dietrich DE (Prof.): Vorsitztätigkeit, Repräsentant der „European Depression Association“ für Deutschland.

Arbeitsbereich Klinische Psychologie in der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

■ **Leiter: Prof. Dr. Dipl.-Psych. Uwe Hartmann**

Tel.: 0511 / 532-2407 • E-Mail: hartmann.uwe@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/hartmann.html

Forschungsprofil

Der Arbeitsbereich Klinische Psychologie in der Abteilung Klinische Psychiatrie und Psychotherapie verfolgt traditionell zwei Forschungsschwerpunkte:

1. Klinisch-psychologische Forschung im engeren Sinn, darunter v.a.:

- Psychotherapieforschung, speziell zur stationären Psychotherapie
- Verhaltensmedizinische Forschung, u.a. mit dem Einsatz von Biofeedback.

2. Sexualforschung, mit den derzeitigen Schwerpunkten:

- Psycho-neuro-immunologische und –endokrinologische Grundlagenforschung zur Psychobiologie normaler und gestörter sexueller Reaktion
- Klinische Forschung zu neuen medikamentösen und psychotherapeutischen Therapiekonzepten bei sexuellen Funktionsstörungen des Mannes und der Frau, Paraphilien/Sexualdelinquenz und Störungen der Geschlechtsidentität
- Erforschung der Zusammenhänge zwischen Variablen der Paarbeziehung und der Paarsexualität inklusive der Entwicklung innovativer Therapiekonzepte.

Forschungsschwerpunkt

Psychische Faktoren und Persönlichkeitsmerkmale bei Personen mit pathologischen Internet-Nutzungs-Verhalten mit dem Schwerpunkt pornographischer Inhalte – Eine empirische Studie

Der Arbeitsbereich Klinische Psychologie beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit dem Einfluss von psychischen Faktoren und Persönlichkeitsmerkmalen auf das Sexualverhalten mit dem Ziel der Weiterentwicklung und Spezifizierung sexualtherapeutischer Verfahren. Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Internetpornographie bieten die Möglichkeit, professionellen Helfern passgenaue Behandlungsmaßnahmen zur Verfügung zu stellen, die allgemeine, therapeutische Verfahren ablösen oder ergänzen könnten. Für die Betroffenen bestünde damit Aussicht auf eine verbesserte gesundheitliche Versorgung. Das Risiko für negative soziale und wirtschaftliche Folgen, wie eine strafrechtliche Verfolgung oder die Kündigung durch den Arbeitgeber, könnte minimiert werden. Diese Argumente

untermauern den Bedarf nach einer differenzierten Betrachtung dieser Konsumenten und somit den Nutzen dieser Studie.

Seit Beginn des Internets steigt die Zahl der Nutzer permanent. In Deutschland liegt sie nach der ARD/ZDF-Online-Studie 2005 bei 37,5 Millionen Erwachsenen, was bei der letzteren Steigerungsrate auf den Zuwachs Älterer und Nicht-Berufstätiger zurück zu führen ist (Von Eimeren, 2005). Mit der steigenden Zahl der Internetnutzer gewinnt auch die derer mit einem pathologischen Nutzungsverhalten an Bedeutung. 3,2 % einer repräsentativen Befragung sind internetsüchtig und verbringen 34.6 Stunden pro Woche im Internet (Hahn und Jerusalem, 2001). Diese schließt auch Konsumenten von pornographischem Material ein.

Das zeigt sich auch an der steigenden Zahl der Betroffenen, die in unserer sexualtherapeutischen Ambulanz diesbezüglich um Unterstützung bitten. Sie klagen darüber, sich im Internet pornographische Darstellungen betrachten und/oder herunterladen zu müssen und nicht damit selbständig aufhören zu können. Es handelt sich bei dieser Personengruppe ausschließlich um Männer, die dem pathologischen Verhalten bereits längere Zeit nachgehen, dabei sexuelle Erregung verspüren, zuweilen zeitgleich sexuellen Praktiken nachgehen oder dieses Material in großem Umfang archivieren. Das nicht regulierbare Verhalten und damit verbundene negative Auswirkungen auf bestehende Partnerschaften, die eigene Psyche sowie das Sozialleben an sich sind Anlass für ihr Hilfesuch.

Ziel: Die Studie soll Aufschluss darüber geben, ob sich die Konsumenten mit o.g. Nutzungsverhalten von denen mit pathologischen Internet-Nutzungsverhalten bezüglich anderer Inhalte (z.B. Spiele) in ihren Persönlichkeitsmerkmalen, sexuellen Merkmalen (Erfahrungen, Phantasien, Funktions-, Geschlechtsidentitätsstörungen), der Art ihres Konsums, ihrer Herkunft unterscheiden und wenn ja, wie. Zudem soll geklärt werden, ob und welche Gemeinsamkeiten bei Personen mit einem pathologischen Nutzungsverhalten, unabhängig von den konsumierten Inhalten bestehen. Eine Differenzierung der Merkmale gesunder und pathologischer Nutzer soll der Kontrolle dienen.

Die zentrale Fragestellung dieser Studie lautet, unter welchen Bedingungen und welchen Merkmalskonstellationen kommt es zum pathologischen Konsum pornographischen Materials im Internet? Zusammenhänge von Persönlichkeitsmerkmalen sowie psychischen Faktoren der Konsumenten und Art der Internetnutzung (z.B. Häufigkeit, Selbstkontrolle) sowie den jeweils konsumierten Inhalten (Legales, illegales Material, Erotika) sollen Antworten auf diese Frage geben.

Wissenschaftlicher Hintergrund: Derzeit werden zur Gewinnung allgemeingültiger Aussagen über Sex und Pornographie im Internet komplexe Sachverhalte mangels genauer und fundierter Informationen oftmals vereinfacht dargestellt. Zwar liegen vereinzelte Ergebnisse über den Zusammenhang einiger Persönlichkeitseigenschaften und der Präferenz bestimmten pornografischen Materials vor. So beschäftigte sich A. F. Bogaert (2001) mit diesem Thema und stellte sich die Frage nach der Präferenz pornografischen Materials. Die Teilnehmer seiner Studie bezogen die pornografischen Darstellungen allerdings nicht aus dem Internet und die Anzahl der von ihm untersuchten Eigenschaften war sehr begrenzt. Andere wie Zimmerl (1998) beschäftigten sich eingehend mit dem Phänomen „Chatten“ – miteinander kommunizieren im Internet.

Eine Studie, die sich insbesondere mit den Persönlichkeitsmerkmalen und psychischen Faktoren der Konsumenten von Pornographie im Internet beschäftigt, steht noch aus. Es sind aber gerade die

Rahmenbedingungen höhere Anonymität, schnellere Verfügbarkeit, andere Akzeptanz und die eigene Atmosphäre des Internet, die eine gesonderte Untersuchung dieser Gruppe von Pornokonsumenten notwendig macht. Die mit dieser Arbeit gewonnenen Daten sollen eine differenzierte Betrachtung der unterschiedlichen Konsumenten nach handhabbaren Subtypen und Kategorisierungsansätzen ermöglichen.

Methode: Es ist eine monozentrische, retrospektive, offene, exploratorische Studie mit der ätiologischen Fragestellung: Unter welchen Bedingungen und welchen Merkmalskonstellationen kommt es zum pathologischen Konsum pornographischer Materials im Internet? Es sollen 60 männliche Personen ab 20 Jahren eingeschlossen werden, die an 2 Terminen à 2 ½ Stunden klinische Fragebogen bearbeiten werden. Die Männer entsprechen den Ein- und Ausschlusskriterien zweier Vergleichsgruppen; eine Kontrollgruppe erhält selbige Fragebogen zur Bearbeitung. Der Untersuchungszeitraum soll sich über ½ Jahr erstrecken.

Vorläufige Ergebnisse: Die Auswertung der bisher zur Verfügung stehenden Fragebogen-Sets ergab einige aufschlussreiche Ergebnisse, die Eingang in zukünftige Therapien finden könnten. Es seien an dieser Stelle exemplarisch einige Faktoren genannt: Die Konsumenten von Pornographie im Internet unterscheiden sich von der Normalbevölkerung darin, dass Ihnen Wertschätzung und soziale Anerkennung besonders viel wert ist. Kritik, Streit und Abhängigkeit wird von ihnen deutlich mehr abgelehnt als von anderen. Die biografische Anamnesen dieser Personen sowie lerntheoretische Überlegungen lassen darauf schließen, dass der Internet-Pornokonsum ein kompensatorisches Verhalten für mangelnde adäquate Bewältigungsmechanismen ist. Eine Bestätigung der gemeinsamen Persönlichkeitsmerkmale aller untersuchten Pornokonsumenten würde einen Hinweis für passgenaue therapeutische Interventionsmöglichkeiten liefern.

Ausblick: Die Studie soll als exploratorische Studie verstanden werden, die dem vortheoretischen Erkenntnisgewinn dient und keinen Anspruch auf Vollständigkeit möglicher Einflusskomponenten erhebt. Dahinter steckt die Absicht, die verschiedenen Persönlichkeitsmerkmale und deren Korrelationen untereinander näher zu untersuchen.

■ Projektleitung: K. Zwitzers, U. Hartmann

Literatur: Bogaert, A.F., Personality, Individual Differences, and Preferences for the Sexual Media. *Archives of Sexual Behavior*, Vol. 30, No. 1, 2001; Hahn, A. & Jerusalem, M. (2001). Internetsucht: Jugendliche gefangen im Netz. In J. Raithe (Hrsg.). *Risikoverhalten Jugendlicher: Erklärungen, Formen und Intervention*. Berlin: Leske + Budrich; Von Eimeren, B. et al. (2005). Nach dem Boom: Größter Zuwachs in internetfernen Gruppen. In: *Media Perspektiven* No. 8, 2005, S.365; Zimmerl, H.D. Panosch, B. & Masser, J. (1998). Internetsucht – Eine neomodische Krankheit. Versuch einer Antwort anhand einer Untersuchung der Applikation: Chatroom. [Online]. Available: <http://gin.uibk.ac.at/gin/freihhtml/chatlang.htm>

Weitere Forschungsprojekte

Neue Konzepte und Strategien in der Therapie von sexuell gestörten Paarbeziehungen: Theoretische und empirische Untersuchung zur Anwendung des systemischen Ansatzes von D. Schnarch

Im Rahmen der Weiterentwicklung sexualtherapeutischer Verfahren für Paare beschäftigt sich dieses Projekt mit der Untersuchung neuer Ansätze mit dem Ziel der Entwicklung integrativer sexualtherapeutischer Verfahren. Die Ergebnisse sollen dazu dienen, relevante Prädiktoren für eine lebendige und befriedigende Sexualität in einer längerfristigen Partnerschaft aufzuzeigen und Informationen für die Entwicklung angemessener Behandlungsmaßnahmen für Paar- und Sexualtherapeuten bereitzustellen.

■ Projektleiter: D. Wuttig, U. Hartmann

Physiologische Bedeutung von Prolaktin für reproduktive Funktionen bei Frauen

■ Projektleiter: T. Krüger, B. Lehnert (Zürich), M. Egli (Zürich); Förderung: Herrmann Klaus-Stiftung (Zürich)

Stimmungsaufhellende Effekte vestibulärer Stimulation im 3D-Drehstuhl

■ Projektleiter: T. Krüger, M.A. Wollmer (Zürich); Förderung: Herrmann Klaus-Stiftung (Zürich)

Einfluss der intranasalen Applikation von Oxytocin auf die Endokrinologie und sexuelle Erregung bei Frauen

Das Neuropeptid Oxytocin ist in seiner Bedeutung für sexuelle Erregung und Paarbindung noch unzureichend erforscht. Die leicht durchführbare und nebenwirkungsarme intranasale Applikationsform soll hier bei gesunden jungen Frauen getestet werden (eine entsprechende Studie an Männern ist in Zürich durchgeführt worden).

■ Projektleiter: F. Deiter, S. Philippsohn, U. Hartmann, T. Krüger

Auswirkung der intranasalen Applikation von Oxytocin auf sexuelle Parameter bei Paaren im natürlichen Setting

Das Neuropeptid Oxytocin ist in seiner Bedeutung für sexuelle Erregung und Paarbindung noch unzureichend erforscht. Die leicht durchführbare und nebenwirkungsarme intranasale Applikationsform soll hier bei Paaren im „natürlichen Setting“, d.h. im normalen häuslichen Umfeld getestet werden, da so die Effekte der Substanz auf Sexualität und Bindungserleben deutlicher erkennbar werden.

■ Projektleiter: F. Deiter, U. Hartmann, T. Krüger

Klinische Studie zur Prüfung der Wirkung eines PDE5-Hemmers (Vardenafil) bei Männern mit erektiler Dysfunktion auf die sexuelle Lebensqualität und die der Partnerinnen.

■ Projektleiter: S. Philippsohn, K. Heiser, C. Rüffer-Hesse, K. Zwiters; Förderung: Industrie

Klinische Studie zur Prüfung von Verträglichkeit und Wirksamkeit von Flibanserin bei prämenopausalen Frauen mit hypoaktiven sexuellem Verlangen (hypoactive sexual desire disorder, HSDD).

■ Projektleiter: S. Philippsohn, K. Heiser, C. Rüffer-Hesse, K. Zwiters; Förderung: Industrie

Entwicklung, Erprobung und Anpassung eines speziell erarbeiteten, standardisierten und manualisierten paarthrapeutischen Programms zur Behandlung von Patienten mit sexuellen Appetenzstörungen

■ Projektleiter: J. von Johnn-Adler, U. Hartmann

Sexuelle Appetenzstörungen bei Frauen: Eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Therapievergleichsstudie zur Überprüfung der Effektivität einer pharmakologischen Behandlung (Bupropion-hydrochlorid: Elontril®), einer Paar-Sexualtherapie und eines kombinierten Behandlungsansatzes

Diese an einer Stichprobe von ca. 150 Frauen mit sexueller Lustlosigkeit geplante Untersuchung baut auf unseren Erfahrungen mit zwei bei uns durchgeführten Pilotstudien auf und auf der Kenntnis neuerer sexualmedizinischer Forschungsergebnisse und psychotherapeutischer Behandlungsansätze. Daraus ergaben sich Hinweise, dass bei dem multifaktoriell verursachten Störungsbild der sexuellen Appetenzstörung mit einer Kombination aus einer zentral wirksamen dopaminergen Substanz und begleitender Psychosexualtherapie, vorzugsweise unter Einbeziehung des Partners, die besten Behandlungsergebnisse zu erwarten sind.

■ Projektleiter: C. Rüffer-Hesse, K. Heiser, S. Philippsohn, D. Wuttig, U. Hartmann

Originalpublikationen

Hartmann, U., Rüffer-Hesse, C. (2007): Sexualität und Pharmakotherapie: Arzneimittelinduzierte sexuelle Funktionsstörungen und medikamentöse Optionen zur Behandlung sexueller Dysfunktionen. Bundesgesundheitsblatt 50: 19-32.

Hartmann, U., Burkart, M. (2007): Erectile dysfunctions in patient-physician-communication: Optimized strategies for addressing sexual issues and the benefit of using a patient questionnaire. Journal of Sexual Medicine 4: 38 - 46.

Hartmann, U. (2007): Depression and sexual dysfunction. Journal of Men's Health and Gender 4: 18 - 25.

Paul T, Schiffer B, Gizewski E, Zwarg T, Krueger THC, Karama S, Schedlowski M, Forsting M. Brain processing of visual sexual stimuli in heterosexual and homosexual males: a functional magnetic resonance imaging study. Human Brain mapping, 2007, Jul 17, Epub ahead of print.

Schiffer B, Peschel T, Paul T, Gizewski E, Forsting M, Leygraf N, Osterheider M, Schedlowski M, Krueger THC. Structural Brain Alterations in the Frontostriatal System and Cerebellum in Pedophilia. Journal of Psychiatric Research, 2007, 41: 753-762.

Schiffer B, Paul T, Gizewski E, Forsting M, Leygraf N, Hintersdorf M, Schedlowski M & **Krueger THC**. Brain response to visual sexual stimuli in homosexual pedophiles, *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 2007, in press.

Burri A, Heinrichs M, Schedlowski M, **Krueger T**. Acute effects of intranasal oxytocin on sexual and endocrine function in males. *The Journal of Sexual Medicine*, 2007; 4 S2: 117.

Krueger THC, Schiffer B, Eikermann M, **Hartmann U**, Schedlowski M. Continuous neurochemical measurement of cerebrospinal fluid during the human sexual response cycle. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 2007: 115.

Übersichtsarbeiten

Hartmann, U. (2007): Depressionen und sexuelle Funktionsstörungen: Aspekte eines vielschichtigen Zusammenhangs. *Psychiatrische Praxis* 34, Suppl. 3: S314 – S317.

Hartmann, U. (2007): Words of Wisdom Re: Effects of a new functional-sexological treatment for premature ejaculation. *European Urology* 52: 1258 – 1261.

Buchbeiträge, Monographien, Herausgeberschaft von Büchern

Hartmann, U., Waldinger, M. (2007): Treatment of Delayed Ejaculation. In: Leiblum, S:R. (ed.): *Principles and Practice of Sex Therapy*. New York: Guilford, 4th ed., S. 241 – 276.

Krueger THC, Schedlowski M, **Hartmann, U.**, Exton M. (2007) Neuroendocrine processes during sexual arousal and orgasm. In: *The Psychophysiology of Sexual Behavior*. Ed. Erick Janssen. Indiana University Press, Bloomington, Indiana USA, pp 83-102.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 2 Abstracts publiziert.

Habilitationen, Dissertationen und Diplomarbeiten

Schweizer-Böhmer, I. (Dr. rer. Biol. hum.): *Erotische Imagination: Inhalte sexueller Phantasien und Persönlichkeitsakzentuierungen. Eine Untersuchung an 100 Frauen.*

Aurich, A. (Dr. med.): *Einfluss von Sildenafil auf Kognition, Hormone und cerebralen Blutfluss bei gesunden Probanden.*

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

U. Hartmann (Prof. Dr.): Präsident der Deutschen Gesellschaft für Sexualmedizin und Sexualtherapie (DGSMT); Fachgutachter für verschiedene nationale und internationale wissenschaftliche Journals; Mitherausgeber der Zeitschrift „Blickpunkt der Mann“; Mitglied des Editorial Board des „International Journal of Transgenderism“; Mitglied der wissenschaftlichen Fachkommissionen der 2. (2003) und 3. (2009) internationalen Konsensuskonferenzen zu sexuellen Dysfunktionen (veranstaltet von der WHO, der Int. Society for Sexual Medicine und der American Foundation for Urologic Diseases).

Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie

■ Direktor: Prof. Dr. Harald Gündel

Tel.: 0511 / 532-6569 • E-Mail: guendel.harald@mh-hannover.de • www: mh-hannover.de/psychosomatik.html

Forschungsprofil

Der Aufbau einer neurobiologischen Arbeitsgruppe innerhalb der Klinik mit interdisziplinärer Vernetzung innerhalb und außerhalb der MHH wurde 2007 fortgeführt. In Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie und dem Institut für Neuroradiologie am Klinikum rechts der Isar (München) ist die von der Kommission Klinische Forschung (KKF) des Klinikums rechts der Isar drittmittelgeförderte fMRT-Studie „Neural correlates of improved mentalization during psychodynamic psychotherapy in patients with multisomatoform disorder“ seit 4/2007 angelaufen.

Ein weiterer wichtiger, sich entwickelnder Forschungsschwerpunkt der Klinik ist das Feld der präventiven Psychosomatik und Psychotherapie. Hier werden aktuell zwei drittmittelfinanzierte Forschungsprojekte durchgeführt. Des Weiteren laufen Pilotstudien im Bereich „Betriebliche Gefährdungs- und Belastungsanalyse“ bei der Fa. MAN sowie im Bereich „Früherkennung bzw. Reintegration von Mitarbeitern mit psychischen und körperlichen Erkrankungen“ beim Europäischen Patentamt.

Weiterhin erfolgt die Untersuchung von Faktoren und Implementierung von Interventionen zur Verringerung von Symptomatik und Förderung adäquater Krankheitsbewältigung (dynamisches Selbstmanagement bzw. „Patienten-Empowerment“). Beispielhaft: „Prädiktion der misslungenen Krankheitsbewältigung beim chronischen Tinnitus aurium“ (Förderung VDR / BMFT); „Einfluss lebensverändernder Ereignisse beim Verlauf des Mammakarzinoms“ (Förderung DFG); „Lebensqualität bei Lungentransplantierten im Langzeitverlauf“

Die Wirksamkeit verschiedener, neuer Psychotherapieverfahren in der Psychosomatischen Medizin (standardisierte psychosomatische Intervention bei Patienten mit multisomatoformen Störungen [DFG-Projekt, s.u.], konflikt- und lösungsorientierte stationäre Therapie) wird empirisch untersucht.

Forschungsprojekte

Psychosomatic Intervention for Patients with multisomatoform Disorder in Different Somatic Specialities (multizentrische PISO-Studie)

Somatoforme Störungen sind charakterisiert durch anhaltende Körperbeschwerden, für die sich nach angemessener Untersuchung keine ausreichende organische Erklärung im Sinne struktureller Organpathologie finden lässt. Somatoforme Störungen sind auf allen Gebieten des Gesundheitswesens häufig anzutreffen, führen zu einer überproportionalen, dysfunktionalen und besonders kostenintensiven Inanspruchnahme desselben und gehen, insbesondere bei schwereren Verläufen, gehäuft mit Angst-, depressiven und Persönlichkeitsstörungen einher. Der Umgang mit Patienten mit somatoformen

Störungen gilt traditionell als schwierig, weil die Patienten häufig trotz gegenteiliger Versicherung der Ärzte auf einer organischen Ursache ihrer Beschwerden beharren und psychosoziale Erklärungsmodelle sowie entsprechend auch psychotherapeutische Hilfe zumindest initial ablehnen. Insgesamt haben ca. 24% aller Primärversorgungspatienten mindestens eine somatoforme Störung, ein Viertel erfüllten dabei die Kriterien von mehr als einer somatoformen Störung. Auch in der somatischen Spezialversorgung finden sich – in variabler Ausprägung je nach Fachgebiet - hohe Raten organisch unerklärter Körperbeschwerden, die allerdings dort meist als funktionelle Syndrome und weniger als somatoforme Störungen diagnostiziert werden.

Die psychotherapeutischen Interventionsformen speziell für Patienten mit „körpernahe“ Beschwerdebild, z.B. psychisch zumindest mitbedingte körperliche Beschwerden (wie somatoforme Störungen) oder auch „echte“ organische Erkrankungen mit einer eigenständigen Pathophysiologie, die aber durch psychosoziale Belastungen ausgelöst werden oder exazerbieren können, sollten zumindest in der Anfangsphase speziell auf diese Patientengruppe zugeschnitten sein. Bislang fehlten empirische Psychotherapiestudien, die die Wirksamkeit solcher spezifischer psychotherapeutischer Interventionen nachweisen konnten.

Eine entsprechend von mehreren psychosomatischen Zentren in Deutschland entwickeltes und seit Mai 2006 von der DFG gefördertes, zwölf Sitzungen umfassendes manualisiertes Therapieverfahren (PISO = „Psychosomatic Intervention for Patients with Multisomatoform Disorder in Different Somatic Specialities“; Projektkoordinator P. Henningsen, TU München) wird derzeit an unserer Abteilung als einem von fünf Studienzentren in Rahmen einer kontrollierten und randomisierten Therapiestudie durchgeführt und evaluiert, erste Ergebnisse sind für 2008 zu erwarten.

Mehrere charakteristische, psychotherapeutische Grundsätze sollten über den gesamten Verlauf der Behandlung wirksam bleiben und sind im Folgenden nur kurz skizziert:

Ein vom Therapeuten aktives Entgegennehmen der Symptomklagen der Patienten stellt die Basis der speziellen Therapeuten-Patienten-Beziehung dar. Symptome werden nicht als Widerstände verstanden, sondern dienen als Material, um Beziehungsepisoden in den therapeutischen Prozess zu integrieren. Anders als in „gängigen“ Psychotherapieverfahren wird die Schwelle zur Psychotherapie durch die primäre Konzentration auf das Leitsymptom deutlich erniedrigt.

Eine tangential Gesprächsführung ermöglicht eine unterstützende und nicht fordernde Haltung des Therapeuten, der eher beiläufig auf intrapsychische Themenbereiche zu sprechen kommt. Allgemeine Begriffe wie „Stress“ oder „Belastung“ sollen helfen, psychosomatische Zusammenhänge weitestgehend frei von Stigmata zu erörtern.

Patienten werden mit ihren inneren Widerständen und mit konflikthaften und unbewussten Aspekten ihres Verhaltens nicht konfrontiert. Deutungen sollten nur zurückhaltend in die Therapie integriert werden, um das labile Arbeitsbündnis nicht zu gefährden.

Ein selektiv-authentisches Reagieren ist im Umgang mit somatoformen Patienten nützlich. In der Kurztherapie ermöglicht es, im Gegensatz zur analytischen Neutralität, eine aktive und wohlwollende Grundhaltung.

Die zwölfstündige PISO-Intervention gliedert sich in drei therapeutische Phasen, wobei oben beschriebene therapeutische Grundsätze über den gesamten Verlauf der Intervention Gültigkeit behalten.

Phase 1 - Symptomverständnis

In dieser ersten Phase, die drei bis vier Sitzungen umfasst, steht der Aufbau der therapeutischen Arbeitsbeziehung im Vordergrund, was für somatoforme Patienten oftmals einen schwierigen Schritt darstellt, da pathognomonisch meist eine tiefe Überzeugung besteht, an einer organisch bedingten Erkrankung zu leiden. Häufig ist die Motivation für eine Psychotherapie bei somatoformen Patienten entsprechend gering ausgeprägt, die es in dieser ersten Therapiephase folglich zu entwickeln gilt. Wesentliche Elemente der ersten Phase sind neben dem Verstehen der (oftmals komplexen) Symptomatik, das Erfassen der subjektiven Krankheitstheorie, der aktuellen Lebenssituation und der biographischen Entwicklung. Auch gilt es zusammen mit dem Therapeuten ein realistisches Therapieziel zu formulieren und ab der zweiten Sitzung Entspannungsübungen einzuführen.

Phase 2 - Beziehung zum Körper/Affekte/ Beziehungserfahrungen

Für die zweite Phase der Therapie stehen etwa fünf bis sechs Sitzungen zur Verfügung, während derer zum einen eine Verbesserung der Körperwahrnehmung ermöglicht und zum anderen die von den Patienten beklagten körperlichen Beschwerden um affektive Bedeutungen erweitert werden sollen. Hauptfokus der zweiten Phase ist es, dem Patienten zu ermöglichen, eine Verbindung seiner körperlichen Beschwerden zu vergangenen und aktuellen Beziehungserfahrungen herzustellen. Die Wahrnehmung einer stabilen und authentischen inneren Verknüpfung schmerzhafter körperlicher Erfahrungen zu Affekten und Beziehungserleben (linking hypothesis) soll untersucht, modifiziert und vor allem gefördert und erweitert werden. Wie in allen Phasen der PISO-Intervention ist gerade in dieser mittleren Phase besonders auf die individuelle Entwicklung der Affektdifferenzierung einzugehen.

Phase 3 - Bilanz

Die abschließende Phase der PISO-Intervention umfasst die letzten drei Sitzungen vor Beendigung der Therapie. In dieser Phase geht es darum, die symptomatischen Verbesserungen zu stabilisieren und Strategien zu entwickeln, welche helfen sollen, das Erreichte über das Behandlungsende hinaus zu bewahren oder im besten Fall weiter zu entwickeln. Der Umgang mit der in der Therapie erarbeiteten Erweiterung der Körperwahrnehmung bezüglich einer affektiven Erlebens- und Bewertungsdimension sollte sich im Alltag etablieren können. Auch gilt es, den Patienten bei der Planung von weiteren beruflichen und privaten Aktivitäten zu unterstützen und zu ermutigen, und ggf. Möglichkeiten weiterführender psycho- oder sozialtherapeutischer Maßnahmen zu besprechen.

Eine Evaluierung der Psychotherapie-Effekte erfolgt auch mittels neurobiologischer Parameter, u.a. unter zusätzlicher Verwendung drittmittelgeförderter bildgebender Verfahren: Neural correlates of changing reflective emotional awareness due to a manualized 12-session outpatient psychotherapy course (MHH in Kooperation mit der TU München).

■ Projektleiter: A. Angelovski, W. Lempa, H. Gündel; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen und von Diabetes mellitus durch Gesundheitsförderung übergewichtiger Auszubildender

■ Projektleiter: P. Angerer (LMU München); H. Gündel; Mitarbeiter: J. Meidenbauer (LMU München); T. Graf; B. Marten-Mittag (TU München); Förderung: BKK AUDI und BMFB Förderschwerpunkt Präventionsforschung

Prävention stressbedingter Gesundheitsschäden in einem Industriebetrieb

■ Projektleiter: H. Gündel; P. Angerer (Institut für Arbeits- und Umweltmedizin, LMU, München); Mitarbeiter: M. Heinmüller (LMU, München); B. Marten-Mittag; H. Limm (TU München); Kooperationspartner: MAN Nutzfahrzeuge AG; Förderung: BMFB Förderschwerpunkt Präventionsforschung; MAN Nutzfahrzeuge AG

Bewegung und Entspannung bei Patientinnen mit Mammakarzinom

■ Projektleiter: C. Gutenbrunner (Abt. Physikalische Medizin), M. Neises; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

Genetische Varianten des Serotonintransporter-Mechanismus als Mitursache der Dekompensation beim chronischen Tinnitus

■ Projektleiter: B. Jäger, J. Schmidtke (Abt. Humangenetik)

Biologische Determinanten der Gewichtsregulation bei Bulimia nervosa

■ Projektleiter: B. Jäger, (Kooperation Abt. Endokrinologie und Abt. Funktionelle und Angewandte Anatomie)

Lebensqualität bei Lungentransplantierten und Bronchiolitis obliterans

■ Projektleiter: H. W. Künsebeck, A. Simon, M. Strüber (HTTG-Chirurgie), J. Gottlieb (Pneumologie)

Originalpublikationen

Bauersachs J, Störk S, Kung M, **Waller C**, Fidler F, Hoyer C, Frantz S, Weidemann F, Ertl G, Angermann CE. HMG CoA reductase inhibition and left ventricular mass in hypertrophic cardiomyopathy: a randomized placebo-controlled pilot study. Eur J Clin Invest 2007; 37: 852-859.

Brake H, Sassmann H, Noeres D, **Neises M**, Geyer S. Ways to obtain a breast cancer diagnosis,

consistency of information, patient satisfaction, and the presence of relatives. Support Care Cancer 2007; 15: 841-847.

Calliess IT, **Schmid-Ott G**, Akquel G, **Jäger B**, Ziegenbein M. Einstellung zu Psychotherapie bei jungen türkischen Migranten in Deutschland. Psychiat Praxis 2007; 34: 343-348.

- Gündel H**, Hümmeler V, Lordick F. Which tumor patients profit from interdisciplinary psychoeducation in the framework of a tumor therapy? *Z Psychosom Med Psychother* 2007; 53: 324-338.
- Gündel H**, Busch R, Ceballos-Baumann A, Seifert E. Psychiatric comorbidity in patients with spasmodic dysphonia: a controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 78: 1398-1400.
- Jäger B**. Körperbildstörungen bei Patienten mit Essstörungen - klinische Bedeutung und Messung. *pädiatr prax* 2007; 71: 295-305.
- Kittner JM, Grimbacher B, Wulff W, **Jäger B**, Schmidt RE. Patients attitudes to subcutaneous immunoglobulin substitution as home therapy. *J Clin Immunol* 2006; 26: 400-405. (bisher nicht berücksichtigt!)
- Künsebeck HW**. Die psychosoziale Perspektive der Lebendorganspende. *Zschr med Ethik* 2007; 53: 37-47.
- Künsebeck HW**, Fischer S, Kugler C, Simon A, Gottlieb J, Welte T, Haverich A, Strüber M. Quality of life and bronchiolitis obliterans syndrome in patients after lung transplantation. *Prog Transplant* 2007; 17: 136-141.
- Lücke T, Das AM, Hartmann H, Sykora KW, Donnerstag F, **Schmid-Ott G**, Grigull L. Developmental outcome in five children with Hurler syndrome after stem cell transplantation: a pilot study. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 693-696.
- Neises M**, Malewski P, Watermann E. Psychosomatische Erkrankungen bei geburtshilflich-gynäkologischen Patienten Psychosoziale Bedingungen und Zufriedenheit mit dem Versorgungsangebot. *Psychodynamische Psychotherapie* 2007; 6: 140 -149.
- Nguyen HP, Kobbe P, Rahne H, Worpel T, **Jäger B**, Stephan M, Pabst R, Holzmann C, Riess O, Korr H, Kántor O, Petrasch-Parwez E, Wetzel R, Osmand, A Von Horsten S. Behavioral abnormalities precede neuropathological markers in rats transgenic for Huntington's Disease. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 3177-3194. (bisher nicht berücksichtigt!)
- O'Connor MF, **Gündel H**, McRae K, Lane RD. Baseline vagal tone predicts BOLD response during elicitation of grief. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32: 2184-2189.
- Ronel J, Kruse J, **Gündel H**. Somatoforme Störungen. Erfahrungen und neue Behandlungsmöglichkeiten. *Psychosomatik und Konsiliarpsychiatrie* 2007; 1: 130-138.
- Sack M, Lahmann C, **Jäger B**, Henningsen P. Trauma prevalence and somatoforme symptoms. Are there specific somatoforme symptoms related to traumatic experience ? *The J Nerv Ment Dis* 2007; 195: 928-933.
- Sack M, **Lempa W**, **Lamprecht F**. Assessment of psychophysiological stress reactions during a traumatic reminder in patients treated with EMDR. *Journal of EMDR Practice and Research* 2007; 1: 15-23.
- Sack M, Gromes M, **Lempa W**. Traumatherapie »light«. Schonende Traumatherapie durch Ressourcenaktivierung während der Traumabearbeitung. *Trauma und Gewalt* 2007; 3:214-222.
- Schmid-Ott G**, **Künsebeck HW**, Jeht E, Shimshoni R, Lazaroff I, **Schallmayer S**, Calliess IT, Malewski P, **Lamprecht F**, Götz A. Stigmatization experience, coping and sense of coherence in vitiligo patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21: 456-461.

Schmid-Ott G, Schallmayer S, Calliess IT. Quality of life in patients with psoriasis and psoriasis arthritis with a special focus on stigmatization experience. *Clin Dermatol* 2007; 25: 547-554.

Waller C, Hiller KH, Pfaff D, Gattenlöhner S, Ertl G, Bauer WR. Functional mechanisms of myocardial microcirculation in left ventricular hypertrophy - a hypothetical model of capillary remodeling post myocardial infarction. *Microvasc Res* 2007; 24: 125-129.

Weidemann F, Niemann M, Herrmann S, Kung M, Waller C, Beer M, Breunig F, Voelker W, Ertl G, Bijmens B, Strotmann JM. A new echocardiographic approach for the detection of non-ischemic fibrosis in hypertrophic myocardium. *European Heart Journal* 2007; 28: 3020-3026.

Übersichtsarbeiten

Neises M. Posttraumatische Belastungsstörungen nach Krebs – Krebs als Trauma? *Gynäkologie* 2007; 40: 139-147.

Neises M, Caspary A. Depressive Störungen in der Psychosomatischen Frauenheilkunde und antidepressive Therapie. *Ärztliche Psychotherapie und Psychosomatische Medizin* 2007; 2: 14-24.

Neises M. Psychosomatik als Querschnittsfach – Editorial. *Ärztliche Psychotherapie und Psychosomatische Medizin* 2007; 2: 1-3

Neises M. Strukturbezogene Psychotherapie – Editorial. *Ärztliche Psychotherapie und Psychosomatische Medizin* 2007; 2: 129-130.

Ploeger A, Neises M. Team interactions concerning Doctor-Patient-Relationship. *Medimond International Proceedings* 2007; 213-217.

Buchbeiträge, Monographien, Herausgeberschaft von Büchern

Jäger B. Schlankheitswunsch und Körperbildstörungen bei Frauen und Männern in 12 Ländern. In: Neises M, Schmid-Ott G (Hrsg.): *Gender, kulturelle Identität und Psychotherapie*. Lengerich: Pabst 2007 (189-207).

Neises M, Schmidt-Ott G. Einführung zu *Gender – Kulturelle Identität und Psychotherapie*. In: Neises M, Schmid-Ott G. (Hrsg.) *Gender – Kulturelle Identität und Psychotherapie*. Lengerich: Pabst 2007 (9 – 15).

Neises M. Lebensstile von Frauen – Lebenswelten und Lebensgeschichten. In: Neises M, Schmid-Ott G. (Hrsg.) *Gender – Kulturelle Identität und Psychotherapie*. Lengerich: Pabst 2007 (26-45).

Neises M. Männer und Frauen in der Onkologie – Geschlechtsspezifische Aspekte des Krankheitserlebens und der Krankheitsbewältigung. In: Neises M, Schmid-Ott G. (Hrsg.) *Gender – kulturelle Identität und Psychotherapie*. Lengerich: Pabst 2007 (111-132).

Neises M. Genderaspekte in der psychosomatischen Medizin und Psychotherapie. In: Neises M, Schmid-Ott G. (Hrsg.) *Gender – kulturelle Identität und Psychotherapie*. Lengerich: Pabst 2007 (226-244).

Neises M. Psychosomatik in der Frauenheilkunde. In: Kiechle M. (Hrsg.) *Gynäkologie und Geburtshilfe*. München: Urban & Fischer 2007 (79-82).

Neises M. Psychische Aspekte von Infertilität und Sterilität. In: Kiechle M. (Hrsg.) *Gynäkologie und Geburtshilfe*. München: Urban & Fischer 2007 (207-211).

Neises M. Psychoonkologie. In: Kiechle M. (Hrsg.) Gynäkologie und Geburtshilfe. München: Urban & Fischer 2007 (576-586).

Neises M, Schmid-Ott G. (Hrsg.) Gender – kulturelle Identität und Psychotherapie. Lengerich: Pabst 2007

Schmid-Ott G, Jäger B. Stigmatisierung durch eine Psychotherapie bzw. eine psychosomatische Behandlung in Deutschland im Jahre 2006: eine Bestandsaufnahme. In: Neises M, Schmid-Ott G (Hrsg.): Gender - kulturelle Identität und Psychotherapie. Lengerich: Pabst 2007 (144-151).

Abstracts

2007 wurden insgesamt 31 Abstracts publiziert.

Promotionen

Ina Marita Härdrich (Dr. med.): Lebensqualität vor Lungentransplantation und im Verlauf : unter Berücksichtigung physiologischer und psychosozialer Kriterien.

Mathias Krämer (Dr. med.): Körperliches und psychisches Befinden von Nierenlebendspendern 1 Jahr nach der Lebendspende.

Wissenschaftspreise

Harald Gündel (Prof. Dr. med.): Bayrischer Gesundheitsförderungs- und Präventionspreis 2007 „Gesundheitliche Chancengleichheit fördern“ für das Projekt „fit 4 u!“ Ein Präventionsprogramm zur Vermeidung und Verminderung von Übergewicht bei Auszubildenden der Audi AG Ingolstadt.

Klinik für Augenheilkunde

■ Direktor: Prof. Dr. Rolf Winter

Tel.: 0511 / 532-3060 • E-Mail: augenklinik@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/2033

Forschungsprofil

Entsprechend der hohen Belastung mit klinischen Aufgaben orientiert sich die Forschung überwiegend am patientennahen Analysen und methodischen Verbesserungen, vor allem im operativen Bereich.

In der Hornhautchirurgie wird zunehmend ein Teilersatz der Hornhaut vorgenommen, sodass lamellierende Techniken weiter entwickelt werden. Hier insbesondere die Konservierung von lamellierten Hornhautanteilen zu einem Teilersatz der Oberfläche oder der tieferen Gewebsteile. In der klinischen Anwendung wird der erweiterte Einsatz von Amnionmembranen bei Wundheilungsstörung und degenerativen Prozessen der Hornhautoberfläche getestet und entsprechend analysiert.

Die zunehmende Anzahl von Patienten, die Langzeitimplantation von Kunstlinsen aufweisen, führen auch zu entsprechenden Luxationen des Kapselsacks und der Kunstlinse im weiteren Verlauf. Hierbei wurden neue Operationstechniken entwickelt, um möglichst schonend und wenig eingreifend für den Patienten eine Reposition und Refixation der Linsen, meistens skleral, vorzunehmen.

Die zunehmende Zahl von Makuladegenerationen, die mit Anti VEGF-Injektion behandelt werden, führen auch dazu, dass dieses Krankengut im größeren Stile nachuntersucht und verfolgt werden kann. Deutliche Funktionsverbesserungen zeigen sich zumindestens in den einjährigen Verlaufsbeobachtungen.

Forschungsprojekte

Analyse der Toxizität von Bevacizumab (Avastin) auf Hornhautendothelzellen

Der endotheliale Gefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor) ist für die physiologische Gefäßbildung, z.B. während der Embryonalentwicklung, des Skelettwachstums und der Wundheilung unerlässlich, aber auch bei pathologischen Vorgängen wie dem Tumorwachstum. In den vergangenen Jahren wurde die Bedeutung von VEGF als einer der wichtigsten Wachstumsfaktoren für Blutgefäße und als Schlüsselfaktor der Tumorangiogenese erkannt und ist zum Gegenstand intensiver Forschungsarbeiten geworden.

VEGF gilt als Hauptstimulus für pathologische Gefäßneubildungen am Auge. Dadurch ausgelöste ophthalmologische Erkrankungen wie die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) und diabetische Retinopathie (DR) sind zwei der Hauptursachen für den Verlust von Sehkraft in Deutschland und in den westlichen Industrienationen. VEGF ist aber auch für das Entstehen einer Reihe anderer ophthalmologischer Erkrankungen, wie beispielsweise das Neovaskularisationsglaukom, maßgeblich verantwortlich.

Bevacizumab (Avastin) ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper, der an alle Isoformen von VEGF-A bindet. Die Neutralisierung von VEGF durch Antikörper (Anti-VEGF) ist eine Therapiemöglichkeit bei Neovaskularisationen.

Durch Eingabe von Anti-VEGF in den Glaskörper oder in die Vorderkammer können Neovaskularisationserkrankungen, wie der altersabhängigen Maculadegeneration (AMD), diabetischen Retinopathie (DR) oder des Neovaskularisationsglaukom therapiert werden. Für die „Off-Label“ Anwendung von Bevacizumab (Avastin) gibt es bisher nur wenig systematische Daten hinsichtlich der Toxizität auf Hornhautendothelzellen.

Diese Studie untersucht die Toxizität von Bevacizumab (Avastin) *in vitro* an Zellen des vorderen Segments des menschlichen Auges. Es werden Endothelzellkulturen verwendet. Die Züchtung der Zellkulturen und die Toxizitäts-Tests erfolgen in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Universität Braunschweig.

Die Endothelzellkulturen werden mit Bevacizumab (4mg/ml, 5mg/ml und 20mg/ml) 24h und 72h lang behandelt, entsprechend der intrakammeralen und intravitrealen Injektionsdosis, sowie der 4 bis 5fachen Dosis. Die Toxizität wird mittels CytoTox-ONE™-, CellTiter Blue™- und CellTiter Glo™- Tests ausgewertet, wobei die letzten beiden Tests eher die Valiabilität der Zellen messen. Dadurch soll geklärt werden, ob Bevacizumab einen Hornhautendothelschaden auslösen kann.

Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass in den üblichen klinisch angewandten Drusen ein Endothelschaden durch Bevacizumab nicht zu erwarten ist. Weitere Untersuchungen über klinisch eingesetzte Medikamente mit ähnlicher Wirkung sind angelaufen.

■ Projektleitung: Dr. M.W. Meyer, Dominika Dryja, Prof. Dr. R. Winter, Augenklinik MHH; In Kooperation: Dr. S. Reichl, Institut für Pharmazeutische Technologie, TU Braunschweig (Direktorin Prof. In Dr. Christel Müller-Goymann)

Weitere Forschungsprojekte

Analyse von Fibrinolyseinhibitoren im Kammerwasser von Patienten mit einem Pseudoexfoliationsglaukom

■ Projektleiter: Dr. M.W. Meyer, K. Zinelis; In Kooperation: Universität Thessaloniki und der Hämostaseologie der MHH; Förderung: DFG

Immunhistologischer Nachweis von PAI-1 in kultivierten humanen Tenon-Fibroblasten, humanen Ziliarkörperepithelzellen und kultivierten humanen Keratozyten

■ Projektleiter: Dr. M.W. Meyer, D. Dryja; In Kooperation Technischen Universität Braunschweig; Förderung: DFG

Nachweis der Genexpression von PAI-1 in kultivierten humanen Tenon-Fibroblasten

■ Projektleiter: Dr. M.W. Meyer, D. Dryja; In Kooperation Hämostaseologie der MHH; Förderung: DFG

Untersuchung der Beteiligung des Fibrinolysesystems an der Wundheilung der Hornhaut

■ Projektleiter: Dr. M.W. Meyer

Organkultivierung von tief stromal lamellierten humanen Hornhäuten

■ Projektleiter: Dr. L. Blomberg

Micro Incisional Cataract Surgery: Stabilität von 1,7 mm clear cornealen Phakotunneln bei MICS Technik im Vergleich zu konventionellen Clear cornealen Schnitten im Tiermodell

■ Projektleiter: L. Blomberg, R. Winter

UVB cross linking der humanen Hornhaut: Indikationen, Veränderung der Operationsweisen, klinische Ergebnisse und experimentelle Gewebsanalyse

■ Projektleiter: L. Blomberg

Originalpublikationen

D.A. Tilch, H.-G. Schäfer, R. Winter, Diagnostik des Sjögren-Syndroms mithilfe des Anti- α -Fodrin-Antikörpers. Klin Monatsbl Augenheilkd 2007;224:427-430

F. Rüfer, S. Westphal, C. Erb, Vergleich von zentraler und peripherer Hornhautdicke zwischen Normalprobanden und Patienten mit chronischem Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom und Pseudoexfoliationsglaukom. Klin Monatsbl Augenheilkd 2007;224:636-640

Abstracts

2007 wurden insgesamt 5 Abstracts publiziert.

Promotionen

Christina-Frederike Scholz (Dr. med.): Ganzfeld versus Miniganzfeld-eine Vergleichsstudie-

Mohammad Kazem Arvani (Dr. med.): Normwerthebung zur Vermessung der Hornhautdicke mit dem Pentacom-System.

Maren-Juliane Kuhn (Dr. med.): Der Einfluss von Lerneffekten auf die Untersuchungsergebnisse bei der Frequenzverdopplungs-Perimetrie mit dem FDT.

Meral Boyraz (Dr. med.): Der Farbpigmentprobentest Roth 28-hue desatruiert und das Heidelberger Multi Color Anomaloskop in der Diagnostik erworbener Farbsinnstörungen durch Migräne ohne Aura.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

R. Winter (Prof.Dr.med.): Fachbeirat Spektrum der Augenheilkunde.

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde

■ **Direktor: Prof. Dr. Thomas Lenarz**

Tel.: 0511 / 532-6565 • E-Mail: lenarz.thomas@mh-hannover.de • www.hno-mhh.de

Forschungsprofil

Die Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde ist international ausgewiesen durch ihre Forschung auf dem Gebiet der Ursachen, Diagnostik und Therapie von Hörstörungen. Schwerpunkte liegen auf dem Gebiet der auditorischen Implantate zur funktionellen Wiederherstellung des Hörvermögens (Cochlea-Implantate, Hirnstamm- und Mittelhirnimplantate, implantierbare Hörgeräte), der Regeneration des Innenohres, der lokalen Pharmakotherapie des Innenohres, der Gehörknöchelchenprothesen und der Plastizität des auditorischen Systems. Mit den Laboratories of Experimental Otology (LEO) der Klinik und dem Hörzentrum Hannover als ein Ort für klinischen Studien in Kooperation mit der Industrie weist die Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde die gesamte Innovationskette von der Grundlagenforschung über die Translationsforschung zur klinischen Forschung auf. In Zusammenarbeit mit den international führenden Unternehmen werden so Neuentwicklungen auf der Basis von Ergebnissen der Grundlagenforschung in neue Produkte und deren Anwendungen überführt, wie z. B. neue Elektroden zur Erhaltung des Hörvermögens bei Cochlea-Implantation oder das auditorische Mittelhirnimplantat.

Die Klinik betreibt das weltweit größte Programm für implantierbare Hörhilfen (Cochlea-Implantate, implantierbare Hörgeräte). Die große Zahl von Patienten bildet die Basis für umfangreiche klinische Forschungsprogramme zur Verbesserung der audiologischen Diagnostik und der Hörsysteme. Zu nennen sind hier Weiterentwicklung von Sprachverarbeitungsalgorithmen, noninvasive und invasive Inner Ear Probes.

Weitere Forschungsschwerpunkte erstrecken sich auf die Gebiete der computer- und roboterassistierten Chirurgie, die Entwicklung individuell gefertigter atraumatischer Elektroden, die auf optische Verfahren gestützte Gewebedifferenzierung und der Gewebeabtrag sowie die Entwicklung degradabler Nasennebenhöhlenstents. Die Forschung ist finanziert und eingebettet in den Sonderforschungsbereich 599 Biomedizintechnik (Sprecher: Prof. Dr. Th. Lenarz), den SFB-Transregio 37 Mikro- und Nanosysteme in der Medizin, das Exzellenzcluster Hearing and Its Disorders (zusammen mit der Universität Oldenburg), dem Schwerpunktprogramm 1124 Navigation und Robotik, dem EU-Projekt NanoEar und dem BMBF-Forschungsverbund „Sehendes Skalpell“. Besonders ausgezeichnet wurde die Forschung durch den Innovationswettbewerb Medizintechnik des BMBF im Jahr 2007 zur Entwicklung atraumatischer Cochlear-Implant-Elektroden.

Forschungsprojekte

The Auditory Midbrain Implant (AMI): Concept to Clinical Trials

Background and Rationale

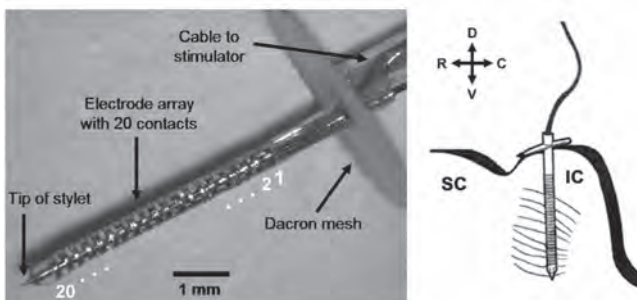
Many patients suffering from sensorineural hearing loss obtain high levels of speech perception and can even converse over the telephone with a cochlear implant (CI), which is a device that records sound information and transmits electrical stimulation patterns via telemetry to an electrode array implanted into the human cochlea. However, the CI is ineffective in patients without an implantable cochlea or a viable auditory nerve to stimulate (e.g. those with ossified cochlea or nerve avulsion/aplasia). This includes those with neurofibromatosis type 2 (NF2), which is associated with bilateral acoustic neuromas. Growth and removal of these tumors usually leads to complete deafness. In these patients, an auditory brainstem implant (ABI), which is a surface array implanted on the surface of the cochlear nucleus, has been used to restore some hearing. This region was selected because it must be approached during tumor removal surgery, thus there is minimal added risk for ABI implantation. Unfortunately, only a few of over 500 ABI patients have obtained open set speech perception. It has been hypothesized that the growth and removal of the tumors in these NF2 patients induces some damage in the cochlear nucleus that limits hearing performance. Furthermore, the brain distortions caused by the tumors makes ABI placement difficult. Therefore, we were interested in developing an auditory prosthesis that could be implanted proximal to this damaged region that may improve overall performance in NF2 patients and eventually be used for nontumor patients who cannot benefit from CIs. We selected the inferior colliculus (IC), the major auditory center of the midbrain, as our target implant region because of its well defined frequency structure and the fact that it serves as a converging center for most all auditory information ascending to higher perceptual regions. It is well known in the field that the ability to systematically stimulate regions associated with different frequency percepts is crucial for achieving high levels of speech perception, which the IC offers.

Our concept of an auditory midbrain implant (AMI) was a new idea to the auditory community. Thus it was crucial to demonstrate its potential first in animal experiments and eventually in a human clinical trial. This not only required expertise across multiple fields (e.g. auditory neuroscience, otolaryngology, neurosurgery, signal processing, electrode technology, psychophysics, electrophysiology, etc.), but also required close collaborations across different institutions (including Deutsche Forschungsgemeinschaft SFB 599-D2, U.S. NIH, University of Michigan) and companies (Cochlear Ltd, leading auditory prosthesis company) to obtain sufficient funds and support to push the concept through animal models and into clinical trials. This project exemplifies the importance and strength of systematic investigations geared towards translational research, international collaborations across fields and industry, and appropriate funding resources in developing a new clinical device. Across a 6 year period, we have been able to develop a human prototype AMI, confirm its safety and potential in animal models, develop a safe surgical approach for device implantation, proceed with clinical trials, and perform systematic psychophysical studies to push a new auditory prosthesis forward. A brief

description of each step of this translational research is described below. We have published these results across 8 publications in high impact international journals (see Publications list).

Development of the Implant

The human prototype electrode array for the AMI was designed and developed in collaboration with Cochlear Ltd. based on the dimensions of the human IC. The AMI is a single shank multi-electrode array (see Figure) designed according to the dimensions of the human IC with the goal of stimulating the different layers (which corresponds to different frequency regions) of the ICC. The AMI electrode array is 6.2 mm long with a diameter of 0.4 mm. It consists of 20 platinum ring electrodes linearly spaced at an interval of 200 μm . Each site has a thickness of 100 μm (surface area of 126,000 μm^2) and is connected to a parylene coated 25 μm thick wire (90% platinum / 10% iridium). The body (carrier) of the electrode array is made from liquid silicone rubber and is concentrically hollow. A stiffening element (stylet) made of stainless steel is positioned through the axial center of this silicone carrier to enable insertion of the electrode array into the IC. Using a lateral supracerebellar infratentorial approach through a lateral suboccipital craniotomy (more details in Cadaver Study section), the IC can be exposed and the AMI array can be positioned along the tonotopic gradient of the IC. After the



electrode array is in its final position, the stylet is removed and the softer silicone carrier will remain in the tissue. A Dacron mesh is used to anchor the electrode array onto the surface of the neural tissue to minimize movement after implantation. This Dacron mesh also prevents over-insertion of the array into the IC. The other components of the AMI system will be equivalent to the latest Cochlear CI systems, which includes a microphone, processor, wireless interface, and stimulator.

Animal Research

After device development, it was crucial to initially demonstrate that such a device could in fact provide neural activation that would be favorable for an auditory prosthesis. Furthermore, we needed to demonstrate that the AMI would be safe for human use. We first performed electrophysiology studies in guinea pigs in which we implanted the AMI into the IC and recorded the neural activity in the auditory cortex (using multi-site silicon electrodes) elicited by AMI stimulation. We not only demonstrated that we could achieve low thresholds of activation and frequency-specific activation, features important for an auditory implant, but also that these properties were much better than

those observed for CI stimulation in a similar animal model. These findings suggested that we may obtain improvements even over current CIs. We further confirmed these results with behavioral studies in which guinea pigs trained to respond to acoustic stimuli were implanted with an AMI array and responded to electrical stimulation of the IC in similar ways. The current levels for IC activation were within safe limits for central nervous stimulation for both studies. To further demonstrate the safety of the AMI, we implanted it into cats for 3 months using a similar surgical approach to the one designed for humans. We also electrically stimulated the IC on a daily basis using similar stimuli that would be used in our human patients. Our findings showed minimal neural damage to surgical implantation and stimulation of the device further demonstrating that the AMI could be a safe alternative for hearing restoration in deaf patients.

Cadaver Study

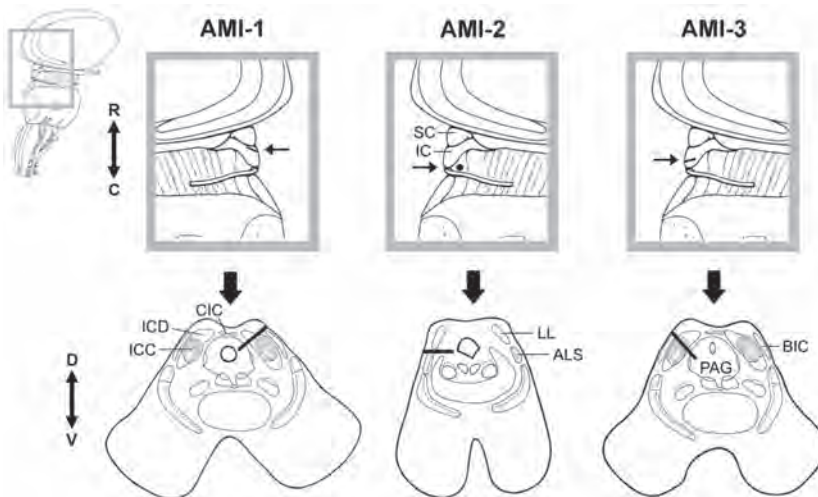
The promising animal results enabled us to proceed to humans. However, before obtaining approval for clinical trials, we needed to demonstrate that the AMI surgical approach would have minimal risks. Since our initial candidates for the AMI are those with NF2, we developed a surgical approach in formalin fixed human heads and fresh cadavers that would ensure tumor removal followed by



AMI implantation with minimal added risks. This was achieved through a modified lateral occipital approach in a semi-sitting position (yellow circle in Figure; dashed line corresponds to skin incision). The opening in the skull enables us to retract the cerebellum medially to expose the tumor located along the auditory nerve. Then after the tumor is removed, we can retract the cerebellum downwards to expose the surface of the IC. In our fresh cadaver studies, we replicated the surgical settings that will be used in the human patients and demonstrated that we could insert our AMI array into the IC such that different sites were located in different frequency regions. After AMI implantation and closure of the skull, we obtained MRI and CT scans to confirm AMI placement. This was achieved through our development of a new technique to fuse the 3-D MRI and CT images to identify the location of the array within the midbrain. Postoperatively, MRI images become distorted due to the implant. However, it is still possible to obtain accurate CT scans that also reveal the location of the array relative to the skull. By fusing the preoperative MRI images with the postoperative CT scans, we are able to confirm array placement.

Clinical Study

Through successful animal and cadaver studies, we obtained approval for clinical trials. Five patients have been implanted with the AMI over the last 18 months. We have collected detailed psychophysical and speech measurements in the first 3 patients that have not only provided further insight into how to improve their hearing performance with the implant but also the functional properties of the human central auditory system, which thus far has only been inferred from animal models or lesion studies. The 4th and 5th patients have been recently implanted so we are in the process of collecting data from them though none of them have had any adverse complications to the surgery. The locations of the implants in the first 3 patients are shown below based on our 3-D image fusion technique. The top images correspond to sagittal sections where the black line or dot corresponds to the array. The lower images show the axial section at the level of the array in the top images (arrow). In the first patient, we implanted the array into the dorsal cortex of the IC (ICD) and in the second patient near the lateral lemniscus (LL). Although during the actual surgery, we could identify the surface of the IC, it was difficult to determine where to insert the array to hit our target region of the central



nucleus of the IC (ICC) since it is not a surface structure. However, through better identification of landmarks and using surface IC stimulation techniques, we were able to position the array into the ICC in the 3rd patient. All 3 patients obtain auditory sensations without any adverse complications associated with AMI implantation or daily stimulation. There were some sites that elicited side effects (i.e. paresthesia, facial coldness and twitches, pressure sensations). However, we simply turned these sites off for daily stimulation. The most important finding is that all 3 patients obtain improvements in lip reading capabilities and awareness of environmental sounds, which have provided dramatic improvements in their ability to function on a daily basis. Therefore, we have been able to demonstrate the safety and efficacy of the AMI through this clinical trial justifying continuation of human trials and animal studies to further improve its performance.

Future Development

The key advantage of our clinic and collaborations is that we can perform both animal and human studies to investigate the functional organization and properties of the central auditory system, and how best to improve our electrode array design and stimulation strategies for our deaf patients. Our initial goal will be to improve stimulation strategies with the current single shank AMI system. However, we are developing a 3-D array (initially 2 shank system) to enable simultaneous stimulation throughout the IC and to enable more complex temporal and spatial activation patterns, as would normally occur within the IC to acoustic stimulation. We are also investigating stereotaxic approaches for AMI implantation to enable safe insertion in deaf patients who do not require tumor removal yet cannot benefit from CIs.

■ MHH Investigators: Thomas Lenarz (MD, PhD; Chair, MHH HNO Dept.), Minoo Lenarz (MD), Hubert Lim (PhD), Guenter Reuter (PhD), Rolf-Dieter Battmer (PhD), Uta Reich (PhD), Gerrit Paasche (PhD), Gert Joseph (Dipl), Anke Neuheiser (Dipl), Roger Calixto (Dipl)

Collaborators: Madjid Samii (MD, PhD; Director, INI, Germany), Amir Samii (MD, PhD; INI), James Patrick (PhD, Cochlear Ltd, Australia), Joerg Pesch (PhD, Cochlear Ltd), David Anderson (PhD, Univ. Michigan), Bryan Pfingst (PhD, Univ. Michigan)

Funding Sources: Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 599-D2), NIH NIDCD Grants (Maryland, USA), Cochlear Ltd. (Australia)

Weitere Forschungsprojekte

Schwerpunkt: Elektrodentechnologie Optimised Electrode Neural Interfaces

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Lenarz, Beteiligte Wissenschaftler: Prof. Dr. G. Reuter, Dr. U. Reich, Dr. G. Paasche; Förderung: DFG, SFB 599

Auditory Nerve Implant (ANI) Project

■ Projektleiter: Dr. Minoo Lenarz, Prof. Dr. Thomas Lenarz; Mitarbeiter: Prof. Dr. Günter Reuter, Dr. Hubert H. Lim, Roger Calixto, Dr. Gerrit Paasche, Markus Pietsch, Dr. Uta Reich, Dr. Verena Scheper, Anke Neuheiser

Funktionelle und elektrische Stimulation peripherer Nerven mit Hilfe implantierbarer BION®-Mikrostimulatoren

■ Projektleiter: Dr. M. Leinung, Beteiligte Wissenschaftler: Dr. R. Salcher, Dr. O. Majdani, Prof. Dr. T. Lenarz; Förderung: Alfred-Mann-Foundation (USA)

Oberflächenstrukturierte Cochlea-Implant-Elektroden

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Stöver, Beteiligte Wissenschaftler: Prof. Dr. B. Chichkov, Prof. Dr. T. Lenarz, Dr. G. Paasche, Dr. S. Barcikowski, Cochlear Ltd; Förderung: DFG, SFB 599

Nanopartikelbeschichtete Cochlear-Implant-Elektrode zur Steuerung des Zellwachstums und Verhinderung der Biofilmbildung

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Stöver, Prof. Dr.-Ing. habil. K.-P. Schmitz, Universität Rostock, Dr. S. Barcikowski, LZH; Förderung: DFG, Transregio 37

Hybrid-L-Elektrode-Design; Felsenbeinstudie und klinische Studie einer Elektrode zur Hörerhaltung und elektroakustischen Stimulation

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Lenarz, Beteiligte Wissenschaftler: Prof. Dr. R.-D. Battmer, J. Pesch, Prof. Dr. T. Stöver, Dr. A. Büchner

Entwicklung einer individualisierten atraumatischen Cochlear-Implant-Elektrode aus Formgedächtnislegierung

■ Projektleiter: Dr. O. Majdani; Beteiligte Wissenschaftler: T. Rau, Dr. M. Leinung, Prof. Dr. Th. Lenarz; BMBF-Innovationswettbewerb Medizintechnik 2007; weitere beteiligten Wissenschaftler: Prof. Dr. B. Heimann, Leibniz Universität Hannover, Institut für Robotik

Drug Delivery – Modifikation einer Cochlea Implantat Elektrode zum Zwecke der Substanzapplikation in die Cochlea

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Lenarz, Beteiligte Wissenschaftler: Prof. Dr. T. Stöver, Dr. G. Paasche; Förderung: DFG, SFB 599

Stimulation apikaler Strukturen in der Cochlea über ein spezielles Double Array Cochlea-Implantat

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Lenarz, Beteiligte Wissenschaftler: Dr. A. Büchner, M. Böhm; Förderung: Fa. Cochlear

Evaluation eines neu entwickelten Elektrodenrähgers mit variablem Kontaktabstand Entwicklung eines Cochlea-Implantat für das MedEL Pulsar System

■ Projektleiter: Dr. A. Büchner; Förderung: Fa. MedEL

Entwicklung und Testung eines neuen Elektrodenrähgers zur physiologischen elektrischen Stimulation des Innenohres

■ Projektleiter: Dr. A. Büchner; weitere Beteiligte: Prof. Dr. Th. Lenarz, Prof. Dr. A. Lesinski-Schiedat; Förderung: Fa. Med-El

Schwerpunkt: Alternative Stimulation des Innenohres Optoakustische Stimulation des Innenohres

■ Projektleiter: Prof. Dr. Th. Lenarz; in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. W. Ertmer, Leibniz Universität Hannover, Institut für Quantenoptik; Prof. Dr. D. Klee, Institut für Makromolekulare Chemie, RWTH Aachen; Prof. Dr. K.-P. Schmitz, Institut für Biomedizinische Technik Universität Rostock; Prof. Dr. H. W. Pau, Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik, Universität Rostock; Förderung: SFB TR37

Schwerpunkt: Regeneration des auditorischen Systems

Stammzelltechnologie im Innenohr

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Lenarz, Beteiligte Wissenschaftler: Prof. Dr. T. Stöver, Dr. K. Wissel, Dr. A. Warnecke, PD Dr. Gross (HZH) ; Förderung: DFG, SFB 599

Elektrische Stimulation von kultivierten Spiralganglienzellen

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Lenarz, Beteiligte Wissenschaftler: Prof. Dr. T. Stöver, Dr. G. Paasche, N. Berkingali; Förderung: DFG, SFB 599

Einfluss transfizierter Fibroblasten auf kultivierte Spiralganglienzellen

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Lenarz, Beteiligte Wissenschaftler: Prof. Dr. T. Stöver, Dr. A. Warnecke, Dr. K. Wissel, PD Dr. Gross (HZH); Förderung: DFG, SFB 599

Drug Delivery – Wirkung von BDNF in Kombination mit chronischer elektrischer Stimulation

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Stöver, Beteiligte Wissenschaftler: Dr. G. Paasche, V. Scheper; Förderung: Fa. Cochlear; EU-Projekt NanoEar

Chronische elektrische Stimulation, Nanoparticle-based Therapy of Inner Ear Disorders

■ Projektleiter: Prof. Dr. Th. Lenarz, Prof. Dr. T. Stöver; beteiligte Wissenschaftler: Dr. V. Scheper; Förderung: EU-Projekt NanoEar

Wirkung neurotropher Faktoren auf Spiralganglienzellen in Zellkulturexperimenten

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Stöver, Beteiligte Wissenschaftler: N. Berkingali, Dr. G. Paasche; Förderung: Fa. Cochlear

Erarbeitung optimaler Parameter zur Verbesserung des Überlebens und Neuritenwachstums kultivierter Spiralganglienzellen mittels elektrischer Stimulation

■ Projektleiter: Dr. M. Diensthuber, Beteiligte Wissenschaftler: Prof. Dr. T. Lenarz, PD Dr. T. Stöver, Dr. A. Warnecke, V. Scheper, BTA Peter Erfurt; Förderung: Hochschulinterne Leistungsförderung

Untersuchungen der Effekte einer unterschwellig elektrischen Stimulation in Kombination mit BDNF auf Spiralganglienzellen ertaubter Meerschweinchen

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Stöver, Beteiligte Wissenschaftler: V. Scheper, Dr. G. Paasche, Prof. Dr. T. Lenarz; Förderung: Fa. Cochlear

Schwerpunkt: Sprachverarbeitung

Entwicklung und Evaluation von Sprachverarbeitungsstrategien für Auditory Midbrain Implantate

■ Projektleiter: Dr. H. Lim, Dr. A. Büchner; Förderung: Fa. Cochlear

Entwicklung und Evaluation von Sprachverarbeitungsstrategien unter besonderer Berücksichtigung der Tonhöhenwahrnehmung (place-pitch) bei Cochlea-Implantat Patienten

■ Projektleiter: Dr. A. Büchner; Förderung: Fa. Advanced Bionics

Entwicklung und Evaluation einer neuen Sprachverarbeitungsstrategie MP3000 (vormals PACE)

■ Projektleiter: Dr. A. Büchner; Förderung: Fa. Cochlear

**Schwerpunkt: Cochlea-Implantate / Klinische Forschung
Cochlea-Implantation bei einseitiger Taubheit**

■ Projektleiter: Dr. A. Büchner, Beteiligte Wissenschaftler: Prof. Dr. T. Lenarz, Prof. Dr. A. Lesinski-Schiedat; Förderung: Advanced Bionics

Untersuchung der postoperativen Impedanz nach Cochlea-Implantation mit Oberflächenbehandelten Elektroden

■ Projektleiter: Dr. G. Paasche, Beteiligte Wissenschaftler: Prof. Dr. A. Lesinski-Schiedat, Prof. Dr. T. Lenarz; Förderung: Fa. Cochlear

Vergleich der Testergebnisse von Patienten zwischen verschiedenen Elektrodengenerationen

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Lenarz, Beteiligte Wissenschaftler: Prof. Dr. T. Stöver, Dr. G. Paasche; Förderung: Fa. Cochlear

Entwicklung des binauralen Hörsystems bei Cochlea implantierten Patienten

■ Projektleiter: Prof. Dr. A. Lesinski-Schiedat, Mitarbeiter: S. Rühl

Hybrid-L-Elektrode: Klinische Studie zur Hörerhaltung und elektroakustischen Stimulation bei Cochlea-Implantation

■ Projektleiter: Prof. Dr. Th. Lenarz; beteiligte Wissenschaftler: Prof. Dr. R.-D. Battmer, Prof. Dr. T. Stöver, Dr. A. Büchner, Prof. Dr. A. Lesinski-Schiedat; Förderung: Fa. Cochlear

Studie: Einfluss des Eingangsdynamikbereiches von Cochlea Implantaten auf die Sprachverständlichkeit bei Störlärm

■ Projektleiter: Dr. Andreas Büchner, Beteiligte Wissenschaftler: Sabine Haumann, Yassaman Khejourni

Systematische Evaluation des Musikhörens bei CI-Trägern

■ Projektleiter: Prof. Dr. A. Lesinski-Schiedat

Untersuchung von spontanen Impedanzänderungen bei CI-Elektroden: Ursachen und resultierende Veränderungen der Elektrodenoberflächen

■ Projektleiter: Dr. J. Neuburger J., Beteiligte Wissenschaftler: Dr. M. Krause C. (IfW, Leibniz Universität Hannover), Dr. A. Büchner

Untersuchungen von tauben Kindern auf vestibuläre Störungen / M.Usher-Screening

■ Projektleiter: Dr. J. Neuburger, Beteiligte Wissenschaftler: Teschner M.,

Indikationsstellung und Optimierung des Anpassungsprozesses von Hörgeräten und Cochlea-Implantaten (Audiologieinitiative Niedersachsen)

■ Projektleiter: Dr. Andreas Büchner, MHH, Dr. Volker Hohmann, Uni Oldenburg, Beteiligte Wissenschaftler: Sabine Haumann (MHH), Tobias Herzke (Hoertech Oldenburg), Thomas Bisitz (Hoertech Oldenburg)

Schwerpunkt: Computer- und roboterassistierte Chirurgie einschließlich Bildgebung InsertCI: Roboterassistierte und optisch kontrollierte Insertion einer Cochlear Implant Elektrode

■ Projektleiter: Dr. O. Majdani, Beteiligte Wissenschaftler: Dr. M. Leinung, T. S. Rau, Prof. Dr. T. Lenarz (MMH-HNO); Bockemeyer, Becker (MHH-NRAD); B. Heimann, H. Eilers, S. Baron, A. Hussung (Leibniz Universität Hannover, IfR); Förderung: DFG-Schwerpunktprogramm 1124 „Medizinische Navigation und Robotik“ sowie BrainLAB, Feldkirchen

„Navigated Mastoidectomy“: Navigationsgestützte Steuerung von aktiven Operationsinstrumenten in anatomischen Risikozonen anhand des Beispiels einer konventionellen Mastoidectomie

■ Projektleiter: Dr. O. Majdani, Beteiligte Wissenschaftler: Dr. M. Leinung, T. S. Rau, Prof. Dr. T. Lenarz (HNO); Förderung: ICCAS (Leipzig), Karl Storz (Tuttlingen)

Untersuchungen der Insertionstraumata von hörerhaltenden CI-Elektroden mittels Mikro-CT und Volumen-CT

■ Projektleiter: Dr. J. Neuburger, Beteiligte Wissenschaftler: Dr. M. Shikhaliyev., Prof. Dr. T. Lenarz

Additions-CT als Verlaufsuntersuchung bei destruierenden Felsenbeinprozessen

■ Projektleiter: Dr. J. Neuburger, Beteiligte Wissenschaftler: Majdani O., Durisin M.

Aktive Elektrodeninsertion von Cochlear Implantaten mittels Formgedächtnis-Inlay

■ Projektleiter: Dr. O. Majdani, Beteiligte Wissenschaftler: M. Leinung, T. S. Rau, T. Lenarz (HNO); T. Fabian (ZBM Hannover); Förderung: CADFEM (München), Advanced Bionics (USA), Cochlear Ltd (Australien)

Entwicklung einer Planungssoftware für navigationsgesteuerte Eingriffe im Kopf-Halsbereich, iPlan

■ Projektleiter: Dr. O. Majdani, Beteiligte Wissenschaftler: Dr. M. Leinung, T. S. Rau, Prof. Dr. T. Lenarz (HNO); B. Heimann, H. Eilers, S. Baron, A. Hussung (Leibnitz Universität Hannover, IfR); Förderung: BrainLAB, Feldkirchen

Klinischer Einsatz des Operationsroboters Vectorbot bei roboterassistierter Cochleostomie

■ Projektleiter: Dr. O. Majdani, Beteiligte Wissenschaftler: Dr. M. Leinung, T. S. Rau, Prof. Dr. T. Lenarz (HNO); B. Heimann, H. Eilers, S. Baron, A. Hussung (Leibnitz Universität Hannover, IfR); Förderung: BrainLAB, Feldkirchen

Navigationsgesteuerte Positionierung von Endosonographiesonden bei Hals-Eingriffen

■ Projektleiter: Dr. O. Majdani, Beteiligte Wissenschaftler: Dr. M. Leinung, T. S. Rau, Prof. Dr. T. Lenarz (HNO); Overhoff (FH-Gelsenkirchen), Förderinstitution: Hitachi Deutschland

Intraoperative Brachy-Strahlentherapie, Photoradiosurgery

■ Projektleiter: Dr. O. Majdani, Beteiligte Wissenschaftler: Dr. M. Leinung, T. S. Rau, Prof. Dr. T. Lenarz (HNO); B. Heimann, H. Eilers, S. Baron, A. Hussung (Leibnitz Universität Hannover, IfR); Förderung: Carl Zeiss (Oberkochen)

Sicherheit von Cochlear Implantaten bei 3 T MRT Bildgebung sowie Artefakte in der Bildgebung

■ Projektleiter: Dr. O. Majdani, Beteiligte Wissenschaftler: Prof. Dr. A. Lesinski-Schiedat, Dr. M. Leinung, T. S. Rau, Prof. Dr. T. Lenarz (HNO); Förderung: MedEl (Innsbruck, Österreich), INI Hannover

Schwerpunkt: Gewebedifferenzierung mittels optischer Verfahren

„OCT-kontrollierte fs-Laserablation zur Tumorchirurgie in Risikobereichen“

■ Projektleiter: Dr. M. Leinung, Beteiligte Wissenschaftler: M. Daemgen, Dr. O. Majdani, PD Dr. B. Schwab, Prof. Dr. T. Lenarz und Laser Zentrum Hannover; Förderung: Im Rahmen des BMBF-geförderten Verbundprojektes „Femtonik – Sehendes Skalpell“ (Verbundleitung Fa. Rowiak, Hannover)

Mikroskopgestützte Tumorgrenzenerkennung mittels 5-ALA induzierter Fluoreskopie (Blau 400)

■ Projektleiter: Dr. M. Leinung, Beteiligte Wissenschaftler: Dr. B. Schwab, Dr. O. Majdani, Prof. Dr. A. Lesinski-Schiedat, Prof. Dr. T. Lenarz (HNO)

Mikroskopgestützte Quantifizierung der Perfusion von Osler-Knötchen und andere vaskulopathisch bedingte Raumforderungen in Kopf- und Halsbereich mittels Indocyanin-Grün-Fluoreszenzsystem (IR 800)

■ Projektleiter: Dr. M. Leinung, Beteiligte Wissenschaftler: PD Dr. B. Schwab, Dr. O. Majdani, Prof. Dr. A. Lesinski-Schiedat, Prof. Dr. T. Lenarz (HNO); Förderung: Carl Zeiss Meditec (Oberkochen)

Multiphotonmikroskopie zur Gewebedifferenzierung und Entwicklung eines intraoperativen Einsatz

■ Projektleiter: Dr. M. Leinung, Prof. Dr. A. Heisterkamp vom Laser Zentrum Hannover; Förderung: DFG SFB-Transregio 37

Schwerpunkt: Audiologische Forschung

Ausbau und Weiterentwicklung eines Kompetenzzentrums Hören / Translationsforschung (Audiologie Initiative Niedersachsen)

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Lenarz, Beteiligte Wissenschaftler: Prof. Dr. B. Kollmeier (Oldenburg), Förderinstitution: Ministerium für Wissenschaft und Kultur Niedersachsen

Bewertung der Aussagefähigkeit klinisch audiologischer Diagnoseverfahren und Optimierung des Diagnose-Inventars (Audiologie Initiative Niedersachsen)

■ Projektleiter: Prof. Dr. R.-D. Battmer, MHH, Dr. Thomas Brand, Uni Oldenburg, Beteiligte Wissenschaftler: Sabine Haumann (MHH), Ralf Meyer (Uni Oldenburg), Thomas Bisitz (Hoertech Oldenburg)

Neufassung des hno-ärztlichen Begutachtungsprozesses des Hörvermögens (Audiologie Initiative Niedersachsen)

■ Projektleiter: Prof. Dr. A. Lesinski-Schiedat, Dr. K. Wagener (Oldenburg); Förderung: Ministerium für Wirtschaft und Kultur Niedersachsen

Modellbasierte Optimierung der individuellen akustischen Hörgeräte-Anpassung (Audiologie Initiative Niedersachsen)

■ Projektleiter: H. Mojallal, Prof. Dr. M. Blau (Oldenburg); Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur Niedersachsen

Schwerpunkt: Tinnitus

Gacyclidine, ein neuer Therapieansatz gegen Tinnitus – Tierexperimentelle Studie

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Lenarz, Beteiligte Wissenschaftler: Prof. Dr. T. Stöver, Dr. G. Wenzel; Förderung: NeuroSystem Corporation

Gacyclidine, ein neuer Therapieansatz gegen Tinnitus – Klinische Studie

■ Projektleiter: Prof. Dr. Th. Lenarz, Beteiligte Wissenschaftler: PD Dr. B. Schwab, Dr. G. Wenzel; Förderung: NeuroSystem Corporation

Versorgungsnahen Forschung – Chronische Krankheiten und Patientenorientierung

■ Projektleiter: PD Dr. B. Jäger, MHH Psychosomatik, Prof. Dr. B. Kröner-Herwig, Universität Göttingen; Beteiligte Wissenschaftler: Prof. Dr. T. Lenarz, Prof. Dr. A. Lesinski-Schiedat, PD Dr. Ch. Krauth, MHH Epidemiologie, C. Weise

Schwerpunkt: Degradable Implantate

Degradable Nasennebenhöhlenstents aus Magnesium

■ Projektleiter: Prof. T. Lenarz, Prof. Bach, Institut für Werkstoffkunde, Leibniz Universität, Prof. M. Kietzmann, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Tierärztliche Hochschule Hannover; Beteiligte Wissenschaftler: PD Dr. B. Schwab, S. Kramer, Dr. W. Bäumer, Tierärztliche Hochschule; Förderung: DFG SFB 599

Schwerpunkt: Mittelohrprothesen

Entwicklung einer optimierten Gehörknöchelchenprothese

■ Projektleiter: Prof. Dr. T. Lenarz, Prof. Dr. Behrens, Institut für Anorganische Chemie, Leibniz Universität Hannover, PD Dr. Müller, Helmholtz Institut für Infektionsforschung Braunschweig, Dr.-Ing. S. Besdo, Institut für Kontinuumsmechanik, Leibniz Universität Hannover; beteiligte Wissenschaftler: Dr. M. Stieve, Dr. rer. nat. G. Brandes, Institut für Zellbiologie und Elektronenmikroskopie, MHH, Dr. rer. nat. H.-G. Abraham, HZI; Förderung: DFG SFB 599

Originalpublikationen

Arnoldner C, Riss D, Brunner M, **Durisin M**, Baumgartner WD, Hamzavi JS.: Speech and music perception with the new fine structure speech coding strategy. *Acta Otolaryngol.* 2007 May 8;:1-6 PMID: 17851892.

Bartling S, Gupta R, Torkos A, Dullin C, Grabbe E, **Lenarz T**, Becker H, **Stöver T**.: Flat-panel Volume-CT (fpVCT) for cochlear implant electrode array examination in isolated, *Otology Neurotology* 2006 Jun;27(4):491-8.

Bartling SH, **Leinung M**, Graute J, Rodt T, Dullin C, Becker H, **Lenarz T**, **Stöver T**.: Increase of accuracy in intraoperative navigation through high-resolution flat-panel volume computed tomography: Experimental comparison.

Otol Neurotol. 2007 Jan;28(1):129-34., *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007 Oct 2.

van Dijk, Bas., Botros, Andrew M, **Battmer, Rolf-Dieter**, Begall, Klaus, Dillier, Norbert, Hey, Matthias, Lai, Wai Kong, Lenarz, Thomas, Laszig, Roland, Morsnowski, Andre, Müller-Deile, Joachim, Psarros, Colleen, Shallop, Jon, Weber, Benno, Wesarg, Thomas, Zarowski, Andrzej, Offeciers, Erwin: Clinical Results of AutoNRT, a Completely Automatic ECAP Recording System for Cochlear Implants. *Ear & Hearing* 2007.

Boenninghaus H.-G., **Lenarz T**.: HNO Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde für Studierende der Medizin, 13. Auflage Springer-Verlag Berlin, Heidelberg New York, 2007.

Boesmans W, **Gomes P**, Janssens J, Tack J, Vanden Berghe P.: Brain-derived neurotrophic factor amplifies neurotransmitter responses and promotes synaptic communication in the enteric nervous system. *Gut*. 2007 Oct 26.

Diensthuber M, Gotz F, Langer F, **Lenarz T**, **Lenarz M**.: Extra- and intracranial dumbbell-shaped hemangiopericytoma; *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007 Oct 2.

Diensthuber M, Illner T, Rodt T, Samii M, Brandis A, **Lenarz T**, **Stöver T**.: Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in vestibular schwannoma: potential role in tumor progression. *Otol Neurotol*. 2007 Jun;28(4):559-65.

Durisin M, **Stöver T**, **Leinung M**, Mangold A, Rittierodt M, **Lenarz T**.: Otogenic cerebellar abscess due to purulent labyrinthitis and defect of the superior semicircular canal and its propagation through the. Endolymphatic sac. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007 Aug;264(8):955-8.

Haumann S, Mühler R, Ziese M und von Specht H. (2007): Diskrimination musikalischer Tonhöhen bei Patienten mit Kochleaimplantat. *HNO* 55(8):613-619.

Lenarz M, **Durisin M**, Becker H, Nejadkazem M, **Lenarz T**.: Primary Central Nervous System Lymphoma Presenting as Bilateral Tumors of the Internal Auditory Canal. *Skull base* 2007 17(2):409-412.

Lenarz M, **Durisin M**, **Kamenetzki P**, Becker H, Kreipe HH, **Lenarz T**.: Cavernous hemangioma of the internal auditory canal. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007 May;264(5):569-71. Epub 2007 Jan 18.

Lenarz M, **Lim HH**, **Lenarz T**, **Reich U**,

Marquardt N, **Klingberg MN**, **Paasche G**, **Reuter G**, Stan AC. Auditory midbrain implant: histomorphologic effects of long-term implantation and electric stimulation of a new deep brain stimulation array. *Otol Neurotol*. 2007 Dec;28(8):1045-52.

M. Lenarz, **M. Durisin**, H. Becker, A. Brandis, **Th. Lenarz** (2007). A Case of Multiple Primary Tumors of the Anterior Skull Base. *Skull Base* 2007 Vol.17(2):153-156.

M. Lenarz, **M. Durisin**, H. Becker, **Th. Lenarz**, M. Nejadkazem. Primary Central Nervous System Lymphoma Presenting as Bilateral Tumors of the Internal Auditory Canal. *Skull Base* 2007 17(2):409-412.

H.H. Lim, **Th. Lenarz**, **G. Joseph**, **R.D. Battmer**, A. Samii, M. Samii, J.F. Parick, **M. Lenarz** (2007). Electrical stimulation of the midbrain for hearing restoration: insight into the functional organization of the human central auditory system. *J Neurosci*. 2007 Dec 5; 27(49):13541-51.

Lim HH, **Lenarz T**, **Joseph G**, **Battmer RD**, James F. Patrick, **Lenarz M**. Effects of phase duration and pulse rate on loudness and pitch percepts in the first auditory midbrain implant patients: Comparison to cochlear implant and auditory brainstem implant results. *Neuroscience*, Accepted.

Lim HH, **Lenarz T**, **Lenarz M**. The Auditory Midbrain Implant: Effects of electrode location. *Hearing Research*, Accepted.

Majdani O, **Bartling S**, **Leinung M**, **Stoever T**, **Lenarz M**, Dullin C, **Lenarz T**: A minimally-invasive approach for cochlear implant surgery, Using image-guided surgery with flat-panel based Volume Computer Tomography. *Otol & Neurotol* accepted 2007.

- Majdani O, Bartling SH, Leinung M, Stöver T, Lenarz M, Dullin C, Lenarz Th:** Navigationsgeführte minimal-invasive Cochlea-Implantation-Untersuchungen am humanen Felsenbein. *Laryngo-Rhino-Otol* 2007; 86.
- Majdani O, Stöver T, Leinung M, Heermann R, Schwab B, Bartling S, Donnerstag F, Lenarz Th:** Navigationsgesteuerte Osteotomie bei osteoplastischer Stirnhöhlenoperation. *Laryngo-Rhino-Otologie*.
- Mangold K, **Stöver T**, Becker H: Akute Querschnittslähmung infolge epididuraler Abszesse nach operativen Eingriffen an den Halsweichteilen. *Clinical Radiology* 2006; 16:53-8.
- Mazurek B, **Stöver T**, Haupt H, Gross J, Szczepiek A. Die Rolle der kochleären Neurotransmitter in Bezug auf Tinnitus HNO. 2007 Dec;55(12):964-71.
- H. Mojallal, M. Stieve**, Nina Ehlert, Peter P. Mueller, P. Behrens, Thomas Lenarz: Funktionelle Evaluierung von Mittelohrprothesen in Kaninchen. *Biomaterialien*; 8. Jahrgang, Heft 3, November 2007, 152.
- Nager W, Munte TF, Bohrer I, **Lenarz T**, Dengler R, Mobes J, Schroder C, **Lesinski-Schiedat A:** Automatic and attentive processing of sounds in cochlear implant patients - Electrophysiological evidence. *Restor Neurol Neurosci*. 2007;25(3-4):391-6.
- Nejadkazem M, Totonchi J, Naderpour M, **Lenarz M:** Intratympanic membrane cholesteatoma after tympanoplasty with underlay technique. *Archives of Otolaryngology- Head & Neck surgery* accepted 2007.
- U. Reich**, G. Reuter, E. Fadeeva, B. Chichkov, **A. Warnecke, T. Stöver, T. Lenarz** „Gerichtetes Wachstum neuronaler Zellen auf mikrostrukturiertem Implantatmaterial“. *Biomaterialien* 8 (3) 2007, p. 162.
- Rodt T, Koppen G, Lorenz M, **Majdani O, Leinung M, Bartling S**, Kaminsky J, Krauss JK: Placement of Intraventricular Catheters Using Flexible Electromagnetic Navigation and a Dynamic Reference Frame: A New Technique. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2007; May 25;85(5):243-248.
- Samii A, **Lenarz M, Majdani O, Lim HH, Samii M, Lenarz T.** Auditory Midbrain Implant - A combined approach for vestibular schwannoma surgery and device implantation. *Otology & Neurotology* 28: 31-38, 2007.
- Steffens T, **Lesinski-Schiedat A**, Strutz J, Aschendorff A, Klenzner T, **Rühl S**, Voss B, Wesarg T, Laszig R, **Lenarz T.;** The benefits of sequential bilateral cochlear implantation for hearing-impaired children. *Acta Otolaryngol*. 2007 Aug 22; 1-13 [Epub ahead of print].
- M. Stieve**, H.J. Hedrich, **B. Mojallal**, P. Behrens, P. Müller, **Th. Lenarz:** Experimental middle ear surgery in rabbits: a new approach for normative data of Multifrequency Tympanometry in rabbits. *Laboratory animal*. 2007.
- Stieve M, Mojallal H, Battmer RD**, Winter M, **Lenarz T:** Multifrequency tympanometry: experimental application after implantation of ossicular replacement prosthesis in rabbits. *Otol Neurotol*. 2007 Oct;28(7):875-7.
- Stieve M**, Hedrich, H, **Battmer RD**, Behrens, Müller P, **Lenarz T:** Normative data of Multifrequency Tympanometry in rabbits. *Laboratory animal* angenommen 3. August 2007;
- Stöver T, Paasche G, Lenarz T**, Ripken T, Breitenfeld P, Lubatschowski H, **Fabian T:**

Development of a drug delivery device: using the femtosecond laser to modify cochlear implant electrodes. *Cochlear Implants Int.* 2007 Mar;8(1):38-52.

Stöver T, Scheper V, Diensthuber M, Lenarz T, Wefstaedt P: Untersuchungen zum Neuritenwachstum in vitro durch BDNF und GDNF in Kombination. *Laryngorhinootologie* 2007 May;86(5):352-7.

T. Stöver, A. Hahn, U. Reich, D. Przygodzka, G. Paasche, T. Lenarz, S. Barcikowski: Nanopartikel-Silikonkomposite zur Funktionalisierung von Cochlea-Implantat-Materialien. *Biomaterialien* 8 (3) 2007, p. 151.

Teebken OE, Pichlmaier M, **Leinung M, Lenarz T, Haverich A:** Homograft patch repair in carotid artery rupture. *VASA* 2007;4.

Teschner M, Neuburger J, Gockeln R, Lenarz T, Lesinski-Schiedat A.; „Minimized rotational vestibular testing“ as a screening procedure detecting vestibular areflexy in deaf children: screening cochlear implant candidates for Usher syndrome Type I. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007 Dec 6; [Epub ahead of print].

Torkos A, **Teschner M, Erfurt P, Paasche G, Lenarz T, Stöver T:** The use of buccal smears for a non-invasive screening of the 35delG mutation of the Connexin-26 gene in hearing impaired young children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2006 Jun;70(6):965-71.

Torkos A, Wissel K, Warnecke A, Lenarz T, Stöver T.; Technical report: Laser microdissection and pressure catapulting is superior to conventional manual dissection for isolating

pure spiral ganglion fractions from the cochlea.; *Hear Res.* 2008 Jan;235(1-2):8-14. Epub 2007 Sep 29.

Turck C, Brandes G, Krueger I, Behrens P, Mo-jallal H, Lenarz T, Stieve M: Histological evaluation of novel ossicular chain replacement prostheses: an animal study in rabbits. *Acta Otolaryngol.* 2007 Aug;127(8):801-8.

Warnecke A, Wissel K, Hoffmann A, Hofmann N, Berkingali N, Gross G, Lenarz T, Stöver T: The biological effects of cell-delivered BDNF on cultured spiral ganglion cells. *Neuroreport.* 2007, Oct 29;18(16):1683-6.

Wenzel G, Xia A, Funk E, Evans MB, Palmer DG, Ng P: Helper-Dependent Adenovirus. *Otol&Neurotol, Vol. 28.*

Wenzel GI, Anvari B, Mazhar A, Pikkula B, Oghalai JS: Laser-induced collagen. *J Biomed Opt.* 2007 Mar-Apr;12(2):021007.

Willenborg KM, Stöver T, Becker H, Krauss JK, Lenarz T: Parapharyngealabszess und Osteomyelitis im Bereich des Dens axis. *Laryngorhinootologie* 2007 Feb;86(2):128-30. Epub 2006 Jun 2.

K. Willenborg, T. Stoever, F. Goetz, Klein, T. Lenarz: Tuberkulose in der Glandula parotidea bei HIV-Infektion. *Laryngo-Rhino-Otologie* Dez. 2007.

Buchbeiträge, Monographien, Herausgeberschaft von Büchern

Boenninghaus H.-G., **Lenarz T.:** HNO Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde für Studierende der Medizin, 13. Auflage Springer-Verlag Berlin, Heidelberg New York, 2007.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 39 Abstracts veröffentlicht.

Habilitationen

Timo Stöver (Prof.Dr.med.) zum außerplanmäßigen Professor an der Medizinischen Hochschule Hannover für das Fach HNO-Heilkunde.

Andrea Hoffmann (PD Dr):. Mechanismen mesenchymaler Zelldifferenzierung unter normalen und entzündlichen Bedingungen: Neue therapeutische Perspektiven für Erkrankungen des Skelettsystems.

Promotionen

Verena Scheper (Dr. med. vet.): Elektrophysiologische und histologische Untersuchungen zum protektiven Effekt von Glial cell line-derived neurotrophic factor, Brain-derived neurotrophic factor, Dexamethason und Elektrostimulation auf Spiralganglienzellen ertaubter Meerschweinchen.

Frauke Kramer (Dr. med.): Differentielle Expression neurotropher Faktoren und deren Korrelation zum Ki-67-Proliferationsindex im Akustikusneurinom.

Frau Christina Turck (Dr. med vet.): Histological evaluation of novel ossicular chain replacement prostheses: an animal study in rabbits.

Nabaz Hkiem (Dr. med.): Untersuchung psychophysikalischer Daten zweier unterschiedlicher Elektrodentypen und Sprachverarbeitungsstrategien.

Diplome

Herr Sepideh Mehdizadeh-Sharifi (Diplom Humanbiologie): Registrierung des elektrisch aus-

gelösten Stapediusreflexes bei Cochlea-Implantat Patienten.

Wissenschaftspreise

U. Reich: Förderpreis der Deutschen Gesellschaft für Audiologie (DGA) zum Thema Chronische elektrische Stimulation des Colliculus Inferior mit penetrierender Elektrode.

G. Wenzel: DGA-Förderpreis.

O Majdani, Th Lenarz, B Heimann (Institut für Robotik (IfR) der Leibniz Universität Hannover), C Müller (CADFEM GmbH, Grafing), A Schaefer (PolyDimensions GmbH), J Pesch (Cochlear GmbH, G. Sedlmayr (G. RAU GmbH & Co. KG Pforzheim: Innovationswettbewerb Medizintechnik 2007, Preis vergeben von Bundesministerium für Bildung und Forschung, 300.000 Euro. Thema: Resthörerhaltende, minimal-traumatische CI-Versorgung durch steuerbare Formgedächtnis-Elektroden.

Hamidreza Mojallal: Posteraward of the German Society of Audiology, first place for „Audiological results with implantable hearing device vibrant soundbridge in moderate to severe mixed hearing loss.

Patente

Laser Zentrum Hannover e. V.: Biologisch wirksame Vorrichtung und Verfahren zu ihrer Herstellung. Deutsche Patentanmeldung 10 2007 005 817.0-43.

Stipendiaten

Dr. Omid Majdani / Dr. Martin Leinung: Reise-stipendium zur Teilnahme an der ESBS 2007 (Annual Congress of the European Skull Base Surgery.

Dr. Omid Majdani: Stipendium der Max Kade Foundation, koordiniert über die Deutsche Forschungsgesellschaft (DFG) für die Finanzierung eines einjährigen Auslandsaufenthaltes an der Vanderbilt University, Nashville, TN, USA. Thema: Image Guided Otologic Surgery.

zellforschung e.V.; Mitglied der Politzer Society, Inc ; Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie e.V.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Thomas Lenarz (Prof. Dr. med.): Fachgutachter der DGA; Mitglied Gutachtergremium des BMBF; Fachgutachter für folgende Zeitschriften: *Otology & Neurotology / European Archives / Laryngoscope / Ear & Hearing / Acta Otolaryngologica*; seit 2003 Sprecher des Sonderforschungsbereiches 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen“ an der MHH; seit 2003 Sprecher des Kopfsentrums Medizinischen Hochschule Hannover; seit 2007 Regional Secretary EAONO/ Member of the Steering Committee EAONO; seit 2007 Präsident der Deutschen Gesellschaft für Audiologie; seit 2007 Mitglied im Vorstand des Sonderforschungsbereichs Transregio 37 Mikro- und Nanosysteme in der Medizin; seit 2007 Mitglied im Vorstand des Exzellenzclusters Hearing and its Disorders des Landes Niedersachsen; seit 2007 Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie e.V.; seit 2007 AWMF-Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie und Audiologie; Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie; Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Audiologie (DGA); Past President der European Federation of Audiological Societies (EFAS); Council Member der European Skull Base Society (ESBS); Mitglied der European Academy of Otology & Neurotology (EAONO); Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Stamm-

Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie

■ **Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Ptok**

Tel.: 0511 / 5329104 • E-Mail: ptok.martin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/paedaud.htm

Forschungsprofil

Während in früheren Generationen die Unfähigkeit zu manueller Tätigkeit den Krankheitsbegriff wesentlich geprägt hat, so gewinnen heutzutage kommunikative Fähigkeiten zunehmend an Bedeutung. So zeigen die Untersuchungen von Ruben, dass der volkswirtschaftliche Verlust durch eine beeinträchtigte Kommunikationsfähigkeit alleine in den USA jährlich in einer Größenordnung von mehr als 100 Mrd. US\$ liegt. Es hat sich gezeigt, dass unter Arbeitslosen diejenigen besonders schwer in eine Arbeitsstelle zu vermitteln sind, deren sprachliche Kommunikation eingeschränkt ist. Dabei spielen sowohl Beeinträchtigungen der impressiven (Hören) als auch expressiven (Sprache, Sprechen, Stimme) Kommunikation eine Rolle. Ganz unabhängig davon ist es für die Betroffenen und deren Angehörige ein schwerer Schicksalsschlag, wenn durch Hör-, Sprach-, Sprech- oder Stimmstörungen der Informationsaustausch gravierend beeinträchtigt ist. Insbesondere bei kindlichen Hörstörungen kann eine nicht oder zu spät behandelte Hörstörung zu irreversiblen Schäden führen, die nicht nur die Entwicklung auf sprachlicher, sondern auch auf intellektueller, sozialer und emotionaler Ebene bleibend behindert.

Analoges gilt für Schluckstörungen, die bei zunehmendem Lebensalter an Bedeutung gewinnen und die eine hohe Comorbidität sowie eine hohe Mortalitätsrate aufweisen.

Die Abteilung 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, ihre Diagnostik und die Möglichkeiten der Intervention hinsichtlich ihrer pathophysiologischen Grundlagen zu untersuchen. Wir stellen uns dieser Verpflichtung mit Forschungsprojekten zum Erkenntnisgewinn zu den die Kommunikationsstörungen induzierenden Mechanismen sowie zur Entwicklung rational begründeter Diagnose- und Therapiekonzepte.

Forschungsprojekte

Verbundprojekt

OCT-kontrollierte Mikrochirurgie basierend auf fs-Technologie

„Sehendes Skalpell“ Thema: OCT-kontrollierte Mikrochirurgie der Stimmlippe basierend auf fs-Technologie

Projekt: gefördert durch: BMBF; Projektvolumen: 179.000 Euro; Projektleiter: Dr. K. Lüterßen; Enge Kooperation mit der Fa. Zeiss, Oberkochen; Laser Zentrum Hannover; Institut für Quantenoptik der Universität Hannover; Laserforum Köln

Themenbeschreibung

Die Stimmlippendiagnostik und -chirurgie soll mit einem „sehenden Skalpell“ durchgeführt werden. Speziell für den Einsatz in der Mikrochirurgie der Stimmlippe werden Lasersysteme benötigt, die eine Gewebeabtragung mit einer Genauigkeit in der Größenordnung von wenigen 10 µm ermöglichen.

Das Lasermesser ist ein fs-Lasers, der an ein OCT-System gekoppelt wird. Die Optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein noninvasives neues Verfahren, das ähnlich dem Ultraschallverfahren einen Einblick in Gewebestrukturen unterhalb der Oberfläche liefert (Abb. 1). Gerade an der Stimmlippe lassen sich die einzelnen Schichten mit der OCT klar voneinander abgrenzen, was für phonochirurgische Eingriffe an der Stimmlippe nutzbar gemacht werden soll.

Der Einsatz der OCT an der Stimmlippe bietet sich aufgrund der Eindringtiefe des Lichtes von bis zu 3 mm an.

In diesem Bereich sollen gutartige Gewebeveränderungen der Stimmlippen abgetragen werden.

Es sollen weiterhin Untersuchungen zu Stimmfrequenzveränderungen durch Spannungsverlust bzw. Spannungserhöhung und Massenerhöhung der Stimmlippe durchgeführt werden.

Durch die präzise und schonende Gewebearbeitung des fs-Lasers gekoppelt mit einer gleichzeitigen bildgebenden Darstellung des Schichtaufbaus der Stimmlippe können gezielte Abtragungen von Stimmlippenveränderungen vorgenommen werden. Das Schwingungsverhalten („body-cover-Modell der Stimmlippe“) wird komplett respektiert. Auf diese Weise kann unter optischer Kontrolle schichtenrespektierend operiert werden. Das Risiko eines phonatorischen Stimmlippenstillstandes, einer Vernarbung der Stimmlippen wird erheblich reduziert. Die Schwingungsfähigkeit der Stimmlippe bleibt so erhalten. Die Stimme wird nicht geschädigt.

Drittmittel und Kooperation

In Kooperation mit dem Laserzentrum Hannover, dem Laserforum Köln, der Firma Zeiss in Oberkochen, der HNO-Klinik der MHH und der Firma Rowiak wird das oben beschriebene durch das BMBF geförderte Projekt zur bildgebenden Diagnostik von Stimmlippengewebe durchgeführt (s. o). Die Förderung erfolgt seit Sommer vorletzten Jahres.

Auswirkungen verschiedener Übungsverfahren auf Lese-Rechtschreibkompetenzen

■ Projektleiter: Prof. Dr. Dr. h.c. Ptok; Förderung: Niedersächsisches Vorab der VW-Stiftung

Originalpublikationen

Ptok M., [Chronic Cough - Diagnostic Aspects.], Laryngorhinootologie. 2007 Dec 21; [Epub ahead of print] German, PMID: 18098099 [PubMed - as supplied by publisher].

Ptok M, Meisen R., [Low Level Auditory Skills in School Children Attending Third and Fourth Grade.], Laryngorhinootologie. 2007

Nov 23; [Epub ahead of print] German, PMID: 18038374 [PubMed - as supplied by publisher].

Ptok M, Meisen R., [The relationship between minimal pair reproduction and writing skills] HNO. 2007 Oct;55(10):819-26. German, PMID: 17551701 [PubMed - indexed for MEDLINE].

Ptok M, Berendes K, Gottal S, Grabherr B, Schneeberg J, Wittler M., [Developmental dyslexia: the role of phonological processing for the development of literacy], HNO. 2007 Sep;55(9):737-48. Review. German, PMID: 17694291 [PubMed - indexed for MEDLINE].

Ptok M, Meisen R., [Low Level Auditory Skills Compared to Writing Skills in School Children Attending Third and Fourth Grade: Evidence for the Rapid Auditory Processing Deficit Theory?], Klin Padiatr. 2007 Aug 9; [Epub ahead of print] German, PMID: 17687753 [PubMed - as supplied by publisher].

Bergmann C, Morlot S, Ptok M., [Speech impairment and the Smith-Magenis syndrome] HNO. 2007 Aug;55(8):644-6. German, PMID: 16767429 [PubMed - indexed for MEDLINE].

Ptok M., [Auditory processing and phonological processing do not correlate in preschool children], Laryngorhinootologie. 2007 Aug;86(8):574-8. Epub 2007 Jan 26. German, PMID: 17253338 [PubMed - indexed for MEDLINE].

Schwemmler C, Schwemmler U, Ptok M., [Attention deficit and hyperactivity disorder: what is currently known and its significance for ENT specialists], HNO. 2007 Jul;55(7):569-74. Review. German, PMID: 17415536 [PubMed - indexed for MEDLINE].

Schwemmler C, Ptok M., [Bamboo nodes as the cause of dysphonias in autoimmune diseases] HNO. 2007 Jul;55(7):564-8. German, PMID: 16802068 [PubMed - indexed for MEDLINE].

Ptok M, Meisen R., [Minimal pair reproduction correlates with spelling ability.], HNO. 2007 Jun 6; [Epub ahead of print] German, PMID: 17551702 [PubMed - as supplied by publisher].

Schwemmler C, Ptok M., [The treatment of laryngeal movement disorders with botulinum toxin: part 2: experience and considerations], HNO. 2007 Jun;55(6):485-8. Review. German, PMID: 17431566 [PubMed - indexed for MEDLINE].

Lüerssen K, Lubatschowski H, Ptok M., [Erbium:YAG laser surgery on vocal fold tissue], HNO. 2007 Jun;55(6):443-6. German, PMID: 17151839 [PubMed - indexed for MEDLINE].

Ptok M., [Treatment of patients with aphasia-practical considerations], HNO. 2007 May;55 Suppl 1:E40-3. Review. German, PMID: 17431568 [PubMed - indexed for MEDLINE].

Schwemmler C, Ptok M., [Treatment of laryngeal movement disorders with botulinum toxins: part 1: History and mode of action], HNO. 2007 May;55(5):399-402. Review. German, PMID: 17431567 [PubMed - indexed for MEDLINE].

Nickisch A, Gross M, Schönweiler R, Uttenweiler V, am Zehnhoff-Dinnesen A, Berger R, Radü HJ, **Ptok M**; German Society for Phoniatrie and Paedaudiology, [Auditory processing disorders : Consensus statement by the German Society for Phoniatrie and Paedaudiology.], HNO. 2007 Jan;55(1):61-72. German, PMID: 17211614 [PubMed - indexed for MEDLINE].

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ptok, M. (Prof.Dr.med.): Ärztlicher Leiter der Logopädischen Schule an der MHH und Leiter des Zentrums Schulen an der MHH; Schriftleiter der Rubrik „Phoniatrie / Pädaudiologie“ der Zeitschrift HNO; Schriftleiter der Zeitschrift Sprache-Stimme-Gehör; Beiratsmitglied der Zeitschrift „Sprachheilverfahren“.

Zentrum Frauenheilkunde der MHH

■ Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Peter Hillemanns

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

■ Direktor: Prof. Dr. Peter Hillemanns

Tel.: 0511 / 532-6144 • E-Mail: frauenklinik@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/frauenheilkunde.html

Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Hans-Walter Schlößer

Tel.: 0511 / 532-6095 • E-Mail: schloesser.hans-walter@mh-hannover.de

Klinik für Gynäkologische Onkologie

■ Direktor: Prof. Dr. med. Henning Kühnle

Tel.: 0511 / 532-9545 • E-Mail: kuehnle.henning@mh-hannover.de

Forschungsprofil

Die Grundlagenforschung im Labor der Frauenklinik ist eng an das Zentrum und damit auch an klinische Frage- und Problemstellungen im Bereich der Geburtshilfe, der Reproduktionsmedizin und insbesondere der Onkologie assoziiert. Die Arbeiten und Techniken konzentrieren sich dabei einerseits auf biochemisch-zellbiologisch orientierte Forschung und andererseits auf molekulargenetische Forschung. Durch Synergieeffekte aus den Forschungsleistungen gemeinsam mit der Klinik werden anspruchsvolle Projekte bearbeitet, die einen besonderen Focus auf Tumorentwicklung als unkontrollierten, deregulierten invasiven Prozeß legen. Konsequenterweise sollen im Rahmen der klinischen Verwertbarkeit diese Forschungsergebnisse dann auch mögliche therapeutische Ansatzpunkte hinsichtlich Problemschwangerschaften und Tumorbehandlung bieten.

Forschungsprojekte

Fluoreszenzdiagnostik und photodynamische Therapie von Zervixkarzinomvorstufen

Die Entwicklung der Fluoreszenzdiagnostik und –therapie hat in den letzten Jahren große Fortschritte in vielen Fachbereichen der Medizin gezeigt. In der Frauenklinik der MHH werden verschiedene Methoden aus diesem Bereich speziell bei dysplastischen Zellveränderungen am Gebärmuttermund,

welche direkte Vorstufen des Zervixkarzinoms darstellen und als Cervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) bezeichnet werden, untersucht. Diese Dysplasien werden als leicht-, mittel- und schwergradig (CIN 1 – 3) eingestuft und initial durch eine Infektion mit Humanen Papillomaviren (HPV), die weltweit in der Bevölkerung weit verbreitet sind, ausgelöst. Die jetzt verfügbaren Impfstoffe gegen die sogenannten „low-risk“-HPV-Typen 6 & 11 sowie die „high-risk“-HPV-Typen 16 & 18 wirken allerdings nur prophylaktisch und stellen bei bereits erfolgter Infektion und / oder bei vorhandenen dysplastischen Zellveränderungen keine effiziente Therapiemethode dar. Hier kommen bei hochgradigen Dysplasien (CIN 3) vor allem chirurgische Verfahren wie die Schlingenkonisation, d.h. eine konusförmige Abtragung des befallenen Areals am Gebärmuttermund mit einer Elektroschlinge, in Betracht. Nach einer Konisation besteht dann allerdings ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie Frühgeburtlichkeit, vorzeitige Wehentätigkeit und die Geburt von untergewichtigen Neugeborenen, welche in dem betroffenen Kollektiv von vor allem jungen Frauen große klinische Bedeutung gewinnen. Ein Therapieverfahren, welches die Morphologie der Zervix unverändert lässt, wäre also wünschenswert.

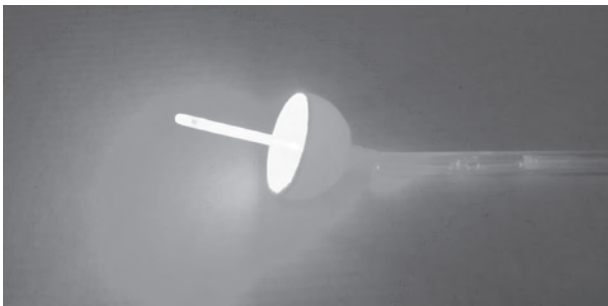


Abb. 1: Spezieller Lichtapplikator für die photodynamische Therapie der Cervix uteri.

Als Fluoreszenzdiagnostik bezeichnet man ein Verfahren zur Evaluierung neoplastischer und nichtneoplastischer Läsionen durch Nachweis einer durch exogene Zufuhr von Porphyrinvorstufen (z.B. 5-Aminolävulinsäure) induzierten Fluoreszenz. Bei den Zervixdysplasien wird diese Methode zurzeit hier und in weiteren internationalen Studien hinsichtlich ihres Potentials zur verbesserten Erkennung und eines optimierten in-vivo-Gradings untersucht. Ziel wäre z.B. ein Bildbetrachtungssystem mit integrierter In-vivo-Spektroskopieanalyse, welches für optische Biopsien verwendet werden könnte - bei hochgradigen Zellveränderungen könnte ohne Zeitverzug („see and treat“) eine photodynamische Therapie (PDT, siehe unten) oder eine konventionelle operative Therapie, z.B. Schlingenkonisation, erfolgen. Diese und ähnliche Ansätze werden zurzeit in mehreren internationalen Arbeitsgruppen untersucht.

Die Photodynamische Therapie (PDT) beruht ebenfalls auf einer exogenen Applikation einer Vorstufe eines photoaktiven Porphyrins in höherer Konzentration und nachfolgender Beleuchtung mit einem Farblaser definierter Frequenz. Durch phototoxische Reaktionen kommt es in Zellen, in denen sich die Porphyrine angereichert haben, zu Nekrose / Apoptose. Bei relativer Selektivität für dysplastische / neoplastische Zellen wird das umliegende gesunde Gewebe dabei geschont.

Es liegen jetzt Ergebnisse einer Pilot-Studie zur photodynamischen Therapie der CIN mit dem photoaktiven Porphyrin Hexaminolevulinat (HAL) vor, in welcher die Machbarkeit und Ansprechrate hinsichtlich CIN und HPV-Infektion untersucht werden. 24 Patientinnen mit CIN 2 oder 3 oder persistierender CIN 1 und einem positiven high-risk-HPV-Test wurden eingeschlossen. Jeder Patient wurde kolposkopiert mit Gewinnung einer Exfoliativzytologie der Portio, HPV-Test und Histologie. 10 ml HAL-Thermogel (10 mM) wurden lokal für 3 – 5 Stunden auf die Zervix aufgetragen, anschließend wurden mit einem speziell entwickelten Lichtapplikator und einem PDT-Laser die Ekto- und Endozervix für 1000 Sekunden bei 633 nm bestrahlt. Nachsorgeuntersuchungen wurden nach drei (Zytologie, Kolposkopie, HPV-Test) und sechs Monaten vorgenommen, bei Nichtansprechen wurde eine Re-PDT

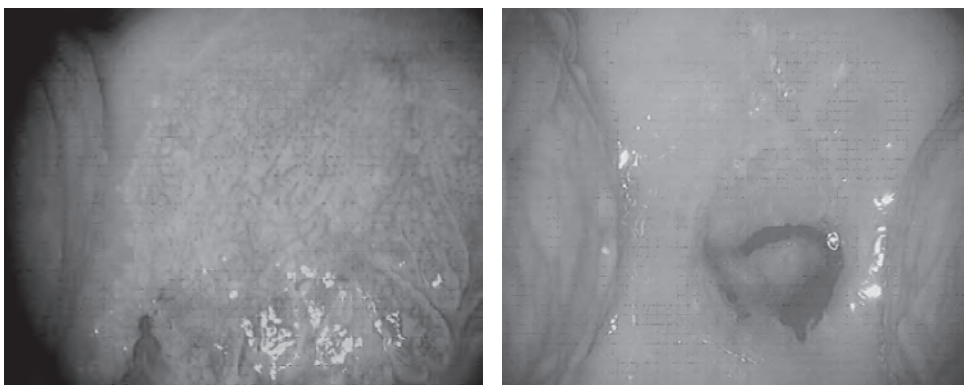


Abb. 2 u. 3: Hochgradige Dysplasie an der Portio uteri (CIN 3, links); dieselbe Patientin drei Monate nach photodynamischer Therapie (komplette Remission, rechts).

durchgeführt. Jeweils 7, 10 und 7 Patientinnen hatten eine persistierende CIN 1, eine CIN 2 bzw. 3. Die PDT konnte in allen Fällen komplikationslos durchgeführt werden und keine schweren Nebenwirkungen traten auf. 15 der 24 Patientinnen zeigten eine komplette Remission ($15 / 24 = 63\%$) in Bezug auf die CIN und HPV nach sechs Monaten. Die Remissionsraten lagen bei 71%, 50% und 71% für CIN 1, 2 und 3.

Eine weitere Phase-II-Studie, die an der Frauenklinik der MHH in Kooperation mit der Universitätsfrauenklinik Oslo 2006 - 2007 durchgeführt wurde, steht aktuell kurz vor dem Abschluß. Über 60 photodynamische Therapiezyklen wurden dabei 2007 in Hannover bei sehr guter Verträglichkeit und Akzeptanz von Patientinnenseite durchgeführt.

Eine multinationale Folgestudie, an der sich die MHH-Frauenklinik federführend beteiligen wird, ist bereits in Planung. Die photodynamische Therapie mit HAL scheint eine gut durchführbare, nicht-invasive, wiederholbare schonende Therapieoption für die CIN und zervikale HPV-Infektion zu sein, die mit nur geringen Nebenwirkungen leicht ambulant durchgeführt werden kann.

■ Projektleiter: P. Soergel, P. Hillemanns, MHH, M. Onsrud, Oslo, Norwegen; Förderung: Industriemittel

Weitere Forschungsprojekte

Neonatal Estimation Of Brain damage Risk And Identification of Neuroprotectants (NEOBRAIN)

■ Projektleiter: O. Dammann; Beteiligte: W. Bueter, M.J. Brinkhaus, F. Biertz, H. Hecker, T. Dörk, 13 europäische universitäre und industrielle Partner; Förderung: European Commission

CD45RA/RO Ratios im intra-individuellen Schwangerschaftsverlauf

■ Projektleiter: C. Schippert. Mitarbeiter: D.B. Bartels, C.E. Dammann, O. Dammann, R. Hass, B. Hollwitz

Bedeutung von CD45-vermittelten Signalen bei Risikoschwangerschaften

■ Projektleiter: C. Schippert, R. Hass

Planung und wissenschaftliche Evaluation einer Aufklärungskampagne zum Shaken Baby Syndrome

■ Projektleiter: D.B. Bartels, M.J. Brinkhaus, A. Debertin, C.E. Dammann, N. Wilke; Förderung: Sponsoren aus Stiftungen und Industrie

Definition von Wachstumsrestriktion und Inzidenz schwerer Hirnblutungen

■ Projektleiter: D.B. Bartels, O. Dammann; Mitarbeiter: S. Debler und Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen an der Ärztekammer Hannover

Lernbehinderungen von Frühgeborenen im Kindergartenalter (ECLS-Daten)

■ Projektleiter: D.B. Bartels, O. Dammann; Mitarbeiter: M.J. Brinkhaus; Förderung: Wilhelm-Hirte Stiftung, Hannover

Neuregulin-produktion in LPS-stimulierten humanen Monozyten

■ Projektleiter: C. Dammann, O. Dammann; Mitarbeiter: W. Bueter, M.J. Brinkhaus, A. Liese; Förderung: Wilhelm-Hirte Stiftung, Hannover

SNP8NRG221533 und Hirnschäden bei Frühgeborenen

■ Projektleiter: O. Dammann; Mitarbeiter: W. Bueter, M.J. Brinkhaus, C.E.L. Dammann, M. Dördelmann, T. Dörk, I. Hoffmann, S. Riemke; Förderung: Wilhelm Hirte Stiftung, Hannover

Molekulare Faktoren in der Verursachung von Erkrankungen bei Neugeborenen (ELGAN-Studie)

■ Projektleiter: A. Leviton (Boston), O. Dammann; Förderung: National Institute for Neurological Disorders and Stroke

Prozessorientierte Betreuung und Wohlbefinden von Low-Risk-Gebärenden

■ Projektleiter: Dr. M. Groß, Prof. Hecker; Mitarbeiterin: Agnes Nowotzek; Förderung: DFG

European Masters of Midwifery

■ Projektleiter: Dr. M. Groß; Mitarbeiterin: Beate Ramsayer, BSc; Förderung: EU

Effekte von Östrogen und Östrogen-/Gestagenkombinationen auf die Proliferation von primären Brustkrebszellen

■ Projektleiter: R. Hass; Förderung Solvay Pharmaceuticals

Oxidative Stressparameter bei der Präeklampsie

■ Projektleiter: R. Hass; Mitarbeiter: Staboulidou I, Wüstemann M, Kundu S, Oehler K

Genetische Dispositionen für Mammakarzinom

■ Projektleiter: T. Dörk; Förderung: Cancer Research UK, EU (BM0606)

Varianten der homologen Rekombinationsreparatur

■ Projektleiter: T. Dörk; Förderung: Spierlings-Stiftung

Molekulare Determinanten der Strahlensensibilität

■ Projektleiter: A. Meyer / T. Dörk; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft, Claudia-von-Schilling-Stiftung

Einfluss von Entzündungsmediatoren bei Frühgeborenen mit Hirnschäden

■ Projektleiter: O. Dammann; Förderung: EU (NEOBRAIN)

Methylaminolevulinate (MAL) and hexaminolevulinate (HAL) photodynamic therapy (PDT) of cervical squamous intraepithelial lesions (SIL) – a double-blind dose-finding study

■ Projektleiter: P. Hillemanns, MHH, M. Onsrud, Oslo, Norwegen; Förderung: Industriemittel

Evaluation of the the Cervatec p16INK4a ELISA test performed on clinical material obtained after conventional Pap cytology sampling

■ Projektleiter: P. Hillemanns, MHH, K.U. Petry, Wolfsburg; Förderung: Industriemittel

Untersuchung zur Wirkungsweise von Zervixschleim auf die Stabilität unterschiedlicher siRNAs

■ Projektleiter: P. Hillemanns, R. Hass, MHH; T. Evans, Novartis Institute of Biomedical Research, Cambridge, USA (NIBR); Förderung: Industriemittel

Früherkennung des Zervixkarzinoms durch Selbstabnahme auf Humane Papillomvirus-DNA

■ Projektleiter: P. Hillemanns; Dr. Mildred Scheel Stiftung für Krebsforschung

Originalpublikationen

Bogdanova N, Feshchenko S, **Schürmann P**, **Walters R**, **Wieland B**, **Hillemanns P**, Rogov YI, **Dammann O**, Bremer M, Karstens JH, Sohn C, Varon R, **Dörk T**. Nijmegen Breakage Syndrome mutations and risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 2007 Oct 23; [Epub ahead of print] 2008; 122:802-806.

Bogdanova N, Feshchenko S, Cybulski C, **Dörk T.**, CHEK2 mutation and hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(19): e26.

Bogdanova N, **Schürmann P**, **Walters R**, Feshchenko S, Zalutsky IV, Bremer M, **Dörk T.**, NBS1 variant I171V and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2007; advanced online publication 30th November 2007, DOI: 10.1007/s10549-007-9820-4.

Borgmann K, Haeberle D, **Dörk T**, Busjahn A, Stephan G, Dikomey E., Genetic determination of chromosomal radiosensitivities in G0- and G2-phase human lymphocytes. *Radiother Oncol* 2007; 83: 196-202.

Cox A, Dunning AM, Garcia-Closas M, Balasubramanian S, Reed MWR, Pooley KA, Scollen S, Ponder BAJ, Chanock S, Lissowska J, Brinton L, Southey MC, Hopper JL, McCredie MRE, Giles GG, Fletcher O, Johnson N, dos Santos Silva I, Gibson L, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Axelsson CK, Torres D, Hamann U, Justenhoven C, Brauch H, Chang-Claude J, Kropp S, Risch A, Wang-Gohrke S, **Schürmann P**, **Bogdanova**

N, **Dörk T**, Fagerholm R, Aaltonen K, Blomqvist C, Nevanlinna H, Seal S, The Breast Cancer Susceptibility Collaboration (UK), Stratton MR, Rahman N, Sangrajrang S, Hughes D, Odefrey F, Brennan P, Spurdle AB, Chenevix-Trench G, Beesley J, The Katherine Cunningham Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer, Mannermaa A, Hartikainen J, Kataja V, Kosma V-M, Couch FJ, Olson J, Goode EL, Broeks A, Schmidt MK, Hogervorst FBL, Van't Veer LJ, Kang D, Yoo K-Y, Noh D-Y, Ahn S-H, Wedrén S, Hall P, Low Y-L, Liu J, Milne RL, Ribas G, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Sigurdson AJ, Stredrick DL, Alexander BH, Struewing JP, Pharoah PDP, Easton DF. A common coding variant in CASP8 is associated with breast cancer risk. *Nature Genet* 2007; 39: 352-358.

Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PDP, Thompson D, Ballinger DG, Struewing JP, Morrison J, Field H, Luben R, Wareham N, Ahmed S, Healey CS, Bowman R, The S. E. A. R. C. H. collaborators, Meyer KB, Haiman CA, Kolonel LK, Henderson BE, Le Marchand L, Brennan P, Sangrajrang S, Gaborieau V, Odefrey F, Shen C-Y, Wu P-E, Wang H-C, Eccles D, Gareth Evans D, Peto J, Fletcher O, Johnson N, Seal S, Stratton MR, Rahman N, Chenevix-Trench G, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Axelsson CK, Garcia-Closas M, Brinton L, Chanock S, Lissowska J, Peplonska B, Nevanlinna H, Fagerholm R, Eerola H, Kang D, Yoo K-Y, Noh D-Y, Ahn S-H, Hunter DJ, Hankinson SE, Cox DG, Hall P, Wedren S, Liu J, Low Y-L,

Bogdanova N, Schürmann P, Dörk T, Tollenaar RAEM, Jacobi CE, Devilee P, Klijn JGM, Sigurdson AJ, Doody MM, Alexander BH, Zhang J, Cox A, Brock IW, MacPherson G, Reed MWR, Couch F, Goode EL, Olson JE, Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Uitterlinden A, Rivadeneira F, Milne RL, Ribas G, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Hopper JL, McCredie M, Southey M, Giles GG, Schroen C, Justenhoven C, Brauch H, Hamann U, Ko Y-D, Spurdle AB, Beesley J, Chen X, kConFab, AOCs Management Group, Mannermaa A, Kosma V-M, Kataja V, Hartikainen J, Day NE, Cox DR, Ponder BAJ. A genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007; 447: 1087-1093.

Friedrich K, Janssen O, **Hass R**, Meeting Report: Tumor Biology – How Signaling Processes Translate to Therapy Sci. STKE, 2007; 10 April: pe13 DOI: 10.1126/stke.3812007pe13.

Gatz SA, Keimling M, Baumann C, **Dörk T,** Debatin K-M, Fulda S, Wiesmüller L., Resveratrol modulates double-strand break repair pathways in an ATM/ATR–p53 and -Nbs1-dependent manner. *Carcinogenesis* 2008; advanced online publication 3rd Jan 2008, DOI: 10.1093/carcin/bgm283.

Gross MM, Schwarz Ch, Burian R, Keirse MJNC, Hecker H., Midwifery teams differ in their opinions regarding study participation. *Birth Issues*; 2007; 15:77-82.

Günter HH, Scharf A, Hillemanns P, Wenzlaff P, Maul H., Pregnancies without prenatal care--which women are potentially affected, what are the inherent fetal risks? *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2007; 211:27-32.

Günter HH, Scharf A, Tzialidou I, Hillemanns P, Wenzlaff P, Maul H. ,Hospitalization,

type of obstetrical clinic and anamnestic risk profile of pregnant women with pregestational diabetes mellitus--results of the perinatal registry of Lower Saxony, Germany. *Zentralbl Gynakol.* 2006;128:341-346.

Häfner N, Gajda M, Altgassen C, Hertel H, Greinke C, **Hillemanns P,** Schneider A, Dürst M., HPV16-E6 mRNA is superior to cytokeratin 19 mRNA as a molecular marker for the detection of disseminated tumour cells in sentinel lymph nodes of patients with cervical cancer by quantitative reverse-transcription PCR. *Int J Cancer.* 2007; 120:1842-1846.

Hillemanns P, Reiff J, Stepp H, Soergel P., Lymph node metastasis detection of ovarian cancer by porphyrin fluorescence photodetection: case report. *Lasers Med Sci.* 2007; 22:131-5. Epub 2007 Jan 9.

Kaufmann AM, Nieland JD, Jochmus I, Baur S, Friese K, Gabelsberger J, Giesecking F, Gissmann L, Glas-schröder B, Grubert T, **Hillemanns P,** Höpfl R, Ikenberg H, Schwarz J, Karrasch M, Knoll A, Küppers V, Lechmann M, Lelle RJ, Meissner H, Müller RT, Pawlita M, Petry KU, Pilch H, Walek E, Schneider A., Vaccination trial with HPV16 L1E7 chimeric virus-like particles in women suffering from high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2/3). *Int J Cancer.* 2007; 121:2794-2800.

Kessel S, **Staboulidou I, Oehler K, Hillemanns P,** Scharf A, **Günter HH,** Der Gestationsdiabetes unter klinischen Bedingungen bei angestrebter Normglykämie: Detaillierte Verlauf fetometrischer Parameter zwischen der 20. und 40 Schwangerschaftswoche; *Geburts Frauenheilk* 2007; 67: 644- 649 DOI 10.1055/s-2007-965285.

Kessel S, **Staboulidou I, Oehler K, Hillemanns P,** Scharf A, **Günter HH,** (Gestational

diabetes under clinical conditions in aspired normoglycemia: investigation for correlation of blood glucose daily profiles and fetometric ultrasound parameters.) Besteht eine Korrelation zwischen maternalen Blutzucker-Tagesprofilen und fetometrischen Ultraschallparametern? Z Geburtshilfe Neonatol 2007; 211:185-190.

Lautmann K, Staboulidou I, Wüstemann M, Günter HH, Scharf A, Hillemanns P,Heterotopic Pregnancy: Simultaneous Intrauterine and Ectopic Pregnancy Following IVF Treatment with the Birth of a Healthy Child. Ultraschall Med. 2007 Oct 10; [Epub ahead of print].

Lautmann K, Staboulidou I, Schippert C, Hillemanns P, Wüstemann M, Feto-amniotische Shuntanlage bei distaler fetaler obstruktiver Uropathie- eine Kasuistik [Feto-amniotic Shunting for Lower Urinary Tract Obstruction (LUTO) - A Case Report] Z Geburtshilfe Neonatol. 2007 Dec;211(6):250-3.

Meyer A, **Dörk T,** Sohn C, Karstens JH, Bremer M., Breast cancer in patients carrying a germline CHEK2 mutation: outcome after breast conserving surgery and adjuvant radiotherapy. Radiother Oncol 2007; 82: 349-53.

Meyer A, Wilhelm B, **Dörk T,** Bremer M, Baumann R, Karstens JH, Machtens S., ATM missense variant P1054R predisposes to prostate cancer. Radiother Oncol 2007; 83: 283-288.

Schippert C, Staboulidou I, Schlösser HW, CME Praktische Fortbildung Gynäkologie, Geburtsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie 1/2007: 4-16 ISSN 1614-8533 (akademos Wissenschaftsverlag 2007).

Schmidt MK, **Reincke SA,** Broeks A, Braaf LM, Hogervorst FBL, Tollenaar RAEM, Johnson N, Fletcher O, Peto J, Tommiska J, Blomqvist C,

Nevanlinna HA, Healey CS, Dunning AM, Pharoah PDP, Easton DF, **Dörk T,** van 't Veer LJ., Do MDM2 SNP309 and TP53 R72P interact in breast cancer susceptibility? Analyses in a large pooled series of cases and controls from the Breast Cancer Association Consortium. Cancer Res 2007; 67(19): 9584–9590.

Schmidt P, Staboulidou I, Soergel P, Hillemanns P, Scharf A, Individualized growth charts for ultrasound measurements can significantly improve fetal monitoring. Arch Gynecol Obstet. 2007 Oct;276(4):315-21. Epub 2007 Mar 21.

Schmidt P, Pruggmayer M, Steinborn A, **Schippert C, Staboulidou I, Hillemanns P,** Scharf A, Are nuchal translucency, pregnancy associated plasma protein-A or free-beta-human chorionic gonadotropin depending on maternal age? A multicenter study of 8,116 pregnancies. Arch Gynecol Obstet. 2007 Sep;276(3):259-62. Epub 2007 Mar 7.

Schmidt P, Rom J, Maul H, Vaske B, **Hillemanns P,** Scharf A., Advanced first trimester screening (AFS): an improved test strategy for the individual risk assessment of fetal aneuploidies and malformations. Arch Gynecol Obstet. 2007; 276:159-166.

Schmidt P, Staboulidou I, Soergel P, Wüstemann M, Hillemanns P, Scharf A ,Comparison of Nicolaides' risk evaluation for Down's syndrome with a novel software: an analysis of 1,463 cases. Arch Gynecol Obstet. 2007 ;275:469-474. Epub 2007 Mar 1.

Schneider J, Philipp M, **Yamini P, Dörk T,** Voitowitz HJ., ATM gene mutations in former uranium miners of SDAG Wismut: A pilot study. Oncol Rep 2007; 17: 477-482.

Schubert C, Neises M, Fritzsche K, Burbaum C, Geser W, Ocaña-Peinado FM, Fuchs D, **Hass R**, Schmid-Ott G. ,Preliminary evidence on the direction of effects between day-to-day changes in cellular immune activation, fatigue and mood in a patient with prior breast cancer: A time-series analysis approach. *Pteridines* 2007; 18.

Selle A, Ullrich O, **Harnacke K**, **Hass R** ,Retrodifferentiation and rejuvenation of senescent monocytic cells requires PARP-1 *Exp. Gerontol.* 2007; 42: 554-562 DOI: 10.1016/j.exger.2006.12.004.

Staboulidou I, **Soergel P**, **Schippert C**, **Hertel H**, **Hillemanns P**, Scharf ,A Significance of uterine notching in early pregnancy as a predictor for a pathologic outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276: 21-28 DOI 10.1007/s00404-006-0290-4.

Staboulidou I, **Soergel P**, **Schmidt P**, Steinborn A, **Hillemanns P**, Scharf A ,The significance of intracardiac doppler in fetal growth restriction. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276:35-42 DOI 10.1007/s00404-006-0302-4.

Tzialidou I., **Oehler K**, Scharf A, **Staboulidou I**, Westhoff-Bleck M, **Hillemanns P**, **Günter HH**, Marfan syndrome in pregnancy: presentation of four cases and discussion *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2007 Feb;211(1):36-41. German.

Tzialidou I, **Oehler K**, Scharf A, **Staboulidou I**, Westhoff-Bleck M, **Hillemanns P**, **Günter HH**, Marfan-Syndrom in pregnancy: presentation of four cases and discussion. *Z Geb Neo* 2007;211:36-41.

Wang XL, Wang HW, Huang Z, Stepp H, Baumgartner R, Dannecker C, **Hillemanns P**, Study

of protoporphyrin IX (PpIX) pharmacokinetics after topical application of 5-aminolevulinic acid in urethral condylomata acuminata. *Photochem Photobiol.* 2007; 83:1069-1073.

Zentz C, Wiesner M, Man S, Frankenberger B, Wollenberg B, **Hillemanns P**, Zeidler R, Hammerschmidt W, Moosmann A. ,Activated B cells mediate efficient expansion of rare antigen-specific T cells. *Hum Immunol.* 2007; 68:75-85. Epub 2007 Jan 8.

Übersichtsarbeiten

Dammann O, **Bueter W**, Leviton A, Gressens P, Dammann CE. Neuregulin-1: A Potential Endogenous Protector in Perinatal Brain White Matter Damage. *Neonatology.* 2007 Nov 9;93(3):182-187 [Epub ahead of print].

Dammann O. Paediatric neurology: the many faces of development. *Lancet Neurol.* 2007 Jan;6(1):12-4.

Dammann O. Persistent neuro-inflammation in cerebral palsy: a therapeutic window of opportunity? *Acta Paediatr.* 2007 Jan;96(1):6-7.

Dammann O, Cesario A, Hallen M. NEOBRAIN – an EU-funded project committed to protect the newborn brain. *Neonatology.* 2007;92(4):217-8.

Dammann O, Leviton A. Perinatal brain damage causation. *Dev Neurosci.* 2007;29(4-5):280-8. Review.

Dammann O, O'Shea TM. Happiness reconsidered in children with cerebral palsy. *Lancet.* 2007 Jun 30;369(9580):2137-8.

Löning M, Gissmann L, Diedrich K, Friese K, Kreienberg R, **Hillemanns P**, Humanpathogene Papillom-viren und Zervixkarzinom Entwicklung und derzeitiger Stand der ersten

Impfstoffe gegen Humanpathogene Papillomviren, Deutsches Ärzteblatt Jg. 104 Heft 41; 12. Oktober 2007.

Hass R, Staboulidou I, Wüstemann M, Kundu S, Oehler K, Scharf A, Preeclampsia as a multifactorial pregnancy disorder: clinical symptoms, diagnostic tools and research strategies, *Current Women's Health reviews* 2007;3:166-176.

Hillemanns P, Mehlhorn G, Rinnau F, Soergel P, Beckmann MW., HPV-Infektion: Impfung, Diagnostik und Therapie Geburtsh Frauenheilk 2007; 67: R1–R28, Januar 2007 · Seite R1–R28 www.thieme-connect.de 69.

Soergel P, Rinnau F, Hillemanns P, Fluoreszenzdiagnostik mit 5-Aminolävulinsäure induziertem Protoporphyrin IX, Zeitschrift: Gynäkologie.

Wolfberg AJ, **Dammann O**, Gressens P. Anti-inflammatory and immunomodulatory strategies to protect the perinatal brain. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007 Aug;12(4):296-302. Review.

Schippert C., Staboulidou I., SchlöBer H.W., Operative Sterilitätsdiagnostik und –therapie CME Praktische Fortbildung Gynäkologie, Geburtsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie.

Bücher, Buchbeiträge, Lehrbücher

Schulte FJ, Helmke K, **Dammann O**. Neurologie des Neugeborenen. In: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J (eds.) *Pädiatrie - Grundlagen und Praxis* Berlin: Springer (3rd ed., 2007), p.453-73.

Timmer A, **Groß MM**. Evidenz in der Geburtshilfe und Gynäkologie. In: Wacker J, Sillem M, Bastert G, Heyl W (Hg.) *Therapiehandbuch Gynä-*

kologie Wien: Springer Verlag, 2007, S. 3-17.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 40 Abstracts publiziert.

Promotionen

Wolfgang Büter (Dr.med.): ErbB-Rezeptoren in fetalem Endothel – eine potentielle Schnittstelle zu inflammations-assoziierten neonatalen Erkrankungen.

Julia Kerk (Dr.med.): Interleukin-10 (-1082) Polymorphismus, Frühgeburt und neonatale Hirnschäden.

Markus Kirchner (Dr. med.): Charakterisierung von Unterschieden im Proteinexpressionsmuster zwischen präeklampsischen und normalen Plazenten mit Hilfe zweidimensionaler Gelelektrophorese.

Katrin Oehler (Dr.med.): Der Insulinbedarf je Proteinheit bei normoglykämischen Gestationsdiabetikerinnen.

Wissenschaftspreise

Meyer A, Dörk T, Sohn C, Karstens JH und Bremer M.: Publiziert in der Zeitschrift *Radiotherapy & Oncology* 82: 349-53: Claudia-von-Schilling-Preis für Brustkrebsforschung für den Beitrag „Breast cancer in patients carrying a germ-line CHEK2 mutation: outcome after breast conserving surgery and adjuvant radiotherapy.“

Machtens S, Meyer A, Bremer M, Baumann R, Dörk T, Hagemann J, Karstens JH und Jonas U.: Posterpreis der European Association of Urology für den Beitrag „ATM variant P1054R and risk of radiation-induced morbidity after permanent interstitial brachytherapy.“

Büter W, Riemke S, Brinkhaus M, Dördelmann M, Dressler F, Dörk T, Dammann CEL und Dammann O.: UCP Best Scientific Poster Award der American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine für den Beitrag "Polymorphism in the neuregulin-1 gene and brain damage in preterm newborns."

Patente

R. Hass: "Method for obtaining primary-culture tumour cells from tumour tissue, in particular breast carcinoma, primary-culture tumour cells and their use" Internationale Anmeldung 3956-4 PCT-1 (04-2006).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Olaf Dammann (Prof. Dr.): Tätigkeit von Mitarbeitern der Abteilung z.B. als Fachgutachter der DFG, als Mitglied eines Gutachtergremiums des BMBF, der Deutschen Krebshilfe oder als Aufsichtsrat eines Max-Planck-Instituts. Grant review für European Commission (7th Framework Programme), Deutsche Forschungsgemeinschaft, Fondation ELA (Frankreich), Children's Hospital of Michigan (USA); Journal Review für Acta Paediatrica, American Journal of Obstetrics and Gynecology, American Journal of Perinatology, Biochimica Biophysica Acta, , Early Human Development, Neonatology, Journal of Perinatal Medicine, Lancet, Paediatric and Perinatal Epidemiology, Pediatrics; Member of Editorial Boards of Early Human Development, Biology of the Neonate (as of 2007: Neonatology), Acta Paediatrica.

W. Büter (Dr.med.): American Journal of Obstetrics and Gynecology, Archives of Disease in Childhood, Investigative Ophthalmology & Visual Science, Journal of AAPOS (American Association of Pediatric Ophthalmology and Strabismus),

Neonatology, Pediatric Research, Pediatrics

Thilo Dörk-Bousset (Dr.): Gutachter für die Fachzeitschriften Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, Central European Journal of Medicine, Clinical Genetics, Gynecologic and Obstetric Investigation, Human Genetics, Human Molecular Genetics, International Journal of Gynecological Cancer, und Journal of Cystic Fibrosis; Mitglied des Editorial Boards des Balkan Journal of Medical Genetics, des Management Committees der europäischen COST-Aktion BM0606 "Collaborative Studies on Breast Cancer"; Advisory Board Molecular Diagnosis and Response Prediction des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT, Heidelberg).

Mechthild Gross (Dr.): Peer Review für Zeitschriften: Journal of Perinatal Medicine; Mitherausgeberin, Hebammen-Literatur-Dienstes HeLiDi, vierseitige Literaturbeilage in der Schweizer Hebamme, der Deutschen Hebammenzeitschrift, dem HebammenForum, der Österreichischen Hebammenzeitung und der Hebamme abgedruckt wird, zusammen mit Katja Stahl, Gabi Merkel, Jutta Posch ; Member of the Research Standing Committee of the International Confederation of Midwives; Mitglied im wissenschaftlichen Beirat zur Optimierung der Qualität in der außerklinischen Geburtshilfe (QUAG e.V.).

Ralf Hass (Prof. Dr.): Editor der Zeitschrift SIGNAL TRANSDUCTION (Verlag Wiley-VCH, New York) <http://www3.interscience.wiley.com/journal/75500490/home> und Gutachter diverser internationaler Wissenschaftsjournale; Mentor im Wissenschaftsprogramm der International Academy of Life Science (IALS), www.lifesciences.net ; Präsident der Signal Transduction Society (STS), www.sigtrans.de

Peter Hillemanns (Prof. Dr. med.): Gutachtertätigkeit für Zeitschriften: The Lancet, Brit. Medical Journal, Int J Cancer, Int J Gyn Cancer, Gynecologic Oncology, Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. Cellular & Molecular Biology Letters; Forschung: Deutsche Krebshilfe.

Hans-Walter Schlößer (Prof. Dr. med.): Mitglied der Ethikkommission der Ärztekammer Niedersachsen.

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/247

Forschungsprofil

Die Klinik für Kieferorthopädie betreibt zurzeit vor allem interdisziplinäre klinische Forschung. Das Ziel ist es, in den kommenden Jahren in der Kieferorthopädie verstärkt Fragestellungen der Grundlagenforschung zu bearbeiten. Deshalb befindet sich ein gemeinsamer Forschungsbereich des Zentrums Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde mit einer zell- und molekularbiologischen Ausrichtung im Aufbau. Darin ist als ein Forschungsschwerpunkt ein interdisziplinäres Projekt zur Fragestellung der Besiedlung von kieferorthopädischen Behandlungsapparaturen mit Mikroorganismen (sog. „Biofilm“) und der Entwicklung neuer kieferorthopädischer Materialien mit anti-adhäsiver Beschichtung zu nennen. Weiter gehört ein Projekt „Zellregeneration“ dazu mit zell- und molekular-biologischen Untersuchungen zum Knochenersatz im Sinne einer zellbasierten regenerativen Medizin (insbesondere bei Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und bei Bewegung von Zähnen in den Spaltbereich). Weitere Forschungsschwerpunkte stellen die Themen „Biomaterialien“ und „3D-Imaging“ dar. 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

Entwicklung eines Gerätes zur Messung der Übertragung des Torques von lingualen Bracketsystemen auf Zähne

Inhaltsangabe:

In der Kieferorthopädie können Zähne durch festsitzende Apparaturen dreidimensional kontrolliert auf ihren knöchernen Basen bewegt werden. Dadurch ist eine Harmonisierung der Zahnstellung im Ober- und Unterkiefer sowie eine Harmonisierung der Zahnbögen zueinander möglich. Festsitzende Apparaturen können an der Außenseite von Zähnen oder aber an der Innenseite von Zähnen befestigt werden. In Weiterentwicklung von konfektionierten lingualen Bracketsystemen wurde ein individuelles linguales Bracketsystem konzipiert (Typ „Incognito“ nach Wiechmann). Dieses basiert insbesondere auf der digitalen Erfassung des therapeutischen Soll-Zustands, der individuellen virtuellen Gestaltung und Positionierung der Brackets am Computer und der Fertigung der individuellen Brackets mit Hilfe moderner CAD/CAM-Technologie. Die dazugehörigen kieferorthopädischen Bögen werden individuell mit einem Biegeroboter hergestellt. Durch Anwendung dieser neuen Technologie ist es möglich, individuelle, flachere und deutlich kleinere Brackets im Vergleich zu konfektionierten Systemen herzustellen und anzuwenden.

Das Erreichen der gewünschten Position der einzelnen Zähne auf dem jeweiligen Kiefer ist abhängig von der Präzision der eingesetzten Apparatur. Im Zusammenspiel von Brackets mit dem sie jeweils verbindenden kieferorthopädischen Bogen wird die gewünschte Zahnposition von der Planung über die Apparatur auf den Patienten übertragen. Dies betrifft insbesondere die Zahnposition in oro-ves-tibulärer Richtung, den Torque.

Ziel der vorliegenden Studie war es, eine spezielle Mess-Apparatur zu entwickeln und die Torque-Übertragung von kieferorthopädischen Bögen in den Bracketslots des neu entwickelten individuellen lingualen Brackettsystems „Incognito“ mit Hilfe einer speziellen neu entwickelten Ligatur („Power-Tie“) in vitro zu messen, mit anderen bereits bekannten Ligaturen zu vergleichen und damit Aussagen zur Präzision der Wirksamkeit des neuen Brackettsystems zu machen (Abb. 1a-c).

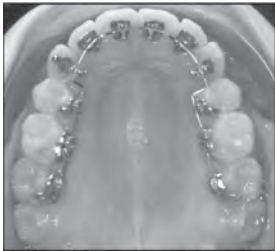


Abb.1a: Brackets und Bögen der individuellen lingualen Apparatur im Mund eines Patienten

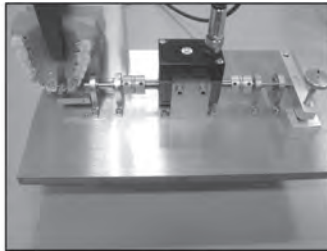


Abb.1b: Entwickelte Apparatur zur Messung von Torque



Abb.1c: „Power-Tie“ während der Messung

Es wurde eine vergleichende Untersuchung zur Torque-Übertragung durchgeführt: Für die Befestigung von kieferorthopädischen Bögen in Bracketslots wurden folgende Varianten gewählt: „Ohne Ligatur“, mit „O-Ring“, mit „Doppel-Over-Tie“ und mit „Power-Tie“. Die Messungen wurden in vitro jeweils an Frontzähnen durchgeführt.

Die Befunde weisen darauf hin, dass durch die Anwendung des neu entwickelten „Power-Ties“ der Torque bei der untersuchten individuellen lingualen Apparatur deutlich präziser als mit anderen Befestigungsmitteln übertragen wird und damit die gewünschte Zahnposition während der Behandlung exakter erreicht werden kann.

■ Projektleiter: D. Wiechmann, R. Schwestka-Polly (Klinik für Kieferorthopädie); Förderung: Industrie

Weitere Forschungsprojekte

Biofilmbildung auf festsitzenden orthodontischen Apparaturen und Mikro-Implantaten

■ Projektleiter: A. Demling, R. Schwestka-Polly (Klinik für Kieferorthopädie), W. Heuer, M. Stiescholz (Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde)

Intraorale Biofilmbildung auf dentalen Werkstoffen

■ Projektleiter: A. Demling, R. Schwestka-Polly (Klinik für Kieferorthopädie), W. Heuer, C. Elter, F. Schankath, M. Stiesch-Scholz (Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde)

Einfluss ausgedehnter Kraniotomien auf die Entwicklung und das Wachstum viszerokranieler Suturen

■ Projektleiter: H.-A. Merten (Klinik für Kieferorthopädie), M. Rücker (Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie)

Papillen-Augmentation mit injizierbaren, lokostabilen Hydrogelen

■ Projektleiter: H.-A. Merten (Klinik für Kieferorthopädie), M. Rücker (Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie)

Kariesinzidenz bei Patienten mit festsitzender kieferorthopädischer Apparatur: Linguale Brackets versus bukkale Brackets

■ Projektleiter: D. Wiechmann, R. Schwestka-Polly (Klinik für Kieferorthopädie) in Kooperation mit R. Attin (Universität Zürich)

Biegebruchfestigkeit unterschiedlicher adhäsiver Systeme an unterschiedlichen Grenzflächen bei lingualem Bracketsystemen

■ Projektleiter: D. Wiechmann, R. Schwestka-Polly (Klinik für Kieferorthopädie) in Kooperation mit J.-P. Attal (Universität Paris V)

Einfluss der Programmiertemperatur auf die Eigenschaften superelastischer kieferorthopädischer Bögen

■ Projektleiter: D. Wiechmann, R. Schwestka-Polly (Klinik für Kieferorthopädie) in Kooperation mit L. Jordan (Universität Paris VII)

Weiterentwicklung der 3D-Positionierung von Zahnbögen im Rahmen der gelenkbezüglichen kieferorthopädischen Chirurgie unter Verwendung des Modellrepositionierungs-Gerätes sowie computerassistierter Operationsplanung und navigationsgestützter Operationsumsetzung

■ Projektleiter: R. Schwestka-Polly (Klinik für Kieferorthopädie), N.-C. Gellrich (Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie)

Langzeitstabilität kieferorthopädisch-kieferchirurgischer Behandlungen

■ Projektleiter: R. Schwestka-Polly (Klinik für Kieferorthopädie), N.-C. Gellrich (Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie) zusammen mit Y. Ding (Universität Peking)

Enossale Verankerung bei kieferorthopädischen Behandlungen

■ Projektleiter: H.-A. Merten, R. Schweska-Polly (Klinik für Kieferorthopädie), M. Rücker, N.-C. Gellrich (Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie)

3D-Darstellung der wachstums- und entwicklungsbedingten Größen- und Formveränderungen des Oberkiefers bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

■ Projektleiter: J.L. Berten, R. Schweska-Polly (Klinik für Kieferorthopädie), M. Rücker, N.-C. Gellrich (Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie)

Beeinflussung der Kondylenposition nach Eingliederung verschiedener Okklusionschienen bei Patienten mit Kiefergelenkerkrankungen

■ Projektleiter: A. Demling, R. Schweska-Polly (Klinik für Kieferorthopädie), F. Ismail, M. Stiesch-Scholz (Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde)

Entwicklung und klinische Anwendung der „Vario-Platten“, eines kieferorthopädischen Doppellatten-Systems, sowie Entwicklung und klinische Anwendung des „Vario Bite Jumpers“, einer Modifikation der Herbst-Apparatur

■ Projektleiter: R. Schweska-Polly, T. Gertzen (Klinik für Kieferorthopädie)

Möglichkeiten der Einstellung retinierter Zähne

■ Projektleiter: J.L. Berten, R. Schweska-Polly (Klinik für Kieferorthopädie)

Entwicklung, Anwendung und Evaluation eines Mundhygienekonzeptes im Rahmen einer präventionsorientierten Kieferorthopädie

■ Projektleiter: A. Sachse, T. Gertzen, K. Beberhold, R. Schweska-Polly (Klinik für Kieferorthopädie)

Computer- und web-unterstützte Lehre in der Kieferorthopädie (Klinik für Kieferorthopädie)

■ Projektleiter: T. Asselmeyer, B. Steffen, R. Schweska-Polly (Klinik für Kieferorthopädie), H. Matthies (Institut für Medizinische Informatik), V. Fischer (Bereich Studium und Lehre)

Originalpublikationen

Asselmeyer T, Möllenkamp HW, Wittkowski K-H, Meyer G. Okklusale Interferenzen – ein Risikofaktor für Gesichts-, Kopf- und Rückenschmerzen. Quintessenz Team-Journal 2007;37:351-60.

Demling A, Stiesch-Scholz M. Vergleich der Reproduzierbarkeit elektronisch registrierter

Funktionsparameter bei Patienten und Probanden. Dtsch Zahnärztl Z 2007;62:162-7.

Ding Y, Xu T-M, Lohrmann B, Gellrich N-C, Schweska-Polly R. Stability following combined orthodontic-surgical treatment for skeletal anterior open bite – a cephalometric

15-year follow-up study. *J Orofac Orthop* 2007;68:245-56.

Fink M, Ismail F, Heßling K, Fischer M, Stiesch-Scholz M, **Demling A**. Einsatz der physikalischen Therapie bei der Behandlung der kraniomandibulären Dysfunktion. *Manuelle Medizin* 2007;45:255-60.

Heuer W, Elter C, **Demling A**, Neumann A, Suerbaum S, Hannig M, Heidenblut T, Bach FW, Stiesch-Scholz. Analysis of early biofilm formation on oral implants in man. *J Oral Rehabil* 2007;34:377-82.

Ismail F, **Demling A**, Heßling K, Fink M, Stiesch-Scholz M. Short-term efficacy of physical therapy compared to splint therapy in treatment of arthrogenous TMD. *J Oral Rehabil* 2007;34:807-13.

Nitsch A, **Merten H-A**, Verheggen R. Histologischer Vergleich unterschiedlicher Biopolymere im enossalen Defekt. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2007;117:720-7.

Nitsch A, Schilling M, Wiese KG, **Merten H-A**. Risikoabschätzung diabetogen bedingter Wundheilungsstörungen nach oralchirurgischen Eingriffen. *ZWR* 2007;116:514-24.

Wiechmann D, Decker A, Hohoff A, Kleinheinz J, Stamm T. The influence of lead thyroid collars on cephalometric landmark identification. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104:560-8.

Wiechmann D, Meyer U, Büchter A. Success rate of mini- and micro-implants used for orthodontic anchorage: a prospective clinical study. *Clin Oral Impl Res* 2007;18:263-7.

Übersichtsarbeiten

Asselmeyer T. eLearning in der kieferorthopä-

dischen Lehre. In: eLearning in Niedersachsen. Hannover: Nordmedia; 2007. p. 78-9.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 14 Abstracts publiziert.

Promotionen

Anka Maria Mund (Dr. med. dent.): Der prognostische Wert kephalometrischer Variablen für die Distalokklusion.

Ulrike Elisabeth Otto (Dr. med. dent.): Vergleichende Untersuchung zur symmetrischen Entwicklung des Oberkiefers bei Patienten mit einseitiger Lippen-Kiefer-Gaumenspalte bei unterschiedlichen Therapiekonzepten.

Wissenschaftspreise an Mitarbeiter

Dirk Wiechmann (Dr. med. dent.): Auszeichnung für den besten Vortrag auf der Jahrestagung 2007 der „Deutschen Gesellschaft für Linguale Orthodontie“; Ernennung zum Ehrenmitglied der „Deutschen Gesellschaft für Linguale Orthodontie“.

Patente

Rainer Schwestka-Polly (Prof. Dr. med. dent.): Verfahren zur Herstellung eines Operationssplints und Vorrichtung zur dreidimensionalen Einstellung eines Oberkiefermodells. Patentschrift DE 41 43 252 C2, München 1994; aufrechterhalten 2007; Articulator for cast surgery and method of use. United States Patent 5,281,135, Washington 1994; aufrechterhalten 2007.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Rainer Schwestka-Polly (Prof. Dr. med. dent.): Gutachter für einen Antrag auf Sachbeihilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft auf dem Gebiet der Kieferorthopädie.

Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

■ **Direktor: Prof. Dr. Dr. Nils-Claudius Gellrich**

Tel.: 0511 / 532-4748 • E-Mail: gellrich.nils-claudius@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/257

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie sind die Computer-assistierte Planung und Navigation chirurgischer Eingriffe, die Optimierung der Malignomtherapie im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich unter besonderer Berücksichtigung der Bedeutung von Hitzeschockproteinen für Prognose und Therapie und die Entwicklung von Tissue-Engineering-Produkten für den Knochenersatz.

Die Erstellung einer Soft- und Hardware, die in der Dysgnathiechirurgie die Computer-assistierte Planung und die intraoperative Navigation ermöglicht sowie die Evaluierung einer röntgenstrahlenfreien Referenzierung bei navigationsgestützten Eingriffen werden in Verbundprojekten mit den Universitäten Zürich, Bern, und Sacramento betrieben.

Neue Ansätze zur Therapieoptimierung des fortgeschrittenen oralen Plattenepithelkarzinoms durch präoperative Radiochemotherapie werden gegenwärtig im Rahmen einer multizentrischen Phase-III-Studie evaluiert. Ergänzt werden diese klinischen Untersuchungen durch die Grundlagenforschung zur Bedeutung von Hitzeschockproteinen, die eine Protektion von Geweben bewirken können, als prognostische Faktoren in der Tumorthherapie.

Zur Entwicklung von im Tissue-Engineering-Verfahren hergestelltem Knochenersatz bestehen enge Kooperationen mit Forschungsgruppen am Freiburger Materialforschungszentrum und am Institut für Klinisch-Experimentelle Chirurgie der Universität des Saarlandes. In zahlreichen Studien wird untersucht, welche Auswirkung die 3D-Struktur des Trägermaterials und die durch die Degradierung der Trägermaterialien ausgelösten Entzündungsreaktionen auf Angiogenese und Vaskularisierung des Knochenersatzes und die Migration und Proliferation der Osteoblasten und damit letztlich auf die Inkorporation haben.

Die wissenschaftlichen Arbeiten werden unter anderem mit Mitteln der DFG und der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese (AO) gefördert.

Forschungsprojekte

In-vitro und in-vivo Untersuchung zum Knochenersatz auf der Basis von computer-assistiert erstellten, individuellen Tissue-Engineering-Konstrukten im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich

Hintergrund: Die Versorgung von Knochendefekten ist ein klinisch relevantes und vonseiten der Forschung nicht gelöstes Problem in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Knöcherner Schädeldefekte

entstehen meist posttraumatisch, bei der Tumorresektion oder im Rahmen von rekonstruktiven Operationen. Die derzeit zur Verfügung stehenden resorbierbaren entweder synthetisch hergestellten oder xenogenen Augmentationsmaterialien (z.B. Bio-Oss) bzw. Knochenersatzmaterialien (Calciumphosphatzemente, Hydroxylapatit) erfüllen nicht den Anspruch, einen biologisch möglichst gleichartigen Ersatz zu schaffen.¹ Daher dient autogener Knochen als Transplantat der ersten Wahl für die Rekonstruktion des Hirn- und Gesichtsschädels, wenngleich damit ein zusätzlicher Entnahmedefekt in einem zuvor gesunden Bereich verbunden ist. Erst in jüngster Vergangenheit erkannte man, dass die Neubildung von Gewebe durch das vorangehende Besiedeln mit autogenen Zellen (Einsatz des Tissue Engineerings) deutlich beschleunigt werden kann.²

Forschungsprojekt: Zu Beginn wurde der autogene Gewebettransfer mit in Zellkultur vermehrten Gingivakeratinozyten zur Rekonstruktion von Mundschleimhaut erfolgreich durchgeführt.² Inzwischen ist es der eigenen Arbeitsgruppe möglich, neben Keratinozyten auch autogene humane Osteoblasten in ausreichender Menge und Qualität zu kultivieren.³ Neben der Charakterisierung der Osteoblasten durch den Nachweis von Osteocalcin, alkalischer Phosphatase und Kollagen Typ I wurden optimale Bedingungen für die Anzucht von humanen Osteoblasten auf unterschiedlichen Biomaterialien erar-

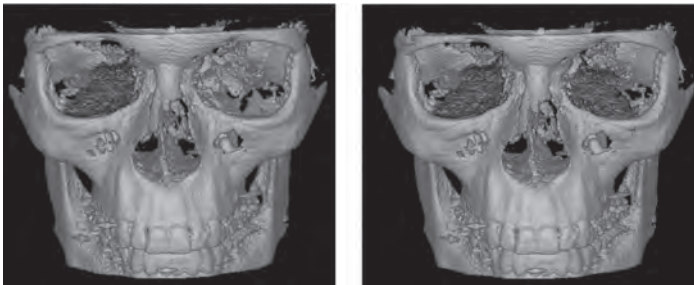


Abb.1: Computer assistierte Simulation des erforderlichen Knochenersatzes in der Periorbitalregion durch Spiegelung der gesunden rechten Seite

beitet. Es konnte gezeigt werden, daß sowohl der Zeitraum zwischen der Osteoblasten-Aussaat und der Zugabe des Zellkulturmediums als auch die Osteoblastenkonzentration die Zellproliferation und die Zellkolonisation beeinflussen.⁴ Außerdem wurde gezeigt, dass eine gleichmäßige Besiedelung der Trägermatrices mit Osteoblasten standardmäßig möglich ist.⁵ Zur Zeit werden Untersuchungen zur Zellverträglichkeit von Biomaterialien und Zellträgern in vitro und in vivo (Tabula externa-Entnahmedefekte beim Schaf) experimentelle Untersuchungen mit unterschiedlichen Biomaterialien (z.B. (Polylactide/Polyglycolide, Hydrogele, Calciumphosphatzemente) durchgeführt, um darauf das Wachstum von sowohl humanen als auch Schafsosteoblasten durch Rasterelektronenmikroskopie zu untersuchen. Bei klinischen Einzelanwendungen zeigte der Einsatz von Knochenzellen im Tissue Engineering-Verfahren ebenfalls vielversprechende Erfolge, allerdings ist die Situation beim Knochen durch die lasttragenden Eigenschaften und das langsame Wachstum der Osteoblasten komplizierter. So sind, da Osteoblasten sich in der Zellkultur nicht spontan zu geeigneten räumlichen Strukturen organisieren, dreidimensionale Träger nötig, um ein räumliches Wachstum der Zellen zu ermöglichen.⁶

Ein für die klinische Umsetzung wichtiger Forschungsschwerpunkt ist die Verbindung computer-

assistierter präoperativer Planung – u.a. für die Erstellung des individuell geformten Knochenersatzes – mit der navigationsgestützten Chirurgie.^{7,8,9} Im Bereich von Schädeldefekten erlaubt die in Zusammenarbeit mit der IVS Solution AG für die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie entwickelte modernste Soft- und Hardware die Spiegelung von definierten Segmenten von der intakten Seite auf die Seite der Deformität. Somit kann das defektbedingte knöcherne Volumendefizit individuell rekonstruiert werden (Abbildung 1).⁷

Die Umsetzung von der Planung des Knochenersatzes hin zu dessen Erstellung in Form mikro- und makroporöser Gitterstrukturen, die primär oder sekundär mit autogenen Osteoblasten besiedelt werden, ist durch die Zusammenarbeit mit dem Freiburger Materialforschungszentrum (FMF) möglich geworden: vom FMF wurde mit dem Institut für makromolekulare Chemie der Universität Freiburg ein neuartiger Biplotter entwickelt, der auf einer dreidimensionalen Dosiertechnik basiert.¹⁰

Somit kann der Tatsache Rechnung getragen werden, dass Knochenersatz im Unterschied zum Hautersatz dreidimensional komplexer aufgebaut sein muß. Vor allem bei größeren Transplantaten sind allerdings die zentral lokalisierten Osteoblasten aufgrund der Nutrition per diffusionem, nekrose- bzw. apoptose-gefährdet. Wesentliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Knochenheilung scheint daher die rasche Vaskularisation des porösen Trägermaterials durch Angiogenese zu sein. Daher erfolgt

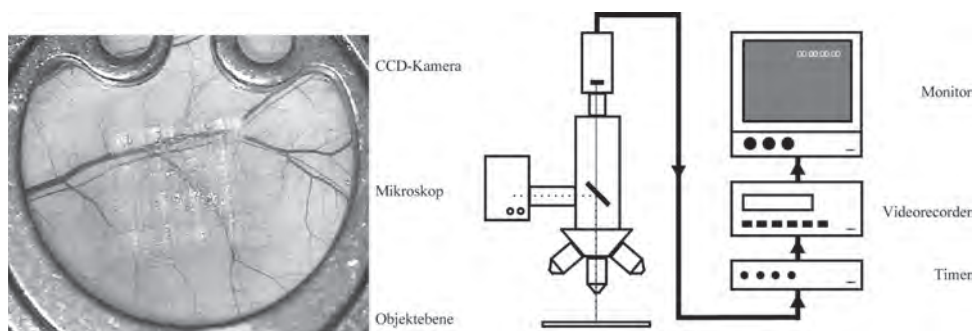


Abb. 2: Rückenhautkammermodell (links) zur Untersuchung von Angiogenese mittels der Technik der intravitralen Fluoreszenzmikroskopie (rechts)

derzeit die Analyse der Vaskularisation von Tissue-Engineering-Konstrukten mittels der Technik der intravitralen Fluoreszenzmikroskopie in chronischen Kammermodellen (Abbildung 2).¹¹

Zusammenfassung und Ausblick: Das Tissue-Engineering-Verfahren, die Adhäsion von in Zellkultur angezüchteten autogenen Knochenzellen an 3D-Trägermaterialien, stellt eine neue und erfolgversprechende Technik dar, Knochendefekte im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich zu rekonstruieren, die bisher noch nicht mit biologisch adäquaten Knochenersatzmaterialien zufriedenstellend versorgt werden können. Das Ziel dieses übergreifenden Forschungsvorhabens ist es, individuell an die Erfordernisse des Patienten angepasste Träger herzustellen, die mit autogenen Zellen besiedelbar sind. Daher erfolgen derzeit weitere Untersuchungen zur Auswirkung der 3D-Struktur des Trägermaterials und zu den durch die Degradierung der Trägermaterialien ausgelösten Entzündungsreaktionen auf

die Angiogenese und Vaskularisierung des Knochenersatzes und die Migration und Proliferation der Osteoblasten.

Literatur

Yuasa T, Miyamoto Y, Ishikawa K, et al. J Biomed Mat Res 54:344-350, 2001; Lauer G., Schimming R., Gellrich N.-C., Schmelzeisen R. Plast Reconstr Surg 108(6): 1564-1572, 2001; Wiedmann-Al Ahmad M., Gutwald R., Hübner U., Gellrich N.-C., Schmelzeisen R. J Mater Sci Mater Res Med (in print); Wiedmann-Al-Ahmad M, Gutwald R, Schmelzeisen R, Hübner U, Gellrich N.-C. J Biomed Mater Res (submitted); Schmelzeisen R, Schimming R, Sittlinger M. J Craniomaxillofac Surg 31(1):34-39 2003 Redlich A, Perka C, Schultz O, et al.: Bone engineering on the basis of periosteal cells cultured in poly-mer fleeces J Mat Sci 10:767-772, 1999; Gellrich N.-C., Schramm A., Hammer B., Rojas S., Cufi D., Lagrèze W., Schmelzeisen R. Plast Re-constr Surg 110(6): 1417-1429, 2002; Schramm A., Gellrich N.-C., Schimming R., Schmelzeisen R. Mund Kiefer GesichtsChir 4: 292-295, 2000; Schramm A., Gellrich N.-C., Gutwald R., Schipper J., Bloss H.-G., Hustedt H., Schmelzeisen R., Otten J.-E. Comput Aid Surg 5 (5): 343-352, 2000; Landers R, Pfister A, Hübner U, Schmelzeisen R, Mühlhaupt R. J Mater Sci 37: 3107-3116, 2002; Rucker M, Roesken F, Schäfer T, Spitzer WJ, Vollmar B, Menger MD. Br J Plast Surg 52: 644-652, 1999

■ Projektleiter: Prof. Dr. Dr. Gellrich, Prof. Dr. Dr. Schramm, Prof. Dr. Dr. Rucker; Förderung: DFG: GE 820/6-1, RU 1224/1-1,1-2

Weitere Forschungsprojekte

Knochenregeneration durch Abdeckung der Entnahmestelle eines Knochentransplantates an der Crista zygomatico-alveolaris mit einer resorbierbaren Kollagenfolie

■ Projektleiter: Dr. Bormann, Prof. Dr. Dr. Rucker, Prof. Dr. Dr. Gellrich; Förderung: Geistlich Pharma AG, Wollhusen, Schweiz

Study of NobelGuide™ concept in partially and fully edentulous jaws

■ Projektleiter: Dr. Bormann, Prof. Dr. Stiesch-Scholz, Prof. Dr. Dr. Gellrich; Förderung: Nobel Pharma AG, Mölndal, Schweden

Untersuchung der Knochenbildung mit Hilfe von HA/TCP-Ringen an SLActive® Implantaten im Sinus maxillaris beim Schaf sowie die geführte Knochenregeneration durch bone ceramic® und einer resorbierbaren Membran aus einem Polyethyleneglycolhydrogel

■ Projektleiter: Dr. Bormann, Prof. Dr. Dr. Rucker, Prof. Dr. Dr. Gellrich; Förderung: Institut Straumann AG, Basel, Schweiz

In vivo fluorescence microscopy of different resorbable membranes

■ Projektleiter: Dr. Bormann, Prof. Dr. Dr. Rucker, Dr. Terhorst, Hr. Schumann, Prof. Dr. Dr. Gellrich; Förderung: Geistlich Pharma AG, Wollhusen, Schweiz

Analgetische und antiödematöse Behandlung mit Bromelain zur perioperativen Schmerz- und Schwellungsprophylaxe bei Weisheitszahnosteotomien

■ Projektleiter: Dr. Bormann, Prof. Dr. Dr. Rucker, Prof. Dr. Dr. Gellrich; Förderung: Ursapharm GmbH, Saarbrücken

Tierexperimentelle Untersuchungen am Schafmodell zur primären Rekonstruktion von Unterkieferkontinuitätsdefekten sowie zur Präfabrikation vaskularisierter Knochentransplantate im M. latissimus dorsi durch Verwendung von drei-dimensionalen, makroporösen, biodegradierbaren Trägermatrices auf -Trikalziumphosphatbasis (Chronos®) in Kombination mit Blutspirat und autologer Spongiosa

■ Projektleiter: Dr. Dr. Kokemüller, Dr. Spalthoff, Fr. Noff, Prof. Dr. Dr. Rucker, Prof. Dr. Dr. Gellrich

Charakterisierung der Interaktion von Angiogenese und zellulär-humoralen Mechanismen nach Implantation von selbstquellenden Expandern

■ Projektleiter: Dr. Stühmer, Dr. Bormann, Prof. Dr. Dr. Rucker, Prof. Dr. Dr. Gellrich

Charakterisierung der Interaktion von Angiogenese und zellulär-humoralen Mechanismen nach Augmentation unter expandiertem Weichgewebe

■ Projektleiter: Dr. Stühmer, Prof. Dr. Dr. Rucker, Prof. Dr. Dr. Gellrich

Untersuchung des Destruktionsverhaltens verschiedener Projektilen am Tiermodell mit einer Faustfeuerwaffe

■ Projektleiter: Dr. Stühmer, Prof. Dr. Dr. Rucker, Prof. Dr. Dr. Gellrich

Vitalitätsanalyse von Knochentransplantaten bei verschiedenen Entnahmeverfahren mit Piezo-Surgery, bone scraper und Rosenbohrer

■ Projektleiter: Dr. Stühmer, Dr. Kampmann, Dr. Bormann, Prof. Dr. Dr. Rucker, Prof. Dr. Dr. Gellrich

Irradiation load free computer assisted oral implantation. Verwendung des MRT bei navigations-gestützten Eingriffen in der dentalen Implantologie im Hinblick auf die intraoperative Genauigkeit im Vergleich zur Computertomographie

■ Projektleiter: Prof. Dr. Dr. Schramm, Prof. Dr. Dr. Gellrich, Prof. Dr. Dr. Schmelzeisen; Förderung: ITI Stiftung (Research Grant 206/2001 SGA)

Cranio-Maxillofacial Surgery – Planning and intraoperative Navigation. Verbundprojekt (Universitäts Zürich/Bern/Freiburg/Hannover) zur Erstellung einer Soft- und Hardware zur Computerassistierten Dysgnathiechirurgie

■ Projektleiter: Prof. Dr. Dr. Schramm, Prof. Dr. Pappas, Prof. Dr. Teschner, Prof. Dr. Dr. Schmelzeisen; Förderung: AO-ASIF Research Grant 03-S97

Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen (Teilprojekt D3: Implantat Prototyping)

■ Projektleiter: Prof. Dr. Dr. A. Schramm, Prof. Dr. Dr. Gellrich; Förderung: Sonderforschungsbereich 599

Prospective evaluation of the marginal bone loss in implants inserted in the mandible or in the maxilla following bony augmentation.

■ Projektleiter: Dr. Bormann, Prof. Dr. Dr. Gellrich; Förderung: Astra Tech AB, Mölndal, Schweden

Randomisierte, klinische Phase-III-Studie zur präoperativen Radiochemotherapie fortgeschrittener, operabler Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome (Stadium III/IV)

■ Projektleiter: Prof. Dr. Dr. Eckardt; Förderung: Bristol Arzneimittel, München

Therapieoptimierungsstudie des erosiven, ulzerösen oralen Lichen mit lokaler Applikation von Tacrolimus (Protopic®)

■ Projektleiter: Prof. Dr. Dr. Eckardt; Förderung: Fujisawa Deutschland GmbH, München

Brachytherapie bei multimodal vorbehandelten Patienten mit Rezidivtumoren der Kopf- und Halsregion

■ Projektleiter: Dr. Barth, Prof. Dr. Dr. Eckardt

Hitze-Schock-Proteine als prognostischer Faktor im Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

■ Projektleiter: Dr. Dr. Tavassol, R. Johnson, PD Dr. von Wasielewski, Dr. Wegener, Prof. Dr. Dr. Eckardt

Einfluss einer Radiatio auf die Expression von Hitze-Schock-Proteinen in Kopf-Hals-Gefäßen

■ Projektleiter: Dr. Dr. Tavassol, Gross, Dr. Brandes, Prof. Dr. Dr. Eckardt

Die Bedeutung der Sentinel-Lymphknoten-Szintigraphie für die Halslymphknotenausträumung bei der Therapie des Mundhöhlenkarzinoms

■ Projektleiter: Dr. Barth, Prof. Dr. Dr. Schramm, Prof. Dr. Gratz, Prof. Dr. Dr. Gellrich

Veränderung der Lebensqualität durch die Insertion von Implantaten bei Tumorpatienten.

■ Projektleiter: Dr. Barth, Dr. Bormann, Prof. Dr. Dr. Schramm, Prof. Dr. Dr. Gellrich

Aufbau einer CT-Datenbank als Grundlage für die Rekonstruktion komplexer Mittelgesichtsdefekte

■ Projektleiter: Dr. Barth, Dr. Essig, Prof. Dr. Dr. Schramm, Prof. Dr. Dr. Gellrich

Evaluation der endoskopisch-assistierten Versorgung von Unterkiefer-Collum-frakturen

■ Projektleiter: Dr. Barth, Prof. Dr. Dr. Schramm, Prof. Dr. Dr. Gellrich

Dreidimensionale Oberflächenerfassung bei Patienten mit LKG-Spalten und Patienten mit skelettalen Dysgnathien

■ Projektleiter: Dr. Barth, Prof. Dr. Dr. Schramm, Dr. Bormann, Prof. Dr. Dr. Rücker, Prof. Dr. Dr. Gellrich

Interaktive Bildanalyse für die Morphometrie des Gesichtsschädels

■ Projektleiter: Prof. Dr. Dr. Gellrich, Prof. Dr. Wolter, Prof. Dr. Dr. Schramm, Dr. Barth

Tumorinduzierte Apoptose

■ Projektleiter: Dr. Dr. Sinikovic, Dr. Wilkens

Klinische Anwendung und Verlaufskontrolle der Sklerosierungstherapie mit OK-432 bei Lymphangiomen im Vergleich zur chirurgischen Therapie

■ Projektleiter: Dr. Barth, Prof. Dr. Dr. Eckardt

HSP-70-Serumspiegel beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle und des Oropharynx

■ Projektleiter: Dr. Dr. Sinikovic, Prof. Dr. Dr. Eckardt

Die räumliche Quantifizierung der Orbita anhand von CT- und DVT-Datensätzen im Vergleich

■ Projektleiter: Dr. Essig, Dr. Barth, Prof. Dr. Dr. Schramm, Prof. Dr. Dr. Gellrich

Protektion der Mikrozirkulation von Mehrgewebelappen zur Verhinderung von Lappenverlusten und Ermittlung der zugrundeliegenden Mechanismen

■ Projektleiter: Prof. Dr. Dr. Rücker, Prof. Dr. Dr. Menger

Ermittlung der Bedeutung einer kompromittierenden mikrovaskulären Perfusion bei der Entwicklung von Mittelgesichtshypoplasien nach chirurgischen Eingriffen im Wachstumsalter

■ Projektleiter: Prof. Dr. Dr. Rücker, Dr. Dr. Binger

Evaluierung neuer Möglichkeiten zur intraoperativen quantitativen Vitalitätsbestimmung von Hart- und Weichgeweben

■ Projektleiter: Prof. Dr. Dr. Rücker, PD Dr. Wanner

Originalpublikationen

Becker S, Schön R, Gutwald R, Otten JE, Maier W, Hentschel R, Jüttner E, **Gellrich NC**. A congenital teratoma with a cleft palate: report of a case. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2007;45:326-327.

Binger T, Seifert H, Blaß G, **Bormann KH, Rücker M**. Dose inhomogeneities at surfaces of different dental implants during irradiation with high-energy photons. *Dentomaxillofac Rad* in press.

Bormann KH, Kokemüller H, Rücker M, Gellrich NC: Neue Methoden und Techniken der biologisch adäquaten Kieferkammaugmentation. *Implantologie* 2007;15:253-261.

Ding Y, Xu TM, Lohrmann B, **Gellrich NC, Schwestka-Polly R**. Stability following combined orthodontic-surgical treatment for skeletal anterior open bite - a cephalometric 15-year follow-up study. *J Orofac Orthop*. 2007;68:245-56.

Eckardt A, Meyer A., Laas U., Hausamen JE. Free flap reconstruction of head and neck defects - A clinical review of twenty years. *Brit J Oral Maxillofac Surg* 2007;45:11-15.

Eckardt A, Teltzrow T, Schulze A., Hoppe M., Kuettner C. Nasalance in patients with maxillary defects – Reconstruction versus Obturati-

on. *J Craniomaxillofac Surg* 2007;doi:10.1016/j.jcms.2007.07.001.

Gellrich NC, Held U, Schoen R, Pailing T, Schramm A, Bormann KH. Alveolar zygomatic buttress: A new donor site for limited preimplant augmentation procedures. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:275-280.

Gellrich NC, Held U, Schoen R, Pailing T, Schramm A, Bormann KH. Alveolar zygomatic buttress: A new donor site for limited preimplant augmentation procedures. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:275-80.

Harder Y, Amon M, Georgi M, Scheuer C, Schramm R, **Rücker M**, Pittet B, Erni D, Menger MD. Aging is associated with an increased susceptibility to ischaemic necrosis due to microvascular perfusion failure but not a reduction in ischaemic tolerance. *Clin Sci (Lond)* 2007;112:429-440.

Itthichaisri C, Wiedmann-Al-Ahmad M, Huebner U, Al-Ahmad A, Schoen R, Schmelzeisen R, **Gellrich NC**. Comparative in vitro study of the proliferation and growth of human osteoblast-like cells on various biomaterials. *J Biomed Mater Res A*. 2007;82:777-87.

Karst M, Winterhalter M, Münte S, Franki B, Hondronikos H, **Eckardt A**, Hoy L, Buhck H, Bernateck M, Fink M. Auricular acupuncture and intranasal midazolam for anxiety in the dental office: A prospective randomized controlled trial. *Anesthesia & Analgesia* 2007;104:295-300.

Kokemueller H, Tavassol F, Rücker M, Gellrich NC. Complex Midfacial Reconstruction – A Combined Technique of Computer-Assisted Surgery and Microvascular Tissue Transfer. *J Oral Maxillofac Surg* in press.

Kokemueller H, Zizelmann C, Tavassol F, Palling T, Gellrich NC. A comprehensive approach to objective quantification of orbital dimensions. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66:401-7.

Laschke MW, **Rücker M**, Jensen G, Carvalho C, Mülhaupt R, **Gellrich NC**, Menger MD. Incorporation of growth factor containing matrigel promotes vascularization of porous PLGA scaffolds. *J Biomed Mater Res A*. 2007 Aug 9; [Epub ahead of print] PMID: 17688245 [PubMed - as supplied by publisher].

Lohnstein PU, Schipper J, Berlis A, **Gellrich NC**, Maier W. Posttraumatic amaurosis after complex frontobasal fracture. Differential diagnosis and therapy. *HNO*. 2007;55:885-90.

Metzger MC, Hohlweg-Majert B, Schön R, Teschner M, **Gellrich NC**, Schmelzeisen R, Gutwald R. Verification of clinical precision after computer-aided reconstruction in craniomaxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104:e1-10. Epub 2007 Jul 26. PMID: 17656126.

Metzger MC, Schön R, Tetzlaff R, Weyer N, Rafii A, **Gellrich NC**, Schmelzeisen R. Topographical CT-data analysis of the human orbital floor. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007;36:45-53.

Reuter CWM, Morgan MA, **Eckardt A**. Targeting EGF-Receptor-signaling in squamous cell carcinomas of the head and neck (SCCHN). *Brit. J. Cancer* 2007;96:406-416.

Rücker M, Laschke MW, Junker D, Carvalho C, **Tavassol F**, Mülhaupt R, **Gellrich NC**, Menger MD. Vascularization and biocompatibility of scaffolds consisting of different calcium phosphate compounds. *J Biomed Mater Res A*. 2007 Dec 7; [Epub ahead of print] PMID: 18067166 [PubMed - as supplied by publisher].

Schipper J, Berlis A, Klenzner T, **Schramm A, Gellrich NC**, Rosahl S, Maier W. Navigated "targeted surgery" for skull base malignomas: additional space for surgical manipulation by neoadjuvant tumor downsizing. *HNO*. 2007;55:465-71.

Springer IN, Wiltfang J, Dunsche A, Lier GC, Bartsch M, Warneke PH, **Barth EL**, Terheyden H, Russo PA, Czech N, Acil Y. A new method of monitoring osteomyelitis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007;36:527-532.

Starke O, Völker B, Kapp A, Koal T, Kaefer V, **Eckardt A**. Tacrolimus bei therapierefraktärem, erosiven oralen Lichen planus: Ergebnisse eines innovativen Therapiekonzepts. *Quintessenz* 2007;58:121-129.

Stein S, Dunsche A, **Gellrich NC**, Härle F, Jonas I. One- or two-stage palate closure in patients with unilateral cleft lip and palate: comparing cephalometric and occlusal outcomes. *Cleft Palate Craniofac J*. 2007;44:13-22.

Stühmer C, Eckardt A. Schussverletzung durch Luftgewehrprojektil – Ein Fallbericht. *Wehrmed.Mschr* 2007;51:259-260.

Swennen GR, **Barth EL**, Eulzer C, Schutyser F. The use of a new 3D splint and double CT scan procedure to obtain an accurate anatomic virtual augmented model of the skull. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36:146-152.

Tavassol F, Starke O, Völker B., **Kokemüller H. Eckardt A**. Heat shock protein expression and topical treatment with tacrolimus in oral lichen planus: An immunohistochemical study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;doi:10.1016/j.ijom.2007.06.016.

Wagner M, Kiapur N, Wiedmann-Al-Ahmad M, Hübner U, Al-Ahmad A, Schön R, Schmelzeisen R, Mühlaupt R, **Gellrich NC**. Comparative in vitro study of the cell proliferation of ovine and human osteoblast-like cells on conventionally and rapid prototyping produced scaffolds tailored for application as potential bone replacement material. *J Biomed Mater Res A.* 2007;83:1154-64.

Wiedmann-Al-Ahmad M, Gutwald R, **Gellrich NC**, Hübner U, Schmelzeisen R. Growth of human osteoblast-like cells on beta-tricalciumphosphate (TCP) membranes with different structures. *J Mater Sci Mater Med.* 2007;18:551-63.

Zizelmann C, **Gellrich NC**, Metzger MC, Schoen R, Schmelzeisen R, **Schramm A**. Computer-assisted reconstruction of orbital floor based on cone beam tomography. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2007;45:79-80.

Zizelmann C, Schoen R, Metzger MC, Schmelzeisen R, **Schramm A**, Dott B, **Bormann KH, Gellrich NC**. Bone formation after sinus augmentation with engineered bone. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18:69-73.

Übersichtsarbeiten

Harder Y, Amon M, Laschke MW, Schramm R, **Rücker M**, Wettstein R, Bastiaanse J, Frick

A, Machens HG, Küntscher M, Germann G, Vollmar B, Erni D, Menger MD. An old dream revitalised: preconditioning strategies to protect surgical flaps from critical ischaemia and ischaemia-reperfusion injury. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007 Dec 29; [Epub ahead of print] PMID: 18166506.

Buchbeiträge, Monographien

Schramm A, Brachvogel P, Gellrich NC. Maxillo-Faziale-Verletzungen beim Polytrauma. In: Oestern H-J (Hrsg.): *Das Polytrauma*. Elsevier Urban & Fischer, München Jena, 109-122, 2007.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 41 Abstracts publiziert.

Außerplanmäßige Professur

Rücker, Martin (Prof. Dr. Dr.).

Promotionen

Hemmerling, Cathrin (Dr. med. dent.): Vergleichende Untersuchungen des Wachstums humaner Osteoblasten und humaner mesenchymaler Stammzellen (MSC's) auf b-Trikalziumphosphat nach Kultivierung im Brutschrank und in der Perfusionskammer, Freiburg.

Ritter, Kathrin (Dr. med. dent.): Kultivierung von Schafsosteoblasten auf 3D-geplotteten Trägermatrices, Freiburg.

Wissenschaftspreise

Bormann KH, Rücker M, Kokemüller H, Tavassol F, Gellrich NC.: Re-contouring the alveolar crest by a combination of an outer convex cortical bone transplant and filling with particulated autogeneuous bone; Implant Dentistry Award

2007, 1. Platz, DGZI (Deutsche Gesellschaft für Zahnärztliche Implantologie).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gellrich (Prof. Dr. Dr.): Gutachtertätigkeit für zahlreiche nationale und internationale Fachzeitschriften, Mitglied Wehrmedizinischer Beirat der Bundeswehr, Faculty member AO, Chairman of the AO CMF International Membership Group, Mitglied CrossBIT.

Rücker (Prof. Dr. Dr.): Gutachtertätigkeit für Fachzeitschriften, Mitglied CrossBIT.

Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde

■ Direktor: Prof. Dr. Meike Stiesch-Scholz

Tel.: 0511 / 532-4774 • E-Mail: zahnaerztliche-prothetik@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zpr-root.html

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte der Abteilung Zahnärztliche Prothetik liegen im Bereich der Zahnärztlichen Technologie und Werkstoffkunde, der Grundlagenforschung (Zell- und Molekularbiologische Forschung) sowie der Kraniomandibulären Dysfunktionen.

Im Rahmen werkstoffkundlicher Projekte werden Innovationen in der Herstellung, der Funktionalisierung und der Prüfung dentaler Werkstoffe erarbeitet sowie die Wirkung dieser Materialien auf das biologische System untersucht. Werkstoffkundliche Lösungsansätze werden hierbei in experimentellen Untersuchungen grundlegend charakterisiert und mit Simulationsverfahren nach der Methode der finiten Elemente abgebildet. Nach der experimentellen Erprobung der Materialien und Technologien werden prospektive kontrollierte klinische Studien zur Langzeitbewährung durchgeführt. Ein besonderes Gewicht wird auf die Herstellung komplexer metallfreier Restaurationen aus innovativen Vollkeramiksystemen wie z.B. Yttriumoxid-teilstabilisiertem tetragonalem polykristallinem Zirkoniumdioxid oder aus glasfaserverstärkten Kompositmaterialien gelegt. Im abteilungseigenen Werkstoffprüflabor werden Untersuchungen zur Bruchfestigkeit unter Berücksichtigung eines Thermo- und Mechanocycling, zur Detail- und Dimensionsgenauigkeit dentaler Werkstoffe sowie fraktographische Analysen und profilometrische Oberflächenanalysen durchgeführt.

Im Bereich der Grundlagenforschung werden Forschungsprojekte im Themenfeld orale Biofilmbildung bearbeitet. So wird unter anderem die Biofilmbildung auf dentalen Implantaten im Zusammenhang mit der operativen und konservativen Tumortherapie analysiert, da der Implantatverlust aufgrund einer biofilminduzierten Periimplantitis gerade bei diesen Patienten von großer klinischer Relevanz ist. Ein weiteres wesentliches Forschungsziel stellt die Entwicklung innovativer funktioneller Oberflächenschichten dentaler Implantatabutments dar, die einerseits die Bildung eines Biofilms mit parodontalpathogenen Keimen verhindern, andererseits jedoch die Anlagerung der Gingiva fördern. Im Rahmen interdisziplinärer Forschungsprojekte werden in In-vitro- und In-situ-Experimenten ultrastrukturelle Analysen des mikrobiellen Biofilms nach Oberflächenmodifikation der Implantate durchgeführt. Mit Hilfe eines Mikrokosmen-Modells ist es möglich, komplexe Biofilm-Gemeinschaften in vitro auf verschiedenen Oberflächen anwachsen zu lassen und die Biodiversität, das metabolische Potential und die Struktur und Dynamik der Biofilme zu analysieren. Außerdem wurde in der Abteilung Zahnärztliche Prothetik ein In-vivo-Modell etabliert, mit dem Biofilme atraumatisch analysiert und quantifiziert werden können.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt befasst sich mit den Dysfunktionen des kraniomandibulären Systems. Im Mittelpunkt des Forschungsinteresses stehen klinische und instrumentelle Analysen des

Einfluss von okklusalen und funktionellen Faktoren auf die Unterkieferdynamik sowie Analysen der Unterkieferdynamik bei Patienten mit kranio-mandibulären Dysfunktionen. Die Forschungsaktivitäten beinhalten Kooperationen mit verschiedenen Abteilungen der Medizinischen Hochschule, in- und ausländischen Universitäten sowie der Industrie. Im Bereich der Normierung zahnärztlicher Werkstoffe besteht eine enge Zusammenarbeit mit Gremien des DIN und der ISO.

Forschungsprojekte

Reduktion der Korrosions- und Frakturanfälligkeit keramischer Implantat-Abutments

Während Dentalimplantate überwiegend aus Titan gefertigt werden, bieten keramische Materialien aus ästhetischen Gründen deutliche Vorteile für die Implantat-Abutments im Bereich der Durchtrittsstelle durch die Gingiva (Abb. 1). Sie müssen hier aufgrund ihres Kontaktes sowohl zur Gingiva als auch zur Mundhöhle einem vielschichtigen Anforderungsprofil genügen. So müssen nicht nur Biokompatibilität und -inertheit gegeben sein, sondern es muss auch die reizlose Anlagerung der Gingiva ermöglicht werden und Langzeitbeständigkeit gegen die korrosiven Bedingungen des Mundmilieus gewährleistet sein. Zudem muss die Festigkeit ausreichend sein, um auf Dauer den kaufunktionellen Belastungen standzuhalten. Als Material hat sich hier polykristalline Zirkoniumoxidkeramik durchgesetzt, die durch

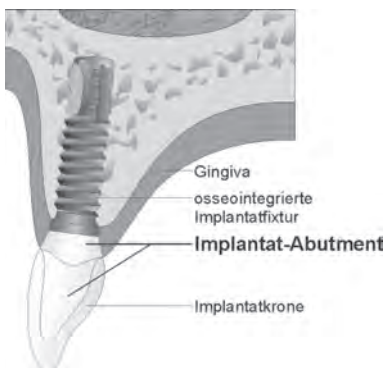


Abb. 1: Dentalimplantat mit Fixtur, keramischem Abutment und Krone

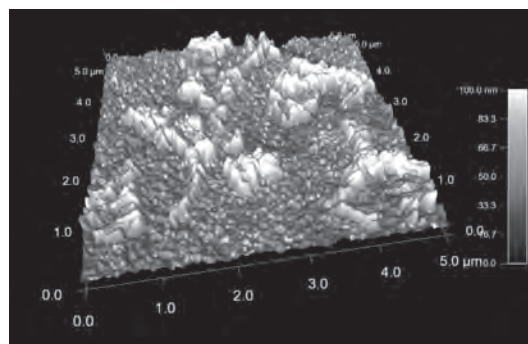


Abb. 2: Oberfläche einer Y-TZP-Keramik mit herausragenden monoklinen Kristallbereichen

Dotierung mit Yttriumoxid in der tetragonalen Kristallphase stabilisiert ist (Y-TZP) und aufgrund so genannter Phasentransformationsverstärkung gute mechanische Eigenschaften aufweist. Allerdings erleidet Y-TZP unter den feuchtwarmen Bedingungen der Mundhöhle infolge unerwünschter Phasenumwandlung von tetragonal nach monoklin (siehe Abb. 2) einen schleichenden Festigkeitsverlust, der auf längere Sicht problematisch werden kann. Standardmäßige Zugabe von bis zu 0,25 % Al₂O₃ soll zwar die Anfälligkeit für hydrothermale Degradation vermindern, aber weitere erfolgversprechende Strategien wie Dotierung mit anderen Oxiden oder Erzeugen von schützenden Beschichtungen, etwa durch Abscheidung aus der Dampfphase (PVD), sind für die Anwendung in der Zahnmedizin noch

nicht systematisch verfolgt worden. Das hier vorgestellte Projekt hat deswegen zum Ziel, die Korrosionsbeständigkeit von Y-TZP-Keramik für dentale Implantat-Abutments weiter zu verbessern und damit eine längere Implantatlebensdauer zu ermöglichen.

Ausgangspunkt für die Materialentwicklung ist industrielle heiß isostatisch gepresste Y-TZP-Keramik mit 3 Mol% Y_2O_3 und 0,25 Mol% Al_2O_3 (BCE Special Ceramics GmbH, Mannheim). Dieser Werkstoff soll unter Variation der Zusammensetzung und unter systematischer Zugabe weiterer Additive (z.B. CeO_2 , TiO_2) im Hinblick auf das vorgenannte Ziel optimiert werden. Dabei darf es nicht zu nennenswerten Einbußen an Festigkeit und Zähigkeit kommen. Die Festigkeit wird anhand des biaxialen Biegetests nach DIN EN ISO 6872 an Scheiben mit Durchmesser 14 mm und Dicke 1,2 mm ermittelt, die zuvor mit

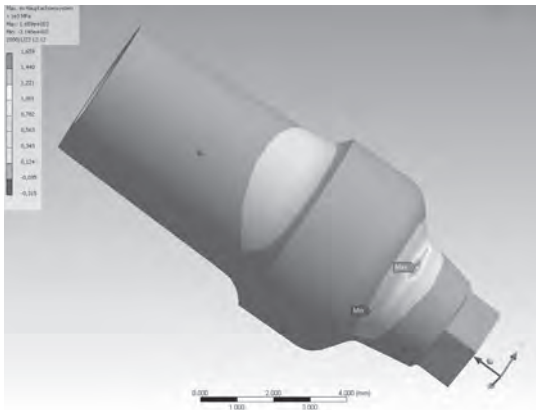


Abb. 3: Maximale Hauptspannungen am Abutment eines Dentalimplantats bei transversaler Belastung in die Zeichenebene hinein. Spannungskonzentration am Hals des Abutments.

Diamantschleifmittel bis zur Körnung 15 μm bearbeitet werden und einen Rauheitswert R_m von ca. 100 nm aufweisen. Hydrothermale Einflüsse auf die Festigkeit werden durch Auslagerung in Wasser bei 80 °C für 64 Tage und bei 36 °C für 200 Tage untersucht, während die Beständigkeit gegenüber wechselnder Belastung durch 106 Zyklen biaxialer Biegebeanspruchung mit einer Schwellspannung von ca. 340 MPa getestet wird. Durch Vickershärteeindrücke mit einer Kraft von 98,1 N (HV10) werden ferner kontrolliert Risse erzeugt, die zum einen zur näherungsweise Bestimmung der Bruchzähigkeit dienen (Indentertechnik) und zum anderen zur Bestimmung der Rissausbreitungsgeschwindigkeit unter biaxialer Schwellbiegebeanspruchung von 56 MPa herangezogen werden. Zur Charakterisierung des Materials werden Gefügeuntersuchungen im Rasterelektronenmikroskop vorgenommen und Phasenzusammensetzungen mittels Röntgendiffraktometrie bestimmt.

Erste Versuche erbrachten an drei Chargen des Ausgangsmaterials mittlere Festigkeiten zwischen 1.500 MPa und 1.900 MPa. Nach 64tägiger Wasserlagerung bei 80 °C ergab sich ein Festigkeitsabfall von ca. 20 %, während 106 Zyklen der biaxialen Biegebeanspruchung mit maximal 340 MPa keinen Einfluss auf die Festigkeit ausübten. Die HV10-Eindrücke erzeugten Risse mit einer durchschnittlichen Länge von ca. 115 μm (vom Eindruckzentrum gemessen), die im Verlauf der Wechselbelastung nur um ca. 15 μm wuchsen, die nominelle Festigkeit der Prüfkörper aber um etwa 75 % reduzierten. Das Gefüge wies eine Korngröße von 300 nm bis 500 nm auf, neben der tetragonalen war auch monokline Phase nachweisbar.

Ausblick: Zur Verbesserung der Langzeitbeständigkeit von Zirkoniumoxid als Werkstoff für dentale Implantat-Abutments soll der Einfluss von Additiven wie Al₂O₃, CeO₂ oder TiO₂ auf die Basiskeramik Y-TZP untersucht werden. Untersuchungen im Transmissionselektronenmikroskop sollen weitere Aufschlüsse über die jeweilige Mikrostruktur der Keramikvarianten bringen. PVD-Beschichtungsexperimente mit Al/Al₂O₃ und Si/SiO₂ werden das Versuchsprogramm zur Verbesserung der Korrosionsresistenz ergänzen, und FEM-Simulationen sollen die keramikgerechte Konstruktion von dentalen Implantat-Abutments unterstützen (Abb. 3).

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, L. Borchers, M. Dittmer, P. Kohorst; Kooperationspartner: Institut für Werkstoffkunde (IW), Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG, BCE Special Ceramics Mannheim.

Weitere Forschungsprojekte

Zahnärztliche Technologie und Werkstoffkunde

Zahnhartsubstanzbearbeitung mit Hilfe des Wasserabrasivstrahls

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, P. Kohorst; Kooperationspartner: Institut für Werkstoffkunde der Leibniz Universität Hannover

Untersuchung mechanischer Spannungen infolge thermischer Belastungen an viergliedrigen Seitenzahnbrücken aus Zirkoniumdioxid mit Hilfe der Methode der Finiten Elemente

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, L. Borchers, M. Dittmer

In-vitro-Untersuchung zur Bruchfestigkeit von Seitenzahnbrücken aus hochfester Strukturkeramik in Abhängigkeit von Material, Vorschädigung und Gestalt

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, L. Borchers, P. Kohorst; Förderung: Fa. 3M ESPE Dental, Seefeld, GIRRACH, Pforzheim, Ivoclar-Vivadent, Ellwangen, KaVo, Leutkirch, Vita, Bad Säckingen, Degudent, Hanau

In-vitro-Untersuchung zur Bruchfestigkeit von Seitenzahnbrücken aus Zirkoniumdioxidkeramik in Abhängigkeit von der Art der Zementierung

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, L. Borchers, P. Kohorst; Förderung: Fa. KaVo, Leutkirch

In-vitro-Untersuchung zum Randschlussverhalten von Seitenzahnbrücken aus hochfester Strukturkeramik

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, L. Borchers, P. Kohorst; Förderung: Fa. 3M ESPE Dental, Seefeld, GIRRACH, Pforzheim, Ivoclar-Vivadent, Ellwangen, KaVo, Leutkirch, Vita, Bad Säckingen, Degudent, Hanau

Biegefestigkeit von ZrO₂-Keramik unter dem Einfluss von mechanischer und thermischer Wechselbelastung

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, L. Borchers, P. Kohorst; Förderung: Fa. 3M ESPE Dental, Seefeld, Vita, Bad Säckingen

Randomisierte klinische Vergleichsstudie zur Bewährung von glasfaserverstärkten Langzeitprovisorien aus Kunststoff

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, L. Borchers, M. Senge; Förderung: Fa. 3M ESPE Dental, Seefeld

Frakturstabilität von Zirkoniumdioxidkronengerüsten bei unterschiedlicher Art der Keramikverblendung im Front- und Seitenzahnbereich

■ Projektleiter: M. Eisenburger, M. Stiesch-Scholz; Förderung: Fa. Ivoclar Vivadent AG, Schaan, Liechtenstein

Retention von Wurzelstiften aus Titan, Zirkoniumdioxid, Glas- und Carbonfasern bei unterschiedlicher Zementierung

■ Projektleiter: M. Eisenburger; Förderung: Fa. VDW-Dental, München und Fa. Hahnenkratt, Königsbach-Stein

Erosion von Befestigungszementen und Zahnhartsubstanz im Kronenrandbereich

■ Projektleiter: M. Eisenburger, S. Victoria; Förderung: Fa. Haffner, Pforzheim

Verdrehung von gusstechnisch hergestellten Einzelkronen beim Zementieren in Abhängigkeit vom Verlauf der Präparationsgrenze und vom Vorhandensein eines Verdrehungsschutzes

■ Projektleiter: M. Eisenburger; Förderung: Fa. Heraeus-Kulzer, Hanau

Verdrehung von gefrästen Vollkeramikkkronen aus Zirkoniumdioxid beim Zementieren auf natürlichen Zähnen oder individuellen Implantatabutments in Abhängigkeit vom Verlauf der Präparationsgrenze und vom Vorhandensein eines Verdrehungsschutzes

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, M. Eisenburger; Förderung: Fa. Nobel Biocare, Göteborg, Schweden

Untersuchung zur Thixotropie additionsvernetzender Abformmaterialien

■ Projektleiter: M. Eisenburger, L. Borchers; Förderung: Fa. Heraeus Kulzer, Hanau

Veränderung der Kavitätengröße als Folge des Entfernens von Kunststoff- oder Amalgamfüllungen

■ Projektleiter: M. Eisenburger

In-vitro-Untersuchung zur Verbundfestigkeit von Eclipse-Prothesenmaterialien untereinander und mit konventionellen Prothesenmaterialien auf PMMA-Basis

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, P. Schneemann, L. Borchers; Förderung: Fa. Dentsply

Grundlagenforschung

Untersuchungen der mikrobiellen Diversität supra- und subgingivaler Biofilme auf im-plantatgetragenen Suprastrukturen

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, W. Heuer; Kooperationspartner: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Braunschweig; Förderung: DFG, Sonderforschungsbereich 599

Untersuchung zur Struktur und Dynamik der Biofilmbildung auf dentalen Implantaten im Zusammenhang mit operativer und/oder konservativer Tumortherapie (Radiatio, Chemotherapie), insbesondere nach Ersatz von Mundhöhlenstrukturen mittels mikro-vaskulärer oder gestielter Weichgewebetransplantate

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, F. Schankath; Kooperationspartner: Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover

Entwicklung eines Modells zur quantitativen Analyse der Biofilmbildung auf unterschiedlichen Materialien (Titan, PTFE, Composite) in supra- und subgingivalen Bereichen dentaler Implantat-Abutments

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, C. Elter; Kooperationspartner: Institut für Werkstoffkunde der Leibniz Universität Hannover; Förderung: Fa. Astra Tech

Analyse des oralen Biofilms bei Patienten mit Herz-/Gefäßkrankung

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, F. Ismail, F. Schankath; Kooperationspartner: Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

Untersuchungen zur Bestimmung toxischer Einflüsse polymerbeschichteter Reintitanscheiben auf Gingivafibroblasten

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, W. Heuer; Förderung: DFG, Sonderforschungsbereich 599

Biofilmbildung auf festsitzenden orthodontischen Apparaturen und Mikroimplantaten

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, W. Heuer, C. Elter; Kooperationspartner: Klinik für Kieferorthopädie, Medizinischen Hochschule Hannover

Analyse der mikrobiellen Diversität von Biofilmen auf Herzschrittmachern und Defibrillatoren unter Berücksichtigung des oralen Keimspektrums

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, W. Heuer; Kooperationspartner: Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

Analyse der mikrobiellen Diversität von Biofilmen auf Mammaimplantaten mit klinisch relevanter Kapselkontraktur unter Berücksichtigung des oralen Keimspektrums

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, W. Heuer; Kooperationspartner: Klinik für Plastische-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

In-situ-Studie zur intraoralen Biofilmbildung auf verschiedenen dentalen Restaurationmaterialien

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, W. Heuer, C. Elter, F. Schankath; Förderung: Fa. Astra Tech

Modifikation der oralen Biofilmbildung durch Oberflächenkonditionierung von Implantatsuprastrukturen (PVD-Beschichtung mit Zirkoniumnitrid / Titanitrid, Ätzung)

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, C. Elter; Kooperationspartner: Institut für Werkstoffkunde der Leibniz Universität Hannover

Einfluss innovativer Nanokompositbeschichtungen auf die Biofilmbildung im supra- und subgingivalen Bereich dentaler Implantataufbauten

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, C. Elter; Kooperationspartner: Abteilung für Zahnerhaltungskunde der Universität Homburg / Saar und das Institut für Werkstoffkunde der Leibniz Universität Hannover

Revaskularisierung von Knochendefekten im Tierversuch

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, M. Eisenburger

Klinische, röntgenologische und morphologische Untersuchungen zu Art und Frequenz von stomatologischen Erkrankungen bei deutschen Holstein Friesian-Kühen

■ Projektleiter: M. Eisenburger; Kooperationspartner: Klinik für Rinder, Tierärztlichen Hochschule Hannover

Berechnung der chemischen Aktivierungsenergie der Schmelzerosion mit Hilfe des Arrhenius-Plots

■ Projektleiter: M. Eisenburger

Chemische Analyse der erosiven Schmelzdemineralisation

■ Projektleiter: M. Eisenburger

Einfluss der Pellikelbildung auf die Schmelzerosion und die Entstehung von Softened Enamel

■ Projektleiter: M. Eisenburger

Entwicklung eines Internet-Lernprogramms für den TPK-Kurs und Bewertung des Einflusses auf den Lernerfolg

■ Projektleiter: M. Eisenburger, S. Victoria

Forschungsprojekte zur Kraniomandibulären Dysfunktion:

Randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie zum Einfluss von Okklusionsschienen auf den Therapieerfolg bei Patienten mit Kraniomandibulären Dysfunktionen (CMD)

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, F. Ismail, L. Schwabe; Kooperationspartner: Abteilung Zahnärztliche Prothetik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Untersuchung des Einflusses der Okklusion auf das Gleichgewichtssystem mit Hilfe der computergestützten dynamischen Posturographie (Equitest)

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz; Kooperationspartner: Abteilung Physikalische Medizin und Rehabilitation der Medizinischen Hochschule Hannover und Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde der Medizinischen Hochschule Hannover

Epidemiologische Studien zum Vorliegen der Kraniomandibulären Dysfunktion in der Bevölkerung

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, L. Schwabe; Kooperationspartner: Abteilung Epidemiologie der Medizinischen Hochschule Hannover (Prävention und Rehabilitation in der System- und Versorgungsforschung)

Beeinflussung der Lebensqualität bei Patienten mit Kraniomandibulärer Dysfunktion (CMD)

■ Projektleiter: M. Stiesch-Scholz, J. Stempel, L. Schwabe, F. Ismail; Kooperationspartner: Klinik für Medizinische Psychologie, Medizinische Hochschule Hannover

Originalpublikationen

Demling A, Stiesch-Scholz M. Vergleich der Reproduzierbarkeit elektronisch registrierter Funktionsparameter bei Probanden und Patienten. Dtsch Zahnärztl Z 2007; 62, 162-167.

Fink M, Ismail F, Heßling K, Fischer M, Stiesch-Scholz M, Demling A. Einsatz der physikalischen Therapie bei der Behandlung der Kraniomandibulären Dysfunktion. Eine prospektive, randomisierte klinische Studie. Manuelle Medizin 2007; 45, 255-260.

Heuer W, Elter C, Demling A, Neumann A, Suerbaum S, Hannig M, Heidenblut T, Bach W, Stiesch-Scholz M. Analysis of early biofilm

formation on oral implants in man. J Oral Rehabil 2007; 34, 377-382.

Ismail F, Demling A, Heßling K, Fink M, Stiesch-Scholz M: Short-term efficacy of physical therapy compared to splint therapy in treatment of arthrogenous TMD. J Oral Rehabil 2007; 34, 807-813.

Kohorst P, Herzog TJ, Borchers L, Stiesch-Scholz M. Load-bearing capacity of all-ceramic posterior four-unit fixed partial dentures with different zirconia frameworks. Eur J Oral Sci 2007; 115, 161-166.

Kramer F-J, Baethge C, **Tschernitschek H**. Implants in children with ectodermal dysplasia: a case report and literature review. Clin Oral Impl Res 2007; 18, 140-146.

Stiesch-Scholz M, Eisenburger M. Posibilitati actuale de restaurare ale proteticii pe implanturi. Quintessence International Romania 2007; 3: 83-94.

Übersichtsarbeiten

Kohorst P, Stiesch-Scholz M. Zirkoniumdioxid – eine Keramik auf dem Weg zum Goldstandard. Dentalfresh 2007; 3: 26-29.

Tschernitschek H, Günay H, Geurtsen W: Zum 100sten Todesjahr von Willoughby Dayton Miller (1853 -1907). Dtsch Zahnärztl Z 2007; 62, 546-547.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 19 Abstracts publiziert.

Promotionen

Marc Philipp Dittmer (Dr. med. dent.): Ermittlung der Spannungsverteilung in viergliedrigen Zirkoniumdioxidbrücken mit Hilfe der Methode der finiten Elemente.

Wieland Heuer (Dr. med. dent.): Analysis of early biofilm formation on oral implants in man.

Philipp Kohorst (Dr. med. dent.): Experimentelle In-vitro-Untersuchung zur Belastbarkeit viergliedriger Seitenzahnbrücken aus Zirkoniumdioxid.

Petra Schneemann (Dr. med. dent.): Bruchfestigkeit viergliedriger Brücken aus Hochleistungskeramik, eine In- Vitro-Studie.

Diplome

Annika Lutzke (Dipl. Dentaltechnolog.): Untersuchungen zur Bestimmung toxischer Einflüsse

polymerbeschichteter Reintitanscheiben Gingivafibroblasten.

Sebastian Grade (Dipl. Biotechnolog.): Quantitative Analyse der Biofilmbildung auf implantatgetragenen Titanaufbauten.

Wissenschaftspreise

Philipp Kohorst (Dr. med. dent.): Dentaprime Forschungspreis 2007 zum Thema „Load bearing capacity of all-ceramic posterior four-unit fixed partial dentures with different zirconia frameworks“.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Meike Stiesch-Scholz (Prof. Dr. med. dent.): Reviewer für folgende Zeitschriften: Journal of Oral Rehabilitation, Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift, Lasers in Surgery & Medicine; Hochschulmentorin für den DGZMK / BZÄK / Dentsply-Förderpreis; Mitglied des PEERS (Platform for exchange of education, research and science) Fachgremiums Wissenschaft, Mitglied im Direktorium des Forschungsverbundes Crossbit, Gutachterin für Anträge bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Michael Eisenburger (PD Dr. med. dent., PhD): Reviewer für folgende Zeitschrift: Caries Research.

Cornelius Elter: Reviewer für folgende Zeitschrift: Journal of Maxillofacial Implants.

Lothar Borchers (Dr.-Ing.): Reviewer für folgende Zeitschrift: European Journal of Oral Sciences; Mitgliedschaft im Normenausschuss Dental des DIN in folgenden Arbeitsgruppen : D 9 (Gipse, Wachse, Einbettmassen) als Obmann, D 17i (Keramik-/Metallkeramik-Systeme), D 22 (Dentale Abformmaterialien); Mitarbeit im Subcommittee

2 des Technical Committee 106 (Dentistry) der International Organization for Standardization (ISO) als nationaler Delegierter in folgenden Arbeitsgruppen: WG 1 (Dental Ceramics), WG 7 (Impression Materials), WG 13 (Dental Investments), WG 18 (Dental Waxes).

Bernd Bremer (Dr. med. dent.): Erster Vorsitzender des Landesverbandes Implantologie Niedersachsen der Deutschen Gesellschaft für Implantologie.

Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde

■ Direktor: Prof. Dr. Werner Geurtsen (ab 01.08.2007)

■ Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. Hüsamettin Günay (bis 31.07.2007)

Tel: 0511 / 532-4815/6 • E-Mail: zahnerhaltung.sekr@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/269.html

Forschungsprofil

Die Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde ist Teil des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte sind die Kinderzahnheilkunde und Prophylaxe, die konservierende Zahnheilkunde (Zahnhartsubstanzlehre einschließlich Kariologie und konservierend-restaurative Zahnheilkunde) die Endodontie, die Parodontologie und (Peri-)Implantologie sowie zellbiologische Untersuchungen zur Biokompatibilität von zahnärztlichen Füllungsmaterialien.

Die Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde verfügt neben einem Zellkultur- und Molekularbiologielabor über ein Histologielabor sowie ein Rasterelektronenmikroskop als etablierte wissenschaftliche Forschungseinrichtungen. In der Forschungsevaluation an niedersächsischen Hochschulen und Forschungseinrichtungen 2004 wurde die von der Abteilung betriebene Forschung als erstklassig bezeichnet. Das Forschungsprofil der Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde zeichnet sich u.a. durch folgende Schwerpunkte aus:

Chemisch-biologische Interaktionen oraler Biomaterialien

Im Rahmen von Untersuchungen zur Biomaterialforschung sollen durch die Analyse von Wechselwirkungen zwischen Bestandteilen von kunststoffmodifizierten Füllungsmaterialien sowie Metallionen und menschlichen primären Zellen der Mundhöhle biokompatiblere Werkstoffe entwickelt werden. Aufbauend auf diesen umfangreichen Experimenten zur Biokompatibilität wichtiger Bestandteile zahnärztlicher Materialien in der initialen Phase nach Applikation werden deren chronische Langzeiteffekte bei niedrigen Konzentrationen erforscht.

Prävention/ Prophylaxe der oralen Mucositis während einer Tumorchemotherapie

5-FU-resistente Thymidilatsynthasemutanten („Zielenzym“ der chemotherapeutischen Wirkung von 5-FU) wurden generiert und zum Patent angemeldet. Diese Enzymvarianten sollen gezielt lokal zur Therapie einer 5-FU verursachten oralen Mucositis eingesetzt werden. (Kooperation mit der University of Washington, Seattle (USA))

Biologische Breite

Die Zahnpräparation unter Berücksichtigung der biologischen Breite wurde zur Vermeidung pathologischer Veränderungen des marginalen Parodontiums nach einer Restauration etabliert. Durch eine einfache kontrollierte Präparationstechnik unter Einhaltung der biologischen Breite kann ein voraussagbares Ergebnis hinsichtlich parodontaler Gesundheit erzielt werden.

Ätiologie parodontaler Erkrankungen

Speziell wurden in diesem Zusammenhang „Proteomics“ von *Porphyromonas gingivalis*, Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs) der Zytokine bei Parodontitispatienten und deren Korrelation zu dem Schweregrad der Erkrankung sowie SNPs der Tumor-Necrosis-Faktor-, IL-10 und IL-1 β -Gene bei an Parodontitis erkrankten und gesunden Patienten untersucht.

Zahnfleischfarbene Kompomere für die konservative Therapie parodontaler Rezessionen

Mit dem restaurativen Konzept zur Therapie zervikaler Defekte und Rezessionen soll ein minimal-invasives Behandlungsverfahren mit zahnfleischfarbenen Kompomeren etabliert werden, welches sich besonders für ängstliche oder ältere Patienten mit allgemeinen und lokalen Risikofaktoren, chirurgischen Kontraindikationen und bei Rezessionen der Klasse III oder IV mit unsicherer Prognose parodontalchirurgischer Maßnahmen eignet. In einer klinischen Studie soll das Langzeitverhalten zahnfleischfarbener Füllungsmaterialien untersucht werden.

Endodontie

Eine neue Technik zur Wurzelkanalaufbereitung sowie ein realitätsnahes Wurzelkanalmodell zur Beurteilung der Biokompatibilität von Wurzelkanalfüllmaterialien wurde entwickelt. Das Obturationsverhalten von Wurzelkanalfüllungen und die apikale Dichtigkeit verschiedener Wurzelfüllmaterialien in Verbindung mit unterschiedlichen Fülltechniken wurden untersucht. Dabei konnte als Untersuchungsmethodik bzw. Parameter für die Dichtigkeit der Bakterienpenetrationstest etabliert werden.

Schmelzhaftung selbstkonditionierender Adhäsivsysteme

In Abscherversuchen wird die Haftung selbstkonditionierender Adhäsivsysteme am Zahnschmelz mit und ohne vorherige Phosphorsäurekonditionierung untersucht. Diese Untersuchungen sollen die klinischen Langzeiterfolge plastischer zahnfarbener Füllungen verbessern.

Zahnärztliche Gesundheitsfrühförderung für Mütter und Kinder

Eine Risikoerkennung und -minimierung (Karies, Parodontitis, Keimübertragung) sowie eine intensive Ernährungsberatung und -lenkung der Schwangeren im Sinne einer Gesundheitsfrühförderung führen bei deren Kindern nachweislich zu einer Verbesserung der Mund- und allgemeinen Gesundheit. Deshalb soll das in der Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde entwickelte Konzept der zahnärztlichen Frühprävention in der Schwangerschaft bei sozial benachteiligten Familien und bei Migrantinnen.

Forschungsprojekt

Oxidative Schäden durch zahnärztliche Kunststoffbestandteile an oralen Zellen

Alle zahnärztlichen Kunststoffe geben auch nach einer bestmöglichen Polymerisierung organische Inhaltsstoffe ab, welche zunächst in der Mundhöhle freigesetzt werden. Sie wirken lokal auf die dort vorhandenen Zellen ein. Die Fragestellung unseres ersten Teils des Forschungsprojekts ist: Welchen Einfluß hat die durch den Photoinitiator Campherchinon (CQ) induzierte intrazelluläre Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies („reactive oxygen species“, ROS) auf zentrale Stoffwechselleistungen von oralen primären humanen Fibroblasten? CQ ist einer der am meisten verwendeten Photoinitiatoren in zahnärztlichen Adhäsiven und Kompositen, der auch nach der Polymerisation in Eluaten dieser Materialien nachgewiesen wird. Auch ohne Bestrahlung mit Licht induziert CQ in humanen Fibroblasten die Bildung hoher Konzentrationen von ROS. In ersten Experimenten untersuchten wir die Wirkung von CQ (0,05 mM bis 2,5 mM) auf den intrazellulären Glutathiongehalt und auf die Bildung von ROS in humanen Gingiva- (HGF) und Wurzelhautfibroblasten (WHF) mit fluoreszenzspektroskopischen Methoden.

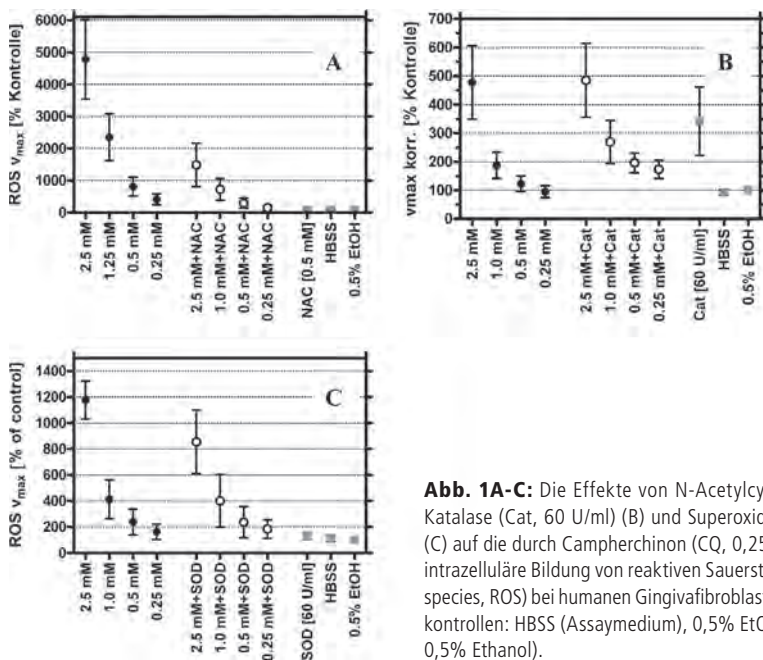


Abb. 1A-C: Die Effekte von N-Acetylcystein (NAC, 0,5 mM) (A), Katalase (Cat, 60 U/ml) (B) und Superoxiddismutase (SOD, 60 U/ml) (C) auf die durch Campherchinon (CQ, 0,25 mM – 2,5 mM) induzierte intrazelluläre Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS) bei humanen Gingivafibroblasten (HGF). (N = 6). Negativkontrollen: HBSS (Assaymedium), 0,5% EtOH (Lösungsmittelkontrolle, 0,5% Ethanol).

Die Ergebnisse zeigten, dass niedrige Konzentrationen von CQ in beiden Zellarten zu einer erhöhten Bildung von ROS beitragen, in der Folge einen massiven Konzentrationsabfall an Glutathion (GSH) bewirken und damit den Oxidationsschutz der Zelle erniedrigen. Die intrazelluläre ROS-Bildung und der intrazelluläre GSH-Abfall korrelierten mit einer erhöhten Zytotoxizität von CQ.

Im Rahmen des Forschungsprojekts wurde die Wirksamkeit antioxidativer Enzyme (Superoxiddis-

mutase (SOD), Katalase) und antioxidativer nicht-enzymatischer Agenzien (GSH, N-Acetyl-cystein (NAC)) untersucht, um die Art der durch CQ induzierten ROS näher zu charakterisieren (Abbildungen 1A-C). In Zellen, die mit CQ in Kombination mit den jeweiligen thiolhaltigen Antioxidativa GSH (ohne Abbildung) oder NAC behandelt wurden, konnte eine massive Reduktion der intrazellulären ROS-Bildung im Vergleich zu nur mit CQ behandelten Zellen nachgewiesen werden (Abbildung 1A). Während Katalase die Entstehung von ROS nicht messbar verringerte (Abbildung 1B), zeigte SOD in Kombination mit 2,5 mM CQ einen deutlichen antioxidativen Effekt (Abbildung 1C). Diese Ergebnisse zeigen, dass es sich bei einem Teil der durch CQ induzierten ROS um Superoxidradikale handelt.

Ein weiterer Teil des Forschungsprojekts befasst sich mit der Fragestellung, ob die durch CQ induzierten ROS zu Schäden an der DNA der behandelten Zellen führen können. In einem zellfreien System konnte gezeigt werden, dass durch CQ induzierte Schäden an Plasmid-DNA in Form von Doppelstrangbrüchen auftreten. Die DNA-Spaltungsaktivität von CQ wurde anhand der Konversion von zirkulärer, superhelikaler Plasmid-DNA (supercoiled circular, SC) in relaxierte DNA (nicked circular, NC) untersucht. In darauffolgenden Experimenten konnte mit Hilfe des Comet Assays (single cell gel

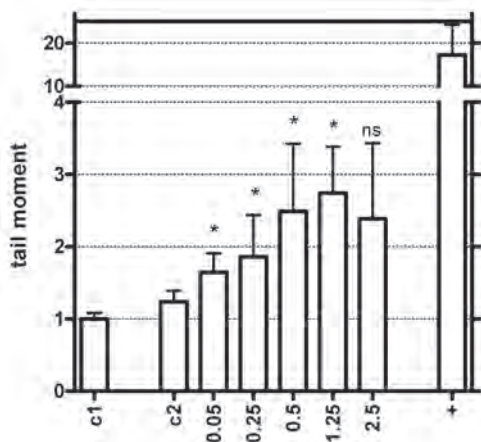


Abb. 2: Gentoxizität von Campherchinon (CQ) bei primären humanen Gingivafibroblasten (HGF). Die Zellen wurden 3 Stunden mit verschiedenen Konzentrationen von CQ (0,05 mM – 2,5 mM) behandelt. Das tail moment wurde im Comet Assay ermittelt (N = 4-5). Negativkontrollen: c1 (Wachstumsmedium), c2 (Lösungsmittelkontrolle, 0,5% Ethanol), Positivkontrolle: + (0,5 µl Ethylmethansulfonat). (* p < 0,05 vs. Lösungsmittelkontrolle, ns = nicht significant, t-test).

electrophoresis, SCGE), eine mikroelektrophoretische Methode zur Bestimmung gentoxischer Effekte, nachgewiesen werden, dass bereits 0,05 mM CQ nach 3 Stunden in HGF zu einer signifikanten DNA-Schädigung führt (Abbildung 2). Während dieser 3 Stunden erfolgten gleichzeitig ein schneller, CQ-konzentrationsabhängiger Anstieg der intrazellulären ROS (bei 1,0 mM CQ um 4-fach und bei 2,5 mM CQ um ca. 12-fach erhöht im Vergleich zu unbehandelten Kontrollzellen; Abbildung 1C) und eine Abnahme des reduzierten Glutathions. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Gentoxizität von CQ durch die Bildung von ROS vermittelt wird.

Zusammengefasst zeigen unsere bisherigen Ergebnisse, dass Substanzen aus zahnärztlichen Kunststoffen den Metabolismus (Glutathionhaushalt, reaktive Sauerstoffspezies, Apoptose) beeinträchtigen und Schädigungen der DNA induzieren können. Die Vitalität oraler Zellen kann bereits in sehr geringen Konzentrationen, wie sie in der Mundhöhle auftreten können, negativ beeinflusst werden. Die systemischen Effekte auf intestinale Zellen sind bisher noch wenig untersucht und werden

zentraler Bestandteil unserer zukünftigen Forschungsprojekte sein. Einen weiteren Schwerpunkt unserer Untersuchungen bilden die Ursachen, die zur Auslösung von Apoptose und Genotoxizität führen. Die Identifizierung und Aufklärung potentiell pro-apoptotischer und mutagener Wirkmechanismen dieser Materialien liefern u.a. wichtige Daten für die Entwicklung biokompatibler Alternativen zu bereits verwendeten Füllungsmaterialien.

■ Projektleiter: Volk J, Leyhausen G, Geurtsen W; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Oxidative Schäden durch Methacrylate an der DNA von oralen und systemischen Zelle

■ Projektleiter: Gabriele Leyhausen, Joachim Volk, Werner Geurtsen, Hüsametlin Günay; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde

Einfluss von Bestandteilen zahnärztlicher Kunststoffe auf die Sekretion und Genexpression inflammatorischer Zytokine und die Aktivitätszustände wichtiger Signalt ransduktionsketten in menschlichen oralen Zellen

■ Projektleiter: Joachim Volk, Gabriele Leyhausen; Hüsametlin Günay; Förderung: Neue Gruppe

Chemisch-biologische Wechselwirkungen zwischen Bestandteilen von Kunststoff-modifizierten Füllungsmaterialien und menschlichen Zellen der Mundhöhle und des Verdauungstrakts

■ Projektleiter: Gabriele Leyhausen; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund und Kieferheilkunde

Untersuchungen zu Einzel- und Kombinationswirkungen von Kompositbestandteilen auf Wachstum und den Redoxhaushalt primärer oraler Fibroblasten

■ Projektleiter: Joachim Volk, Gabriele Leyhausen; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Intrazelluläre Radikalbildung durch zahnärztliche Xenobiotika (Monomere) und dessen Beeinflussung durch ROS-Scavenger

■ Projektleiter: Gabriele Leyhausen, Joachim Volk

Molecular mechanisms of dental resins with human oral and intestinal cells

■ Projektleiter: Werner Geurtsen, Joachim Volk, Gabriele Leyhausen, Christina Ziemann; Förderung: DFG

Generation of abasic sites by resin initiators

■ Projektleiter: Sami Dogan, Werner Geurtsen; Funding Royalty Research Fund, University of Washington

Beteiligung reaktiver Sauerstoffspezies an der klastogenen und mutagenen Aktivität von trans-b-Nitrostyrol

■ Projektleiter: Christina Ziemann , Hans-Jürgen Steinfelder, Gabriele Leyhausen, Joachim Volk

Senkung des pH-Wertes einer Nährlösung durch probiotische und kariogene Laktobazillen

■ Projektleiter: Reinhard Schilke, Joachim Volk, Gabriele Leyhausen

Chemische Untersuchung von schwarzen Belägen und Speichelproben bei Kindern

■ Projektleiter: Reinhard Schilke, Philip Putzer, K. Bechstein, C. Vogt

Mundgesundheit während der Schwangerschaft bei Migranten

■ Projektleiter: A. Alagöz, A. Stepura, Alexander Rahman, Hüsamettin Günay.

Die Rolle der Ernährung bei entzündlichen Parodontalerkrankungen bei Vegetariern

■ Projektleiter: G. Osterburg, A. Deac, Ingmar Staufenbiel, Hüsamettin Günay.

Verletzung der biologischen Breite im approximalen Bereich und parodontalen Gesundheit (Entstehung vestibulärer/lingualer Rezession)

■ Projektleiter: S. Ahlers, Hüsamettin Günay

Einfluss einer zusätzlichen Oberflächenbehandlung auf die Scherhaftkraft selbst-adhäsiver Zemente an humanem Schmelz und Dentin in vitro

■ Projektleiter: Anne-Katrin Lührs, Silke Guhr, Hüsamettin Günay

Klinische Untersuchung zur Langzeitstabilität zahnfleischfarbener Komposere

■ Projektleiter: Anne-Katrin Lührs, Silke Guhr, Hüsamettin Günay

Untersuchung zur Randedichtigkeit von Zahnhalsfüllungen unter Berücksichtigung modifizierter Präparationsmethoden

■ Projektleiter: R. Iversen, S. Schreiber, Anne-Katrin Lührs, Hüsamettin Günay

Studie zur Verbesserung der Mundgesundheit bei Sklerodermie-Patienten (in Kooperation mit der Abteilung Klinische Immunologie)

■ Projektleiter: Anne-Katrin Lührs

Parodontale Untersuchung bei HIV-infizierten Patienten unter stabiler hochaktiver antiretroviraler Kombinationstherapie und bei Therapie-naiven Patienten mit Immundefekt

■ Projektleiter: Ulrich Fricke, Alexander Rahman, Hüsamettin Günay

Kenntnisstand von Eltern (Müttern) 3-jähriger Kinder über die zahnärztliche Gesundheitsfrühförderung

■ Projektleiter: T. Spanier, Alexander Rahman, Hüsamettin Günay

Zahnärztliche Gesundheitsfrühförderung in der Schwangerschaft – ein Begleitprojekt von „Pro Kind-Niedersachsen/Bremen

■ Projektleiter: Hüsamettin Günay, Karen Meyer, Alexander Rahman, P. Herrmann

Parodontitis als Risikofaktor (-indikator) für systemische Erkrankungen

■ Projektleiter: Hüsamettin Günay, Ingmar Staufenbiel, Sonja Nicksch, Knut Weinspach

Periimplantäre Befunde bei Risikopatienten

■ Projektleiter: Hüsamettin Günay, Ingmar Staufenbiel, I. Schmidt

Mikrobiologische und parodontale Veränderungen nach kombiniert kieferorthopädisch-kieferchirurgischer Therapie

■ Projektleiter: A. Demling, Ingmar Staufenbiel, Rainer Schwestka-Polly, Hüsamettin Günay, Werner Geurtsen

Zahn- und Mundgesundheit bei älteren Patienten – Mundhygiene bei (pflegebedürftigen) Bettpatienten

■ Projektleiter: Hüsamettin Günay, Alexander Rahman, Karen Meyer, Sonja Nicksch, Ivelina Bodurova

Einfluss einer zusätzlichen Phosphorsäurekonditionierung auf die Scherhaftkraft selbstkonditionierender Adhäsivsysteme

■ Projektleiter: Anne-Katrin Lührs, Hüsamettin Günay

Interdisziplinäre Zusammenarbeit zur (zahnärztlichen) Gesundheitsfrühförderung - Auswirkung einer einmaligen Informationsveranstaltung während der Schwangerschaft auf das Bewusstsein der Mütter zur Zahn- und Mundgesundheit

■ Projektleiter: Hüsamettin Günay, Alexander Rahman, Karen Meyer, Sonja Nicksch, K. Oehler, P. Hillemanns

In-vitro Untersuchung zur Effizienz der smear layer-Entfernung bei der standardisierten Wurzelkanalaufbereitung mit drei EDTA-Chelatorpräparaten

■ Projektleiter: Philip Putzer, Hüsamettin Günay

Scherhaftkraft selbstadhäsiver Zemente an humanem Schmelz und Dentin in vitro

■ Projektleiter: Anne-Katrin Lührs, Silke Guhr, Hüsamettin Günay; zur Publikation angenommen

Beeinflussen Calciumhydroxidhaltige Kavitätenliner die Dentinadhäsion?

■ Projektleiter: Silke Guhr, Anne-Katrin Lührs, Hüsamettin Günay

Zahnärztliche Gesundheitsfrühförderung und Langzeitprävention - Kariesprävalenz bei Mutter und Kind. IV. Phase

■ Projektleiter: Karen Meyer, Hüsamettin Günay

Originalpublikationen

Volk, J, Leyhausen, G, Dogan, S, Geurtsen, W. Additive effects of TEGDMA and hydrogenperoxide on the cellular glutathione content of human gingival fibroblasts. *Dent Mater* 23;921-926 (2007).

Müller WE, Wang X, Kropf K, Ushijima H, **Geurtsen W**, Eckert C, Tahir MN, Tremel W, Boreiko A, Schloßmacher U, Li J, Schröder HC. Bioorganic/inorganic hybrid composition of sponge spicules: Matrix of the giant spicules and of the comitalia of the deep sea hexactinellid *Monorhaphis*. *J Struct Biol* 26; 2007 (Epub ahead of print).

Müller WE, Boreiko A, Wang X, Krasko A, **Geurtsen W**, Custódio MR, Winkler T, Lukić-Bilela L, Link T, Schröder HC. Morphogenetic Activity of Silica and Bio-silica on the Expression of Genes Controlling Biomineralization Using SaOS-2 Cells. *Calcif Tissue Int* 81;382-93 (2007).

Lee S, Pagoria D, Raigrodski A, **Geurtsen W**. Effects of combinations of ROS scavengers on oxidative DNA damage caused by visible-light-activated camphorquinone/N,N-dimethyl-p-toluidine. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 83;391-9 (2007).

Ibarra, G, Johnson, GH, **Geurtsen, W**, Vargas, MA. Microleakage of porcelain veneer restorations bonded to enamel and dentin with a new self-adhesive resin-based dental cement. *Dent Mater* 23;218-25 (2007).

Ibarra, G., Vargas, MA., **Geurtsen, W.** Grenz- und Oberflächencharakteristika zweier selbstätzender Adhäsive nach Applikationen auf unbeschliffenem und beschliffenem Rinderschmelz – Eine qualitative Studie. *Dtsch Zahnärztl Z* 62;443-51 (2007).

Übersichtsarbeiten

Günay H, Lührs, A-K. Parodontale Rezessionen mit Klasse V - Defekten - Konservative Therapie mit zahnfleischfarbenen Komposeren. *Zahnärztl Mitt* 97;2910-2919 (2007).

Günay H, Meyer K, Rahman A. Zahnärztliche Gesundheitsfrühförderung in der Schwangerschaft – ein Frühpräventionskonzept. *Oralprophylaxe & Kinderzahnheilkunde* 29;24-35 (2007).

Günay H, Bohnenkamp A. Infektielle Periimplantare. *Quintessence International Romania* 3;115-130 (2007).

Günay H. Tooth preparation using guide pin instruments and the biological width. *International Dentistry SA Australasian* 2;54-59 (2007).

Günay H, Meyer K, Rahman A. Gesundheitsfrühförderung in der Schwangerschaft – ein zahnärztliches Frühpräventionskonzept. *Zahnärztliche Mitteilungen* 97;2348-2358 (2007).

Günay H, Meyer K, Rahman A. Ein Begleitprojekt von „Pro Kind“ – Niedersachsen: Zahnärztliche Gesundheitsfrühförderung in der Schwangerschaft. ZKN Mitteilungen 9; 562 (2007).

Buchbeiträge, Monographien, Herausgeberschaft von Büchern

Hillmann G, Schilke R. Zähne und Mund. 3. Auflage. Berlin: Springer; in Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J. Pädiatrie – Grundlagen und Praxis. 2007; p.874-87.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 15 Abstracts publiziert.

Promotionen

Rahman, Alexander (Dr. med. dent.): Stand der zahnärztlichen (Gesundheits-)Frühförderung während der Schwangerschaft.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hüsamettin Günay (Prof. Dr. med. dent.) Alexander Rahman (Dr. med. dent.), R Salman, Yüce Günay (Dr. med. dent.): Zahnärztliche Gesundheitsfrühförderung in der Schwangerschaft für Mütter und Kinder bei Migrantinnen (In Kooperation mit Ethno-Medizinische Zentrum Hannover) und Muttersprachliche Oralprophylaxe für Migrantinnen -MOM-Projekt- (Maßnahmen zur interkulturellen Zahnmedizin und Mundgesundheit; u. a. bundesweiter Vernetzung, städtischer Arbeitskreis, Mediatorinnenfortbildung; Mehrsprachige Kampagnen; Tagungen, Experten-Fortbildungen und interkulturelle Kompetenz in der Studenten Ausbildung), in Kooperation mit Ethno-Medizinisches Zentrum Hannover (EMZ) unter Mitarbeit Bundesarbeitsgemeinschaft Jugendzahnpflege).

Hüsamettin Günay (Prof. Dr. med. dent.), Karen Meyer (ZÄ), Alexander Rahman (Dr. med. dent.), C. Pfeiffer, T. Jungmann, PF Lutz, K Adamaszek, A Maier-Pfeiffer, M Refle: Zahnärztliche Gesundheitsfrühförderung für Mütter und Kinder aus sozial benachteiligten Familien: ein Begleitprojekt von „Pro Kind-Niedersachsen / Bremen / Sachsen (In Kooperation mit der Stiftung Pro Kind, Kriminologisches Forschungsinstitut Niedersachsen e.V., Institut für Sonderpädagogik der Philosophische Fakultät / Leibniz Universität Hannover und Institut für Öffentliche Finanzen / Leibniz Universität Hannover).

Werner Geurtsen (Prof. Dr. med. dent.): Hauptschriftleiter „Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift“; Gründungs-Mitschriftleiter der Zeitschrift „Clinical Oral Investigations“.

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

■ **Direktor: Prof. Dr. Siegfried Piepenbrock**

Tel.: 0511 / 532-3484 • E-Mail: theilmeier.gregor@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/241.html

Forschungsprofil

Die Herausforderungen der perioperativen Medizin sind signifikant und werden in den kommenden Jahrzehnten noch exponentiell wachsen. Im Mittelpunkt dieses Problems steht der älter werdende Patient mit zunehmenden Komorbiditäten, der sich immer invasiveren Eingriffen unterzieht und daher öfter schwerere perioperative Komplikationen erleidet.

Die Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin hat die ihr zur Verfügung stehenden Ressourcen für Forschung im neuen Bereich Experimentelle Anästhesiologie weitgehend zusammengefasst. Zu dieser Maßnahme zählen die Besetzung der Schwerpunktprofessur für Experimentelle Anästhesiologie, die Besetzung von zwei Naturwissenschaftlerstellen sowie zweier Forschungs-MTA-Stellen und die Einbindung von Nachwuchswissenschaftlern aus der Klinik in diese Aktivitäten. Die der Klinik zur Verfügung stehenden ca. 200 m² Forschungs- und 70m² Büroflächen wurden diesem Bereich zugeordnet, renoviert und mit Hilfe von Berufungsmitteln so ausgestattet, dass die Durchführung grundlagenorientierter Forschungsprojekte mit Anbindung an klinische Fragestellungen deutlich besser möglich wird. Die thematische Ausrichtung der neuen Arbeitsgruppe, die inklusive Drittmittel-finanzierter Mitarbeiter bereits aus 10 Mitgliedern besteht, ist die translationale Entzündungsforschung mit dem Ziel, perioperative Risiken früher und besser erkennen, und daraus resultierende Komplikationen besser behandeln zu können. Hinzu kommen Transplantations-Medizinische Fragestellungen, die sich Modulatoren von Entzündungs- und Matrix-Umbauprozessen als therapeutische Zielstrukturen zunutze machen. Die Arbeitsgruppe wird erweitert um eine klinische Forschungsgruppe, die sich die präoperative Erkennung von Hochrisiko-Patienten mit Techniken der Proteomik (Multiplex-ELISA- und Protein-Micro-Array-Strategien) zunutze macht, um zukünftig anti-inflammatorische präventive Strategien gezielt Hochrisiko-Patienten zugänglich zu machen.

Die bereits in der Klinik vorhandenen Forschungsaktivitäten wurden in den thematischen Schwerpunkten Entzündungs-Forschung und Intensivmedizin, Pädiatrische Anästhesiologie, Neuro-Wissenschaft (Schmerzforschung, Grundlagen-orientierte und klinische Neurowissenschaft) und perioperative Haemostaseologie zusammengefasst. Durch die Vernetzung der vorhandenen Arbeitsgruppen und Aktivitäten sowie das gezielte Coaching von Nachwuchswissenschaftlern soll in der nahen Zukunft eine breite Basis für die wissenschaftlichen Aktivitäten der Klinik geschaffen werden, die es erlaubt, den zukünftigen akademischen Herausforderungen in der perioperativen Medizin zu begegnen und die Versorgung unserer Patienten in den Forschungs- und Versorgungs-Schwerpunkten der MHH gezielt zu verbessern.

Während die Fach-typischen Forschungsaktivitäten wie Neuro- und Schmerzforschung, Pädiatrische Anästhesiologie und perioperative Haemostaseologie auf dem derzeitigen guten Niveau erhalten

bleiben sollen, wird sich die zukünftige Forschung in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin stärker an den drei Forschungsschwerpunkten der MHH ausrichten: Entzündungs-, Immunitäts- und Infektionsforschung, Transplantationsforschung sowie Biomedizinische Technik und Implantate. Über diese Reorientierung soll eine stärkere Einbindung der Klinik in die Forschungsverbünde der MHH, und damit eine deutliche Intensivierung der Forschungsaktivitäten erreicht werden. So konnten im Jahr 2007 ein DFG-Projekt zum Thema Entzündungsforschung eingeworben und der Einstieg in den SFB738, die klinische Forschergruppe136 und die Hannover Biomedical Research School vorbereitet, beziehungsweise vollzogen werden.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Untersuchung der anti-inflammatorischen Effekte der Lektin-Domäne des Thrombomodulin (TMLeD) für das maladaptive myokardiale Remodeling

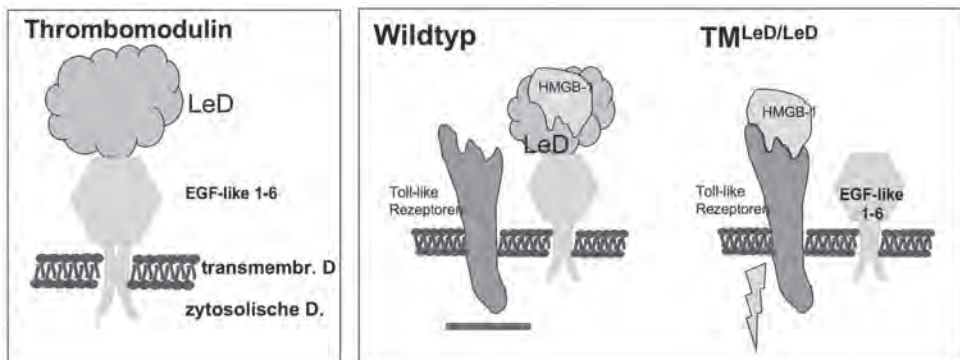
Perioperative Komplikationen spielen eine zunehmend wichtige Rolle in der operativen Medizin. Immer mehr ältere Patienten werden immer invasiveren operativen Prozeduren unterzogen. Dadurch entstehen immer häufiger immer schwerere Komplikationen im postoperativen Verlauf, der durch ausgeprägten postoperativen Stress gekennzeichnet ist. Dieser Stress setzt sich aus Kreislauf-Belastungen, Schmerzen und Stoffwechselanpassungen zusammen. Eine wichtige und nach Operationen schwierig zu behandelnde Komplikation ist die Myokardischämie, die zu einem Untergang von Herzmuskel führt. Myokardiale Wundheilung und Remodeling sind von der sequentiellen Rekrutierung von Zellen aus dem Knochenmark, wie neutrophilen Granulozyten zum Abbau der entstandenen Nekrose, Makrophagen zur Konsolidierung des Nekrose-Abbaus und Endothelialen Progenitorzellen (EPC) zur Neovaskularisation des entstehenden Narbengewebes abhängig. Die Mechanismen, die diese komplexen Interaktionen zwischen verschiedenen Kompartimenten (Knochenmark und Myokard) und Zelltypen (Leukozyten, Progenitoren und Myokard) steuern, sind weiter unvollständig verstanden. Eine Beteiligung der Mobilisierung und Rekrutierung von Progenitorzellen aus dem Knochenmark an der Infarkt-Heilung ist, auch wenn die Rolle der ins Myokard rekrutierten Zellen unklar bleibt, inzwischen wahrscheinlich. Für die Entstehung einer durch Nachlast-Erhöhung entstehenden Myokard-Hypertrophie ist die Notwendigkeit einer Rekrutierung von Zellen aus dem Knochenmark ebenfalls wahrscheinlich. Wir und andere haben gezeigt, dass die Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten eine Vergrößerung der Myokard-Nekrose im Verlaufe des Reperfusionssyndromes bewirkt. Eine vollständige Unterdrückung der Entzündung führt zu einer limitierten Wundheilung mit funktionellen Nachteilen und stellt somit im Vergleich zu einer Entzündungsmodulation eine wenig attraktive therapeutische Strategie dar. Wir haben eine zentrale Rolle für die Rekrutierung von Leukozyten in das infarzierte Myokard nachweisen können, die eine vermehrte Expression und Aktivität von Kollagenasen nach sich zieht. Unterbricht man diesen Pathway durch Leukozytendepletion, Plasminogenaktivator-Ablation oder MMP-Inhibition oder -Ablation kommt es zu einem verminderten Abbau von nekrotischem Gewebe und daher zu einer Reduktion von Ventrikelrupturen nach einem Infarkt. Umgekehrt wird aber das nekrotische Gewebe nach dem Infarkt nicht adäquat abgeräumt und daraus resultiert eine funktionelle Schwächung des

Ventrikels im Sinne einer erhöhten Suszeptibilität für fatale Arrhythmien und eine deutlich schlechtere Pumpleistung aufgrund der maladaptiven, aneurysmatischen Eigenschaften der persistierenden Ventrikelnekrose. Die Mobilisierung von Zellen aus dem Knochenmark und ihre Rekrutierung in das in der Wundheilung begriffene Myokard sind also eng mit maladaptivem Remodeling verknüpft.

Es kommt durch die rekrutierten neutrophilen Granulozyten (PMN) zu einer Akkumulation von reaktiven oxidativen Spezies (ROS), zu einer Produktion von proinflammatorischen Mediatoren, einer Aktivierung von Endothelzellen und einer phänotypischen Alteration von Kardiomyozyten und Myofibroblasten. Es werden auto- und parakrine Faktoren freigesetzt, die zu einer weiteren Schädigung des noch rettbaren post-ischämischen Gewebes im Rahmen eines so genannten Bystander-Effekts führen. So ist in der Folge für das ventrikuläre Remodeling die Orchestrierung der Matrixmetalloproteinase-Aktivität, hier vor allem der Kollagenasen und Gelatinasen, als wichtige Stellgröße identifiziert und detailliert untersucht worden.

Effekte der Lektin-artigen Domäne des Thrombomodulins

Ein Entzündungsmodulator, dessen Rolle in der Inflammation unsere Arbeitsgruppe charakterisiert hat, ist der Endothelrezeptor Thrombomodulin (TM), der neben seiner Thrombin-inaktivierenden und Protein C-aktivierenden Wirkung eine davon unabhängige, durch die Lektin-artige Domäne (LeD) vermittelte, anti-inflammatorische Wirkung hat. Die Knock-in Maus für TM ohne die Lektindomäne zeigt als Reaktion auf einen Endotoxinschock höhere zirkulierende $TNF\alpha$ -Spiegel, eine vermehrte



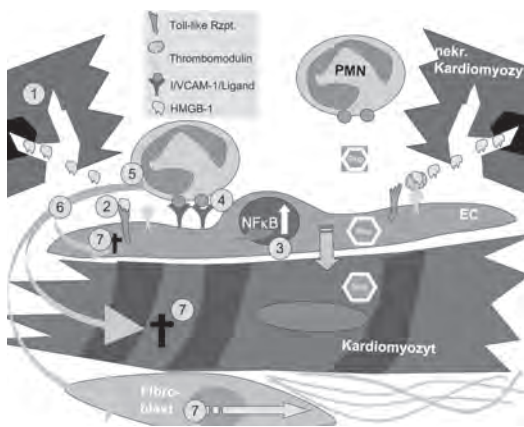
Thrombomodulin ist ein endothelialer und leukozytärer Rezeptor, der für die Inaktivierung von Thrombin und die Aktivierung von Protein C über seine sechs EGF-Domänen bekannt ist. Der zytosolische Schwanz des Proteins hat keinen Signal-Effekt. TM's anti-inflammatorischen Effekte werden über die ansonsten funktionslose Lektin-artige Domäne vermittelt, die als einzigen bekannten Liganden das nukleäre Protein HMGB-1 aufweist. HMGB-1 wirkt über die Toll-like Rezeptoren-2 und -4 und verursacht eine Aktivierung und inflammatorische Reaktion verschiedener Zell-Typen.

Phosphorylierung und nukleäre Translokation von ERK1/2 und daher eine vermehrte Aktivierung von $NF\kappa B$, woraus im Ergebnis eine augmentierte ICAM-1- und VCAM-1-Expression und eine vermehrte Rekrutierung von Leukozyten in Entzündungsherde resultiert. Die rekombinante Lektindomäne vermag diese Effekte zu verringern. Die TMLeD/LeD-Maus zeigt auch eine verstärkte Entzündung in einem Modell der rheumatoiden Arthritis. Die TMLeD-Effekte werden zum Teil durch die Sequestrierung von

HMGB-1, einem nukleären pro-inflammatorischen Protein, vermittelt.

Wir beobachten eine aggravierte Myokard-Fibrose nach transientscher Ischämie und eine maladaptive LV-Dilatation nach Myokard-Infarkt in Mäusen, denen die Lektindomäne des Thrombomodulin fehlt.

Wir führen dies auf ein verändertes ventrikuläres Remodeling nach einem Myokardinfarkt sowie auf Effekte im Rahmen der Nachlast-induzierten Myokardhypertrophie zurück. Dabei kommt es trotz einer vermehrten Transkription und Synthese von Kollagen, die zu einer Stabilisierung beitragen sollte, zu einer stärkeren Dilatation des Ventrikels in TMLeD/LeD-Mäusen im Vergleich zu Kontrollmäusen. Für diesen Effekt könnte die vermehrte Leukozytenrekrutierung im Rahmen des Reperfusionssyndroms verantwortlich sein. Effekte von Thrombomodulin auf Remodeling-Phänomene des Myokards sind in der Literatur bislang nicht beschrieben.



Mechanismus des TMLeD/LeD Phänotyps. 1) Fehlt die Lektin-artige TM-Domäne setzen durch die Ischämie nekrotische Kardiomyozyten nukleäre Proteine wie HMGB-1 frei, die nicht wie in der rechten Bildhälfte von LeD gebunden werden. 2) Dadurch aktiviert HMGB-1 TLR-Rezeptoren 1 oder 2. 3) Das TLR-Signal führt zur Aktivierung von NFκB. 4) Die EC wird aktiviert und exprimiert Adhäsionsmoleküle der IgG-Klasse. 5) PMN werden aktiviert und schädigen (6) EC und Kardiomyozyten. Es kommt (7) zum Untergang von EC und Kardiomyozyten sowie zur Aktivierung von Fibroblasten und dadurch zur vermehrten Expression von Matrixmolekülen wie Kollagen I.

Transkriptionelle Effekte der TMLeD im Rahmen des maladaptiven Remodelings

In einem Subtraktions-Hybridisierungs-Ansatz, in dem das Transkriptions-Profil 72h post Myokard-Ischämie, also nach der Initiation der Fibrose, aber vor der Ausprägung ihres Vollbildes der TMLeD/LeD mit dem von WT-Mäusen nach Infarkt verglichen wurde, um transkriptionell regulierte Genprodukte zu ermitteln, die in das maladaptive Remodeling involviert sind. Wir haben Kandidaten identifiziert, die in infarziertem Myokard von Lektin-Domänen-defizienten Mäusen differentiell reguliert sind, und den komplexen inflammatorisch, profibrotisch, maladaptiven Phänotypen der TMLeD/LeD-Maus erklären könnten.

Die Expression von mitoNEET ist im post-ischämischen Myokard von WT-Mäusen um 70% im Myokard von TMLeD/LeD-Mäusen nur um 30% reduziert. mitoNEET ist ein Protein der äußeren mitochondrialen Membran. Seine biophysikalischen Eigenschaften legen nahe, dass es an der Kontrolle der maximalen mitochondrialen respiratorischen Kapazität und damit an der Kontrolle des oxidativen Stresses beteiligt ist. Kardiale Mitochondrien, die aus der mitoNEET-KO-Maus isoliert wurden, wiesen dementsprechend eine reduzierte maximale oxidative Kapazität auf. Wegen der zentralen Rolle des oxidativen Stresses für die Signaltransduktion und Regulation der zellulären Antwort auf eine Ischämie ist mitoNEET als Molekül, das die antioxidative Reserve des Myokards und speziell der Kardiomyozyten regeneriert,

an der kardiomyozytären Mitochondrien-Membran ideal platziert, um Effekte auf die myokardiale Resistenz gegenüber ischämischen Insulten zu modulieren.

Protein Tyrosin Phosphatase Rezeptor- σ (PTPR- σ) ist im post-ischämischen Myokard von WT-Mäusen 2-fach und im Myokard von TMLeD/LeD-Mäusen 6-fach heraufreguliert. PTPRs stellen zelluläre Sensoren der extrazellulären Umgebung dar, indem die Bindung ihrer Liganden die Aktivität der Phosphotyrosin-Phosphatase-Aktivität reguliert. Liganden des Proteins sind Heparansulfate, Kollagen XIII, Argin, die PTPR- δ , N-cadherin und β -Catenin. Die PTPR- σ ist embryonal im Herzen nicht exprimiert, findet sich aber im adulten Tier in Insulin-sensitiven Geweben und im Herzen, aber nicht in Insulin-produzierenden Zellen. Mäuse, die für PTPR- σ defizient sind, zeigen zunächst einen vor allem neurologischen Phänotyp. Besondere Aufmerksamkeit hat PTPR- σ wegen ihrer Rolle in der neuronalen Regeneration gefunden: Die Regeneration eines Netzhaut-Traumas läuft in adulten Mäusen mit PTPR- σ -Defizienz beschleunigt ab. Die Beteiligung der PTPR- σ am Matrix-abhängigen Outside-in-Signal und seine im Rahmen dieses Projektes neu beschriebene differentielle Regulation nach einer Myokard-Ischämie deuten darauf hin, dass sie auch in kardiovaskulären Regenerationsprozessen eine wichtige Rolle spielt.

Follistatin-like-1 (Fstl1, syn. Tsc-36, FLRP) ist 72h nach Ischämie im Myokard von WT-Mäusen 8,5-fach, im TMLeD/LeD -Myokard nur 4-fach herauf reguliert. Fstl1 ist ein TGF-b- und wnt-induziertes und sezerniertes Protein, das als ein neues pro-inflammatorisches Zytokin in der Rheumatoiden Arthritis beschrieben wurde. Fstl1 ist in entzündetem Gewebe induziert und seine Überexpression führt zu einer vermehrten Leukozyten-Rekrutierung in entzündetes Gewebe und Aggravierung des Krankheits-Verlaufes. Fstl1 hat Heparansulfat-Bindungsstellen und eine inaktive Kalzium-bindende Domäne. Wir beobachten in der TMLeD/LeD-Maus eine Reduktion der Follistatin-like 1 Expression, die auf eine sekundäre Adaption oder Kompensation im proinflammatorischen Milieu des Phänotypen oder aber auf eine kausale Verknüpfung der Follistatin-like 1-Expression mit der Lektin-artigen Domäne hindeuten könnte.

Dieses Projekt verspricht neue therapeutische Zielstrukturen für die Prävention und Behandlung postoperativer kardiovaskulärer Komplikationen zu liefern.

■ Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. G. Theilmeier, Dr. rer. nat. C. Herzog; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Experimentelle Anästhesiologie und Intensivmedizin

Translationale perioperative Inflammations Gruppe (Univ.-Prof. Dr. G Theilmeier)

Das therapeutische Potential des Urokinaserezeptors für das kardiovaskuläre Remodeling nach transients Myokardischämie und Reperfusion – Studien an transgenen Mäusen

■ Projektleiter: G. Theilmeier; Förderung: DFG

Modulation der post-hypoxischen Inflammation mit aktiviertem Protein C – Therapie des post-CPR Syndroms mit rekombinantem Protein vs. Gentherapie

■ Projektleiter: G. Theilmeier; Förderung: Else Kröner-Fresenius Stiftung

Phänotypisierung von Mausmodellen kardiovaskulärer Erkrankungen mit Methoden des molekularen Imagings

■ Projektleiter: J. Larmann, G. Theilmeier

Die Rolle von HDL-assoziierten anti-inflammatorischen Spezies wie Sphingophospholipiden für die Atherogenese und die myokardiale Regeneration

■ Projektleiter: C. Herzog, G. Theilmeier

Syndecan-4 als therapeutische Zielstruktur für inflammatorische Erkrankungen des kardiovaskulären Systems.

■ Projektleiter: F. Echtermeyer, G. Theilmeier

Präoperative Erkennung von Hochrisiko-Patienten mittels Multiplex-ELISA-Arrays – Studien an Gefäß-chirurgischen und kongenital kardiochirurgischen Patienten

■ Projektleiter: G. Theilmeier, A. Osthaus, R. Sümpelmann in Kooperation mit der HTTG: O. Teebken, T. Breyman

Optische Bildgebung für die Detektion Ruptur-gefährdeter atherosklerotischer Plaques und anderer inflammatorischer Prozesse

■ Projektleiter: J. Larmann, G. Theilmeier

AG Xenotransplantation (Dr. L. Friedrich)

Analysis of xenogenic activation of the human coagulation system in xenoperfused porcine kidneys

■ Projektleiter: Michael Winkler, Lars Friedrich, Andreas Tiede; Förderung: Transregio SFB535 AG Intensivmedizin (Dr. F. Logemann)

(ACCESS) A Controlled Comparison of Eritoran tetrasodium and Placebo in Patients with Severe Sepsis.

■ Projektleiter: F. Logemann, H. Herrmann; Förderung: Fa. Eisai

(ESSO) Evaluation fiberoptischer Sonden zur Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (ScvO₂) in vivo

■ Projektleiter: F. Logemann, R. Sümpelmann, D. Huber

(SEQUENCE) Vergleichende Analyse der Effekte einer sequentiellen Sedierung mit Sevofluran und Midazolam gegenüber einer Standard-Analosedierung

■ Projektleiter: F. Logemann, R. Sümpelmann, R. Tellkamp

(THERM) Therapeutische Hypothermie; Prospektive Evaluation derzeitiger Regulations-Methoden

■ Projektleiter: F. Logemann

AG Lungenversagen (PD Dr. K. Raymondos)

Supraglottisches Atemwegsmanagement bei elektiven Eingriffen. Ein Vergleich zwischen ösophago-trachealem Combitubus und Larynx-tubus Suction

■ Projektleiter: P. Altmansberger, K. Raymondos, H. Wille, H. Noormann; Förderung: Tyco Healthcare, VBM Medizintechnik

Nicht-invasive Beatmung mittels repetitiver cervikaler Magnetstimulation

■ Projektleiter: K. Raymondos, B. Sander, F. Homrighausen

Alternatives Airwaymanagement – die Videolaryngoskope „Verathon GlideScope“ und „Pentax Airwayscope“ im direkten klinischen Vergleich

■ Projektleiter: J. Steffens, T. Dieck, K. Raymondos

Anästhesiologisches Management bei Lungentransplantationen, Risikofaktoren für intraoperative Komplikationen und erhöhte Mortalität

■ Projektleiter: C. Gras, A. Simon, K. Raymondos

Wirksamkeit und Nebenwirkungen bei dem kurzwirksamen, nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanz Mivacurium im Rahmen der endotrachealen Intubation

■ Projektleiter: T. Dieck, J. Steffens, K. Raymondos

AG Scheinichen

Pilotstudie zur Auswirkung einer parenteralen Ernährung mit verschiedenen Fettemulsionen auf Inflammation und Morbidität im klinischen Verlauf von Patienten nach gastrointestinalen chirurgischen Eingriffen

■ Projektleiter: D. Scheinichen, M. Momma; Förderung: Fa. Baxter

Einfluss von Fettemulsion auf das Apoptose- und Nekroseverhalten von humanen Endothelzellen

■ Projektleiter: D. Scheinichen, B. Jüttner; Förderung: Fa. Braun

AG Winterhalter

Untersuchungen zur Aerosolabgabe bei Ultraschallverneblern im Modell: Vergleich zwischen Doppellumentubus und Standardtubus

■ Projektleiter: M. Winterhalter; Förderung: Firma Schill

Untersuchungen zur Hautimpedanzmessung im perioperativen Bereich

■ Projektleiter: M. Winterhalter

AG Rahe Meyer

Wirksamkeitsnachweis von Fibrinogenkonzentrat in der Kardiochirurgie

■ Projektleiter: N. Rahe-Meyer; Förderung: CSL Behring, Bayer Health Care, Organon

AG Johanning

Ex-Vivo-Abschätzung des therapeutischen Effekts von Fibrinogen

■ Projektleiter: K. Johanning; Förderung: CSL Behring

Hämotherapie und Plättchenfunktion in der perioperativen Medizin

■ Projektleiter: K. Johanning, G. Theilmeier

RIPC in der Transplantationschirurgie

■ Projektleiter: K. Johanning, G. Theilmeier

Pädiatrische Anästhesiologie (Prof. Dr. R. Sümpelmann)

Flüssigkeitstherapie während minimal-invasiver Chirurgie bei Kindern

■ Projektleiter: R. Sümpelmann; Förderung: Fa. Braun

Levosimendan bei Kindern mit myokardialer Dysfunktion nach komplexer Korrektur von kongenitalen Vitien

■ Projektleiter: A. Osthaus, R. Sümpelmann; Förderung: Fa Abbott GmbH

Prädiktoren eines erhöhten Risikos für ein Postperfusionssyndrom nach Korrektur kongenitaler Vitien

■ Projektleiter: R. Sümpelmann, A. Osthaus, G. Theilmeier

Drucklimitierte inhalative Narkoseeinleitung bei Kindern

■ Projektleiter: R. Sümpelmann, N. Dennhardt

Neuro- und Schmerzforschung

AG Cognition (Dr. M.A.F. Gross)

Registrierung auditiver Sinneseindrücke während der Vollnarkose? Die Mismatch Negativity des Ereignis-korrelierten Hirnpotentials als Zeichen automatischer

sensorischer Prozesse während der Allgemeinanästhesie.

■ Projektleiter: M.A.F. Groß, C. Quandt, U. Lips

Die P3a des Ereigniskorrelierten Hirnpotentials als Indikator unwillkürlicher Aufmerksamkeitsprozesse während der Allgemeinanästhesie.

■ Projektleiter: M.A.F. Groß, C. Quandt, U. Lips

Auditive Wahrnehmung unter Sevofluran-Anästhesie – EKP indizieren Orientierungsmechanismen.

■ Projektleiter: MAF Groß, C. Quandt, U. Lips

Sind Männer anders als Frauen? Geschlechtsspezifische Differenzen kognitiver Prozesse während der Vollnarkose.

■ Projektleiter: M.A.F. Groß, C. Quandt, U. Lips

Automatische Erkennung epilepsietypischer EEG-Aktivität

■ Projektleiter: B. Schultz; Förderung: Deutsches Institut für rationale Medizin

EEG-Stadien und Aufwachreaktionen unter Propofol

■ Projektleiter: B. Schultz, T. Krauß

EEG-Monitoring zur Sedierungsüberwachung bei Intensivpatienten

■ Projektleiter: B. Schultz

Funktionelle PET-Untersuchungen des ZNS zur Objektivierung des neuronalen Höreindrucks bei Kindern in EEG-gesteuerter Narkose

■ Projektleiter: F.A. Beger (Anästhesiologie), G. Berding (Nuklearmedizin), A. Lesinski-Schiedat (HNO-Heilkunde)

Der akute Einfluss von Alkohol auf die Narkoseführung: Vergleich von Narkosen mit und ohne EEG-Steuerung bei Patientinnen und Patienten nach akuter Alkoholintoxikation

■ Projektleiter: Lj. Verner, B. Schultz

AG Experimentelle Neuroforschung (Prof. Dr. G. Haeseler)

A novel class of positive allosteric modulators of strychnine-sensitive glycine receptors

Modul 2: In-vitro studies of several positive allosteric modulators of strychnine-sensitive glycine receptors.

■ Projektleiter: G. Haeseler, M. Leuwer, J.J. Lambert, D. Belelli, Förderung: North East Scottish Technologies (NES Tech)

Industrial patent development project „Local anaesthetic-like action of a series of novel compounds“

■ Projektleiter: G. Haeseler, M. Leuwer, J.J. Lambert, D. Belelli; Förderung: F. A. Reckitt-Benkizer, Via The University of Liverpool

AG Klinische Schmerzforschung (PD Dr. M. Karst, Dr. M. Bernateck)

Eine Studie über die Wirkungen von SB681323 (MAP-Kinase-Inhibitor) auf Schmerzen und Sensibilisierung bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen nach Nervenstrauma

■ Projektleiter: M. Karst; Förderung: GSK

Psychosomatic Intervention for Patients with Multisomatoform Disorder in Different Somatic Specialities

■ Projektleiter: M. Karst, P. Henningsen (Psychosomatik, TU München)

Randomisierte, kontrollierte Studie zur Untersuchung des Einflusses von respiratorischem Feedback /RFB) auf Entspannungsparameter und klinische Parameter bei Patienten mit chronischen funktionellen Rückenschmerzen.

■ Projektleiter: M. Karst

Klinische, psychophysiologische, endokrinologische, immunologische und human-genetische Untersuchungen bei Patienten mit Multisomatoformer Störung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe.

■ Projektleiter: M. Bernateck, M. Karst, H. Gündel (Psychosomatik), M. Stuhmann-Spangenberg (Humangenetik), R. Jacobs (Immunologie/Rheumatologie), T. Hucho (Molekulare Genetik, Berlin)

Studie zur Evaluierung von quantitativ sensorischer Testung (QST) für den Nachweis von Simulation chronischer Rückenschmerzen.

■ Projektleiter: M. Karst, M. Bernateck

Detektion und Visualisierung von TNF-alpha bei Komplexen Regionalen Schmerzsyndromen (CRPSs)

■ Projektleiter: M. Bernateck, T. Brunkhorst, W. Knapp (Nuklearmedizin)

Spezifische antiinflammatorische Behandlung mit anti-TNF-alpha bei Komplexen Regionalen Schmerzsyndromen (CRPSs)

■ Projektleiter: M. Bernateck, M. Karst, F. Birklein (Mainz), R.D. Treede (Mannheim)

AG Gesundheitssystemforschung (J. Hollenhorst)

Strategien zur Steigerung der Versorgungsqualität bei gleichzeitiger ökonomischer Optimierung in Kliniken der Supramaximalversorgung

■ Projektleiter: J. Hollenhorst, H. Schröder; Förderung: div. Industrie

Interdisziplinäre Behandlungspfade zur Versorgung von Schockpatienten – mit Berücksichtigung von Medikamenteneffekten und Interaktionen. Empfehlungen der IAG Schock der DIVI.

■ Projektleiter: H.A. Adams (für die IAG Schock der DIVI); Förderung: Medtronic AG, B. Braun Melsungen

Behandlungsergebnisse bei Schwerbrandverletzten

■ Projektleiter: H.A. Adams

Interdisziplinäre retrospektive Fall-Kontroll-Studie Alkohol intoxikierter Patientinnen und Patienten unter besonderer Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Differenzen

■ Projektleiter: Lj. Verner

Originalpublikationen

Ahrens J, Heuft HG, Goudeva L, Przemek M. Rhesus immune globulin fails to prevent immunization after rhesus incompatible blood transfusion. *Transfus and Apher Sci* 2007; 36(2):139-42.

Athanassiadi K, Reiffen HP, Dickgreber N, Laenger F, Eschenbruch CM, Wilhelmi M, Haverich A. A different surgical approach for an intrathoracic expanding hematoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133(3):832-4.

Bernateck M, Rolke R, Birklein F, Treede R-D, Fink M, Karst M. Successful Intravenous Regional Block with Low-Dose Tumor Necrosis Factor- α Antibody Influximab for Treatment of Complex Regional Pain Syndrome. *Anesth Analg* 2007; 105(4):1148-51.

Bund M, Winterhalter M, Weilbach C, Piepenbrock S. Are there pulmonary vascular

or respiratory effects of prostaglandin vehicles (ethanol, glycine buffer) after intravenous infusion or inhalation? *Pneumologie* 2007; 61(11):721-4.

Cevikbas F, Schaefer L, Uhlig P, Robenek H, Theilmeier G, Echtermeyer F, Bruckner P. Unilateral nephrectomy leads to up-regulation of syndecan-2- and TGF- β -mediated glomerulosclerosis in syndecan-4 deficient male mice. *Matrix Biol.* 2007; 12: epub ahead of print.

Coldewey SM, Hartmann M, Schmidt DS, Engelking U, Ukena SN, Gunzer F. Impact of the rpoS genotype for acid resistance patterns of pathogenic and probiotic *Escherichia coli*. *BMC Microbiology* 2007; 7:21.

Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, Raymondos K, Nin N, Hurtado J, Tomacic V, González M,

- Elizalde J, Nightingale P, Abroug F, Pelosi P, Arabi Y, Moreno R, Jibaja M, D'Empaire G, Sandi F, Matamis D, Montañez AM, Anzueto A; VENTILA Group. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med*. E-pub Oct 27, 2007.
- Fink M, Kalpakcioglu B, **Karst M**, **Bernateck M**. Efficacy of a flexible orthotic device in patients with osteoporosis on pain and activity of daily living. *J Rehabil Med* 2007; 39(1):77-80.
- Goerler H, Warnecke G, **Winterhalter M**, Müller C, Ballmann M, Wessel A, Haverich A, Strüber M, Simon A. Heart-lung transplantation in a 14-year-old boy with Alström syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26(11):1217-8.
- Goetz GF, Hecker H, **Haeseler G**, Becker H, **Münste S**. Hyperintense cerebrospinal fluid on FLAIR images induced by ventilation with 100% oxygen. *Clin Neuroradiol* 2007; 17:108-15.
- Karst M**, Lünemann M, Wolkenstein E, Fink M. Acupunctura para tratar la epicondylitis lateral crónica del codo: un estudio clínico prospectivo, aleatorizado y controlado. *Rev Int Acupunct* 2007; 2:26-32.
- Karst M**. Comments on "cannabimimetic properties of ajulemic acid". *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322(1):420-1.
- Karst M**, **Winterhalter M**, **Münste S**, Francki B, **Hondronikos A**, Eckardt A, Hoy L, Buhck H, **Bernateck M**, Fink M. Auricular acupuncture for dental anxiety: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2007; 104(2):295-300.
- Khaladj N, Knobloch K, **Winterhalter M**, Shrestha M, Hildebrand F, Gerich T, Krettek C, Haverich A, Hagl C. Transthoracic echocardiography as a diagnostic tool in patients with thoracic stab wounds: Early ultrasonography evaluation in the emergency room. *Unfallchirurg* 2007; 16.
- Miemiets B, **Verner Lj**, Burruano L. Integration geschlechterspezifischer Inhalte in das Medizincurriculum- Ein Projekt zur Qualitätssteigerung der Lehre an der Medizinischen Hochschule Hannover. *Zeitschrift für Frauenforschung und Geschlechterstudien* 2007; 25(2):98-110.
- Osthaus WA**, **Huber D**, Beck, C, **Winterhalter M**, Boethig D, Wessel A, **Sümpelmann R**. Comparison of electrical velocimetry and transpulmonary thermodilution for measuring cardiac output in piglets. *Paediatr Anaesth* 2007; 17(8):749-55.
- Petersen B, Lucas-Hahn A, Lemme E, Herrmann D, Barg-Jues B, Carnwath JW, Ramackers W, Schuettler W, Tiede A, **Friedrich L**, Schwitzer R, Winkler M, Niemann H. Production and characterization of pigs transgenic for human thrombomodulin Xenotransplantation 2007; 14(4):371.
- Rahe-Meyer N**, **Winterhalter M**, Ahmed AI, Weilbach C, **Groß M**, **Piepenbrock S**, Pawlak M. Assessment of precision and reproducibility of a new myograph. *Biomed Eng Online* 2007; 6(1):49.
- Rahe-Meyer N**, Weilbach C, **Karst M**, Pawlak M, Ahmed AI, **Piepenbrock S**, **Winterhalter M**. In vivo myograph measurement of muscle contraction at optimal length. *Biomed Eng Online* 2007; 6(1):1.
- Reismann M, von Kampen M, Laupichler B, **Sümpelmann R**, Schmidt AI, Ure BM. Fast-track surgery in infants and children. *J. Pediatr Surg* 2007; 42(1):234-8.

Schröder P, **Grouven U**, Bender R. Können Mindestmengen für Knieprothesen anhand von Routinedaten errechnet werden? Ergebnisse einer Schwellenwertanalyse mit Daten der externen stationären Qualitätssicherung. *Orthopäde* 2007; 36:570-6.

Schürholz T, **Friedrich L**, Marx G, Kornau I, **Sümpelmann R**, **Scheinichen D**. Effect of Drotrecogin alfa (activated) on platelet receptor expression in vitro. *Platelets* 2007; 18(5):373-8.

Schürholz T, Keil O, Wagner T, Klinzing S, **Sümpelmann R**, Oberle V, Marx G. Hydrocortisone does not affect major platelet receptors in inflammation in vitro. *Steroids* 2007; 72(6-7):609-13.

Schürholz T, **Weißig A**, **Jüttner B**, Becker T, **Scheinichen D**. Ex vivo microvesicle formation after prolonged ischemia in renal transplantation. *Thromb Res* 2007; 120(2):231-6.

Schultz A, Kneif T, **Grouven U**, **Schultz B**. EEG-Monitoring zur Sedierungsüberwachung: Verkürzung der intensivstationären Behandlungsdauer. *Klin Neurophysiol* 2007; 38:198-202.

Teske J, Weller JP, Larsch K, Tröger HD, **Karst M**. Fatal outcome in a child after ingestion of a transdermal fentanyl patch. *Int J Legal Med* 2007; 121(2):147-51.

Ure BM, **Sümpelmann R**, Metzelder MM, Kuebler J. Physiological responses to endoscopic surgery in children. *Semin Pediatr Surg* 2007; 16(4):217-23.

Verner Lj, Kollmar CL, Dietrich D. Neuroleptic malignant syndrome or haloperidol toxicity: a case report and differential diagnosis. *J Psych Int Care* 2007; 2(2):122-5.

Weilbach C, Kedia G, Albrecht K, Heine J, **Piepenbrock S**, Jonas U, Breitmeier D. Evaluation of blood and breath alcohol measurement in patients with hepatocellular carcinoma during procedures in intubated patients with percutaneous ethanol instillation. *Georgian Med News* 2007; 144:49-52

Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Frauenberger P, Nesser G, Schmieder RE, Viell B, Marget W, Seewald M, Walger P, Stuttmann R, Speichermann N, Peckelsen C, Kurowski v, Osterhues HH, **Verner Lj**, Neumann R, Müller-Werdan U. For the Score-Based Immunoglobulin Therapie of Sepsis (SITS) Study Group: Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis. The SBITS study. *Crit Care Med* 2007; 35(12):2693-701.

Winterhalter M, Schiller J, **Münste S**, Bund M, Hoy L, Weilbach C, **Piepenbrock S**, **Rahe-Meyer N**. Prospective Investigation into the Influence of Various Stressors on Skin Impedance. *J. Clin Monit Comput* 2007; 30.

Winterhalter M, Brandl K, **Rahe-Meyer N**, **Osthaus A**. Hecker H, Hagl C, **Adams HA**, **Piepenbrock S**. Endocrine stress response and inflammatory activation during CABG surgery. A randomized trial comparing remifentanyl infusion to intermittent fentanyl. *EJA* 2007; 16:1-10.

Winterhalter M, **Adams HA**, Engels T, **Rahe-Meyer N**, **Zuk J**, Hagl C, Hecker H, **Piepenbrock S**. Endocrine stress response and myocardial outcome under balanced anesthesia with sevoflurane or TIVA with propofol in patients undergoing CABG. *Intensivmed* 2007; 44:166-77.

Übersichtsarbeiten

Adams HA, Trentz O - unter Mitarbeit der IAG Schock der DIVI. Die Erstversorgung des polytraumatisierten Patienten. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2007; 48:73-94.

Adams HA. Der Notfallplan des Krankenhauses - ungeliebt und unverzichtbar. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2007; 44:55-6.

Adams HA, Tecklenburg A. Der Notfallplan des Krankenhauses. Grundlagen und allgemeine Struktur. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2007; 44:88-97.

Adams HA. Hämodilution und Infusionstherapie bei hypovolämischem Schock. Klinisch-physiologische und pharmakologische Aspekte. *Anaesthesist* 2007; 56:371-9.

Adams HA. Volumen- und Flüssigkeitsersatz - Physiologie, Pathophysiologie, Pharmakologie und klinischer Einsatz (Teil I und II). *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2007; 48:448-460 (Teil I) und 518-540 (Teil II).

Adams HA. Patientenversorgung im Katastrophenfall - das EVK-Konzept. *Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung* 2007; 14:5-9.

Bender R, **Grouven U,** Ziegler A. Varianzanalyse für Messwertwiederholungen. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132:e61-4.

Flemming A, Adams HA. Rettungsdienstliche Versorgung beim Massenansturm von Verletzten (MANV). *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2007; 44:452-9.

Gastmeier P, Hoepfer MM, Stoll M, **Adams HA.** Der Notfallplan des Krankenhauses bei allgemeingefährlichen Infektionskrankheiten. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2007; 44:270-8.

Görlinger K, Csilla J, Hanke AA, Dirkmann D, Adamzik M, Hartmann M. **Rahe-Meyer N.** Perioperative coagulation management and control of platelet transfusion by point-of-care platelet function analysis. *Transfus Med Hemother* 2007; 34:396-411.

Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S. Der Kappa-Koeffizient. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132:e65-8.

Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S. Vergleich von Messmethoden. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132:e69-73.

Strauss JM, **Sümpelmann R.** Perioperative fluid guideline in preterms, newborns, toddlers and infants. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2007; 42(9):634-41.

Sümpelmann R, Hollenberger H, Schmidt J, Strauß JM. Empfehlungen zur perioperativen Infusionstherapie bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern. *AnästhIntensivmed* 2007; 48(3):73-7.

Sümpelmann R, Osthaus WA. Perioperative Flüssigkeitstherapie bei Kindern. DAAF Refresher Course 33. *Aktiv Druck* 2007; 89-98.

Sümpelmann R, Osthaus WA. The pediatric cardiac patient presenting for non cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20:216-20.

Vogt PM, Mailänder P, Jostkleigrewe F, Reichert B, **Adams HA.** Zentren für Schwerbrandverletzte in der Bundesrepublik Deutschland - Versorgungsstrukturen und Bedarf. *Chirurg BDC* 2007; 46:411-3.

Buchbeiträge, Herausgeberschaften

Adams HA, Flemming A, Friedrich L, Ruschulte H. Taschenatlas Notfallmedizin. Thieme Stuttgart 2007.

Adams HA, Flemming A, Gänsslen A (Hrsg). Kursbuch Leitender Notarzt. Eigenverlag Medizinische Hochschule Hannover, 7. Aufl 2007.

Adams HA, Flemming A. Schmerztherapie in der Notfallmedizin. In: Baron R, Strumpf M

(Hrsg): Praktische Schmerztherapie. Springer Berlin 2007;421-7.

Adams HA. Mythen und Fakten des Volumenersatzes. In: Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung (Hrsg): Refresher Course - Aktuelles Wissen für Anästhesisten. Nr. 33, Mai 2007, Hamburg. Aktiv Druck & Verlag Ebelsbach 2007;21-58.

Adams HA, Karst M. Modulation der Stressantwort durch Schmerztherapie. In: Kress HG (Hrsg): Aktuelle Schmerztherapie. Standards und Entwicklungen. ecomed Landsberg/Lech 2007; 1.1.2.1:1-14.

Bernateck M. Neuraltherapie und therapeutische Lokalanästhesie. In: Gutenbrunner C, Glaesener JJ, editors. Rehabilitation, Physikalische Medizin und Naturheilverfahren. Springer Heidelberg 2007;234-7.

Bernateck M, Putschky N, Zeidler H. Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises. In: Wirth CJ, Mutschler W, editors. Orthopädie und Unfallchirurgie. Thieme Stuttgart 2007;52-6.

Bernateck M, Putschky N, Zeidler H. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. In: Wirth CJ, Mutschler W. Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie. Thieme Stuttgart: 2007;222-34.

Karst M. Schmerzanamnese und begleitende Schmerztherapie. In: Ernst A, Freesemeyer WB, editors: Funktionsstörungen im Kopf-Hals-Bereich für Mediziner und Zahnmediziner. Thieme Stuttgart 2007;52-6, 130-45.

Schultz B, Schultz A. EEG-Monitoring im Operationssaal und auf der Intensivstation. In: Kramme W, editor. Medizintechnik. 3rd ed Springer Heidelberg 2007;683-7, 692.

Schultz B, Schultz A. EEG-Monitoring – Optimiert Patientensicherheit, Therapiequalität

und Behandlungsökonomie. In: GIT Verlag. Notfall- und Intensivmedizin. GIT Verlag Darmstadt 2007;28.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 88 Abstracts publiziert.

Promotionen

Kai Johanning (Dr. med.): Der Clot und nicht die Zeit entscheidet - Gerinnungsdiagnostische Untersuchung bei Lebertransplantationen.

Tanja Kegel (Dr. med.): Untersuchung zum Einfluss von Celecoxib und Dexamethason auf Schmerzen und Verlauf nach Bandscheibenoperation.

Till Piepenbrock (Dr. med.): Studie zum Vergleich von monophasischer und biphasischer interner Defibrillation während herzchirurgischer Eingriffe.

Christian Sommer (Dr. med.): Einfluss der hyperbaren Sauerstofftherapie auf die Funktion humaner Leukozyten.

Jörg Schiller (Dr. med.): Veränderung des elektrischen Hautwiderstandes unter dem Einfluss verschiedener Stressoren.

Alexander Schlee (Dr. med.): Untersuchung zum Einsatz von Katheter-Regionalanästhesien am Plexus brachialis zur peri- und postoperativen Analgesie.

Jan Steffens (Dr. med.): Kardiale Magnetresonanztomographie bei Patienten mit intrakoronarer Knochenmarkzelltherapie nach akutem Myokardinfarkt – Langzeit Follow-up.

Diplome

Henriette Schröder (Dr.): MBA – Health Care Management.

Patente

Haeseler G, Leuwer M, Belelli D, Lambert JJ (Inventors). A novel class of positive allosteric modulators of strychnine-sensitive glycine receptors. Applicants: Hannover Medical School, Universities of Liverpool and Dundee. Appl. Nr. WO2007/071967; Preliminary US-Patient Application (Marks & Clark, Liverpool).

Rahe-Meyer N. Device for examining the motor system of the human or animal body (Vorrichtung zur Untersuchung des motorischen Systems des menschlichen oder tierischen Körpers) Europa: EP 1414346.

Stipendiaten

Vanessa Buchholz, PhD-Stipendium des Zentrums für Systemische Neurowissenschaften finanziert vom MWK für drei Jahre für das Patent-Weiterentwicklungsprojekt „A novel class of positive allosteric modulators of strychnine-sensitive glycine receptors as novel treatment strategy in pain“.

Alyaksandr Dzyadzko (Dr. med.), Minsk: Stipendium über die Firma Fresenius.

Evren (Dr. med.), Istanbul: Stipendium über den DAAD.

Yauhen Santotski (Dr. med.), Minsk: Stipendium über die Firma Fresenius.

Mert Sentürk (Dr. med.), Istanbul: Stipendium über den DAAD.

Jyldyz Tulenova (Dr. med.), Moskau: Stipendium über den AWD.

Margarita Vyzhigina (Moskau) (Prof. Dr. med.), privates Stipendium.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hans Anton Adams (Prof. Dr. med.): Vorsitzender der Sektion Wissenschaft und Forschung der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensivmedizin und Notfallmedizin (DIVI), Sprecher der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Schock der DIVI, Vizepräsident der Deutschen Akademie für Anästhesiologische Fortbildung (DAAF), Herausgeber der Zeitschrift „Intensivmedizin und Notfallmedizin“ sowie Schriftleiter der Zeitschrift „Anästhesiologie & Intensivmedizin“. Darüber hinaus war er als Gutachter für folgende Zeitschriften tätig: „European Journal of Anaesthesiology“, „European Journal of Trauma“, „Deutsches Ärzteblatt“, „Anaesthetist“ und „Anästhesiologie & Intensivmedizin“.

Gertrud Haeseler (Prof. Dr. med.): Mitglied des Subkommittes Grundlagenforschung der DGAI. Gutachterliche Tätigkeit für die Zeitschrift „Eur J Anaesthesiol“.

Matthias Karst (PD Dr. med.): Gutachterliche Tätigkeiten für die Zeitschriften „Complement Ther Med“, „JAMA“, „Rheumatol“. Fachgutachter des Health Welfare and Food Bureau (Government of the Hong Kong Special Administrative Region, The People's Republic of China).

Siegfried Piepenbrock (Univ.-Prof. Dr. med.): Gutachterliche Tätigkeit für das Zentralblatt für Neurochirurgie, Ophthalmologica, Anästhesist und Landesvorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI).

Robert Sümpelmann (Prof. Dr. med.): Gutachterliche Tätigkeiten für die Zeitschriften „Pediatric Anesthesia“, „Der Anästhesist“, „Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie (AINS)“ und „Anästhesie und Intensivmedizin“ sowie Mitglied im Wissenschaftlichen Komitee

Deutscher Anästhesiekongress und im Experten-Panel von „Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie (AINS).

Gregor Theilmeier (Univ.-Prof. Dr. med.): Mitglied des Subkommittees Grundlagenforschung der DGAI und der „Taskforce Mentoring“ und „Fundraising“ des Sprecherkreises des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Wissenschaftlicher Nachwuchs der DGAI. Er nahm außerdem gutachterliche Tätigkeiten wahr für die Zeitschriften „Thrombosis & Haemostasis“, „J of Thrombosis & Haemostasis“, „Critical Care Medicine“, „Apoptosis“, „J Biological Optics“, „Transplantation International“ und „European Journal of Anesthesiology“.

Klinik für Rehabilitationsmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Christoph Gutenbrunner

Institut für Balneologie und Medizinische Klimatologie

■ Leiter: Prof. Dr. Christoph Gutenbrunner

Koordinierungsstelle Angewandte Rehabilitationsforschung

■ Leiter: Prof. Dr. Christoph Gutenbrunner, Dr. Inge Ehlebracht-König
Tel.: 0511 / 532-4100 • E-Mail: gutenbrunner.christoph@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/institut/physimed/index.htm

Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Klinik für Rehabilitationsmedizin mit dem Institut für Balneologie und Medizinische Klimatologie umfasst klinische und experimentelle Untersuchungen zur Wirksamkeit von Rehabilitationsmaßnahmen sowie physikalisch-medizinischen und balneologisch-klimatologischen Therapien. Ein Projekt der Grundlagenforschung ist gegenwärtig tierexperimentellen Arbeiten zur Bedeutung des craniomandibulären Systems auf die zentrale Verarbeitung chronifizierter Schmerzsyndrome gewidmet. Ergänzt werden diese Untersuchungen durch klinische Studien zu diesem in der aktuellen Schmerzforschung zunehmend an Bedeutung gewinnenden Thema. Mit der von der Deutschen Rentenversicherung Braunschweig-Hannover ausschließlich aus Drittmitteln geförderten Koordinierungsstelle „Angewandte Rehabilitationsforschung“ werden zahlreiche gemeinsame Projekte mit externen Rehabilitationseinrichtungen zum Bedarf und der Wirksamkeit einzelner Rehabilitationsformen (u.a. der arbeitsplatzorientierten Rehabilitation – JobReha) realisiert. Wegen der nach wie vor großen gesundheitsökonomischen Relevanz werden darüber hinaus Untersuchungen zur Frührehabilitation im Akutkrankenhaus fortgeführt. Einen dritten Schwerpunkt bilden klinische Studien zur Heil- und Hilfsmittelforschung mit Untersuchungen zur Wirksamkeit und klinischen Anwendbarkeit der Thermo- und Akupunktur sowie medizinisch-technische und klinische Untersuchungen aus der Rollstuhlforschung.

Forschungsprojekte

Die Rolle des craniomandibulären Systems bei der Entstehung von chronischen Schmerzsyndromen: Untersuchungen des modulatorischen Einflusses des craniomandibulären Systems auf die nozizeptive Verarbeitung im Rattenmodell

Die neurophysiologischen Mechanismen der Schmerzmodulation und Schmerzchronifizierung sind

trotz der beachtlichen experimentellen und klinischen Fortschritte noch nicht vollständig geklärt. Aktuelle Studien zeigen, dass das craniomandibuläre System (CMS) modulatorische Funktionen in der Schmerzverarbeitung hat und dass Störungen in diesem System eine Schmerzchronifizierung begünstigen können. So wird die Schmerzempfindlichkeit bei experimentell induzierten akuten und chronischen Schmerzen durch eine Aktivierung des CMS reduziert, weitere modulatorische Effekte des CMS auf experimentelle Schmerzreize zeigen sich in Form von Veränderungen von antinozizeptiven Hirnstammreflexen. Patienten mit einer craniomandibulären Dysfunktion (CMD) leiden öfter an chronischen Schmerzen als Gesunde und sind empfindlicher gegenüber experimentell zugeführten Schmerzen. In der Gesamtbevölkerung beträgt die CMD Prävalenz 12%, bei Patienten mit einem Fibromyalgie-Syndrom wird eine CMD Prävalenz von 75% angegeben. Bei chronischen Schmerzpatienten mit Chronifizierungsgrad III nach Gerbershagen mit unterschiedlichen Schmerzsyndromen beträgt die

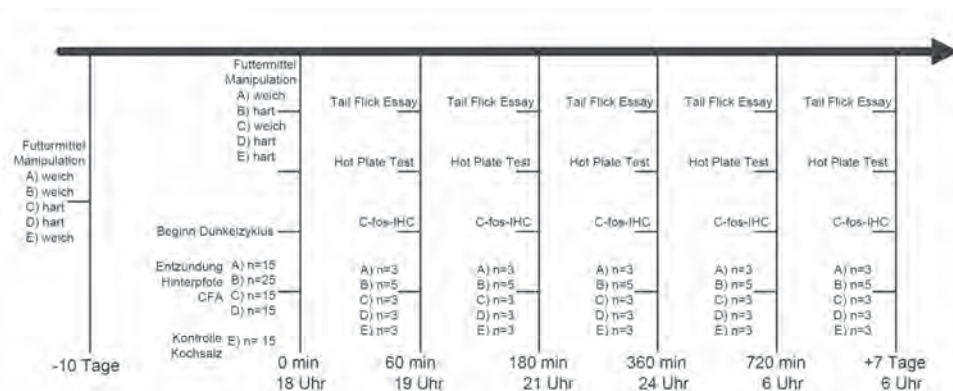


Abb. 1: Zeitkinetik für verhaltensphysiologische Messungen und c-fos Immunhistochemie im chronischen Schmerzmodell an der Ratte bei Aktivierung des Craniomandibulären Systems durch Futtermittel Manipulation. Futtermittel Manipulation: Weiches Futter wird durch Mahlen von Pellets und Zusatz von Trinkwasser erzeugt (50g/kg KGW Pellets und 200ml/kg KGW Trinkwasser). C-fos-IHC: c-fos Immunhistochemie. CFA: Komplettes Freundsches Adjuvans.

Prävalenz sogar 100%. CMD wird damit als Risikofaktor für die Chronifizierung von verschiedenen chronischen Schmerzsyndromen gesehen. Daraus ergibt sich die Perspektive, über die Behandlung der Funktionsstörungen im CMS chronische Schmerzen zu behandeln. Das hier beschriebene Forschungsprojekt soll vor diesem Hintergrund die Frage klären, ob im chronischen Schmerzmodell an der Ratte das Kauverhalten die c-fos Expression auf Hirnstammebene und das nozifensive Verhalten der Versuchstiere verändert. C-fos ist das Produkt eines Proto-Onkogens und wirkt als Transkriptionsfaktor im Zellkern. Die Induktion der c-fos Expression bei extrakraniellen nozizeptiven Reizen sowie Reizen aus der orofazialen Region auf spinaler Ebene und deren Suppression durch eine Aktivierung der Kaumuskulatur sind bereits beschrieben worden.

An fünf definierten Zeitpunkten (60, 180, 360, 720, und 7920 min) wurden bei männlichen Sprague Dawley Ratten (n= 85) verhaltensphysiologische Messungen („Hot-Plate-Test“ und „Tail-Flick-Essay“) und anschließend immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt. Die Tiere waren je nach Futtermittelmanipulation und experimentell erzeugter Entzündung der Hinterpfote mit Komplettem Freundsches Adjuvans (CFA) in 5 Gruppen (A bis E) eingeteilt (siehe Abb.1).

Der Tail-Flick-Essay konnte keine statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen. Der Mittelwert betrug in den einzelnen Gruppen zwischen 2,26 Sekunden (Standardabweichung $\pm 0,49$ Sekunden) in Gruppe E und 2,72 Sekunden (Standardabweichung $\pm 0,56$ Sekunden) in Gruppe C. Bei der Durchführung des Hot-Plate-Test konnten signifikante Unterschiede gezeigt werden (Abb.2). Die niedrigsten Latenzzeiten wurden in Gruppe A gemessen (4,42sec, STABW $\pm 1,1$ sec), die höchsten in Gruppe D (6,54sec, STABW $\pm 2,9$ sec). Die Mittelwerte wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) miteinander verglichen. A gegen B und A gegen D waren statistisch signifikant.

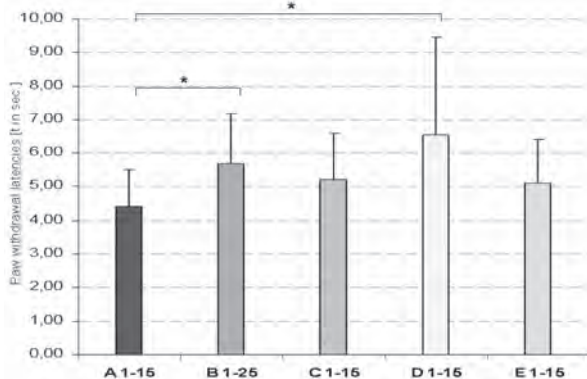


Abb. 2: Verhaltensphysiologische Messung mittels „Hot Plate Test“. Dargestellt sind die Mittelwerte der Latenzzeiten mit Standardabweichung in den einzelnen Gruppen. Gruppe A (n=15), B (n=25), C (n=15), D (n=15) und E (n=15). Die Mittelwerte wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) miteinander verglichen. A gegen B und A gegen D waren statistisch signifikant.

Da nur beim Hot-Plate-Test und nicht beim Tail-Flick-Essay Unterschiede verzeichnet wurden, kann davon ausgegangen werden, dass supraspinale Mechanismen die Schmerzverarbeitung beeinflussen. Ratten in den Versuchsgruppen, die auf hartes Futtermittel umgestellt wurden oder kontinuierlich hartes Futtermittel bekamen, waren schmerzempfindlicher als Ratten mit weichem Futtermittel. Die vorläufigen Ergebnisse dieser Studie unterstreichen somit die mögliche Bedeutung des Kiefer-Kau-Systems bei der nozizeptiven Verarbeitung.

■ Projektleiter: MJ. Fischer. Kooperationspartner: M. Stephan, A. Schmiedl, Abteilung Funktionelle und Angewandte Anatomie, H. Hedrich, Zentrales Tierlabor und Institut für Versuchstierkunde, J. Ro, Department of Biomedical Sciences (University of Maryland, Baltimore), P. Svensson, Department of Clinical Oral Physiology and Department of Oral and Maxillofacial Surgery (University of Aarhus Denmark); Förderung: Leistungsorientierte Mittelvergabe der Medizinischen Hochschule Hannover

Weitere Forschungsprojekte

Verbesserung der Schnittstelle zwischen Rehabilitationsklinik und Betrieb im Sinne einer arbeitsplatzorientierten Rehabilitation (JobReha).

■ Projektleiter: Chr. Gutenbrunner; Kooperationspartner: Deutsche BKK, Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover, Gesundheitszentrum Hannover, Deutsche Post, Volkswagen Nutzfahrzeuge, Abt. Arbeitsmedizin MHH, Rehazentrum Bad Pyrmont, Bad Eilsen; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Erarbeitung und Evaluation sekundärpräventiver Interventionen am Kurort für Patienten mit chronischen Erschöpfungssyndromen

■ Projektleiter: Chr. Gutenbrunner; Kooperationspartner: Institut für Rehabilitationsmedizin und Balneologie Bad Wildungen, Ludwig-Boltzmann-Institut für Rhythmusforschung; Förderung: Europäische Union

Craniomandibuläre Dysfunktion und extrakranielle Schmerzen bei neuromuskulären Erkrankungen. Korrelations- und Querschnittsstudie

■ Projektleiter: M. Fischer, Chr. Gutenbrunner; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Manuelle Medizin

Schmerzmodulation durch Behandlung des Craniomandibulären Systems mit Aufbißbehelfen bei Patienten mit Komplex regionalem Schmerzsyndrom

■ Projektleiter: M. Fischer, M. Fink; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Manuelle Medizin

Bewegung und Entspannung bei Patientinnen mit Mammakarzinom

■ Projektleiter: M. Schwarze; Kooperationen: Abteilung Psychosomatik und Psychotherapie, Gynäkologische Psychosomatik der MHH; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

Untersuchung zur Bedeutung der Wohnortferne für Patienten in Kuren und Rehabilitationsmaßnahmen

■ Projektleiter: Chr. Gutenbrunner; Kooperationspartner: Klinik Niedersachsen, Bad Nenndorf; Förderung: Deutscher Heilbäderverband

Erfassung des Rehabilitationsbedarfs und Testung der ICF-Core-Sets für die Frührehabilitation und bei Patientinnen und Patienten nach Organtransplantationen (Multi-centre-Studie)

■ Projektleiter: Chr. Gutenbrunner, G. Küther; Kooperation: ICF Reseach Branch der LMU, München

Untersuchungen über psychische Wirkungen thermoneutraler Vollbäder bei Gesunden sowie Patienten der Psychosomatischen Rehabilitation

■ Projektleiter: Chr. Gutenbrunner; Kooperationspartner: Klinik am Hasenbach, Clausthal-Zellerfeld

Untersuchung zu Wirkung und Wirksamkeit der Kältekammertherapie bei Chronischen Rückenschmerzen

■ Projektleiter: Chr. Gutenbrunner; Kooperationspartner: Abteilung für Physikalische und Rehabilitative Medizin sowie Neurophysiologische Abteilung, Zentralkrankenhaus Bremen-Ost

Validierung eines Protokolls zur klinischen Prüfung der Fahreigenschaften handbetriebener Rollstühle

Projektleiter: G. Küther

Entwicklung und klinische Prüfung eines berührungslos arbeitenden Handthermometers zur Oberflächentemperaturmessung in der klinischen Diagnostik

■ Projektleiter: M. Meggle, G. Küther, Chr. Gutenbrunner

Untersuchung zur Auswirkung unterschiedlicher operativer Verfahren bei totaler Laryngektomie auf die postoperative stimmliche Rehabilitation

■ Projektleitung: Chr. Gutenbrunner; Kooperationspartner: Rehabilitationsklinik Bad Münde

Einfluss und Wirksamkeit von Akupunktur auf die Lebensqualität und das Schmerzempfinden von Patienten mit klinisch gesicherter Osteoporose

■ Projektleiter: J. Schiller

Untersuchung der Wirksamkeit einer osteopathischen Behandlungstechnik nach dem Faszien-Distorsions-Modell bei schmerzhaft eingeschränkter Schulterbeweglichkeit

■ Projektleiter: M. Fink

Originalpublikationen

Bernateck M, Rolke R, Birklein F, Treede RD, **Fink M**, Karst M. Successful Intravenous Regional Block with Low-Dose Tumor Necrosis Factor- α -antibody Infliximab for Treatment of Complex Regional Pain Syndrome 1. *Anesth Analg* 2007;105:1148--51.

Fink M, Kalpakcioglu B, Karst M, Bernateck M. Efficacy of a flexible orthotic device in patients with osteoporosis on pain and activity of daily living. *J Rehabil Med.* 2007;39(1):77-80.

Ismail F, Demling A, Hessling K, **Fink M**, Stiesch-Scholz M. Short-term efficacy of physical therapy compared to splint therapy in treatment of arthrogenous TMD. *J Oral Rehabil.* 2007 Nov;34(11):807-13.

Fink M, Ismail F, Heßling K, Fischer M, Stiesch-Scholz M, Demling A. Einsatz der physikalischen Therapie bei der Behandlung der kranio-mandibulären Dysfunktion. Eine prospektive, randomisierte klinische Studie. *Manuelle Medizin* 2007; (45):255–260.

Fink M, Vogt L, **Gutenbrunner Chr**, Banzer W. Einsatz von Orthesen in der adjuvanten Osteoporose-Therapie. *Osteoporose & Rheuma* aktuell **2/07**: 1-6 (2007).

Frink M, Klaus AK, **Küther G**, Probst C, Gösling T, Kobbe P, Hildebrand F, Richter M, Giannoudis PV, Krettek C, Pape HC. Long term results of compartment syndrome of the lower limb in polytraumatised patients. *Injury, Int. J. Care Injured* 38: 607-613 (2007).

Gutenbrunner C,. Ward AB, Chamberlain MA. White Book on Physical and Rehabilitation Medicine in Europe. *J. Rehabil. Med.* 45, Suppl. 1: 1-48 (2007).

Karagülle O, **Smorag U**, **Candir F**, **Gundermann G**, Jonas U, Becker AJ, **Gehrke A**, **Gutenbrunner C**. Clinical study on the effect of mineral waters containing bicarbonate on the risk of urinary stone formation in patients with multiple episodes of CaOx-urolithiasis. *World. J.*

Urol. 2007 (published online): 10.1007/s00345-007-0144-0.

Karst M, Winterhalter M, Munte S, Francki B, Hondronikos A, Eckardt A, Hoy L, Buhck H, Bernateck M, **Fink M**. Auricular acupuncture for dental anxiety: a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2007;104(2):295-300.

Kobelt A, Grosch E, Wasmus A, Ehlebracht-König I, **Schwarze M**, Krähling M, **Gutenbrunner C**. Lässt sich die Bewilligung einer Leistung zur medizinischen Rehabilitation mit dem Ausmaß der Erschöpfung und der subjektiven Rehabilitationsbedürftigkeit vorhersagen? Entwicklung, Ergebnisse und Akzeptanz eines kurzen Screeningfragebogens. *Rehabilitation*, 46, 33-40.

Winterhalter M, **Schiller J**, Munte S, Bund M, Hoy L, Weilbach C, Piepenbrock S, Rahe-Meyer N. Prospective investigation into the influence of various stressors on skin impedance. *J. Clin. Monit. Comput*. 2007 (published online) DOI: 10.1007/s10877-007-9107-7 Springer 2007.

Übersichtsarbeiten

Gutenbrunner Chr. PM&R in Europe. *ISPRM News & Views*, July 2007.

Buchbeiträge und Herausgeberschaft

Gutenbrunner Chr, Hamann T, Hübner J, **Schwarze M**, Neises M. Entwicklung eines Reha-Scores zur Abschätzung des Rehabilitationsbedarfs bei Patientinnen mit Mammakarzinom. 16. Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium. DRV-Schriften, Band 72, S. 468-470 (2007).

Gutenbrunner C, Ward AB, Chamberlain MA. Cartea Alba a Specialitatii de Medicina Fizica si de Reabilitare in Europe. Editura Universitara "Carol Davila". Bucuresti 2006.

Kobelt A, Hesse B, Grosch E, Gebauer E, Krähling M, **Gutenbrunner C**. Wollen psychisch erkrankte Versicherte, die eine befristete Rente wegen voller Erwerbsminderung beziehen, wieder ins Erwerbsleben eingegliedert werden? 16. Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium. DRV-Schriften, Band 72, S. 314-316 (2007).

Schwarze M. (Psychologische Interventionen (Psychological Interventions). In Chr. Gutenbrunner & J.-J. Glaesener (Ed.), *Rehabilitation, Physikalische Medizin, Naturheilverfahren*. Heidelberg: Springer; 2007. p. 202-204.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 10 Abstracts publiziert.

Promotionen

Lars Hagemeyer (Dr. med.): Laborexperimentelle und klinische Prüfung der Fahreigenschaften unterschiedlicher Vorderradsysteme handbetriebener Rollstühle.

Jörg Schiller (Dr. med.): Prospektive Untersuchung zum Einfluss verschiedener Stressoren auf die Hautimpedanz neurologisch gesunder Probanden.

Hamann, Till (Dr. med.): Das subjektive Rehabilitationsbedürfnis von Frauen mit Brustkrebs.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gutenbrunner, Chr.: Fachgutachtertätigkeit: *Rheumatology, Journal for Rehabilitation Medicine, Zeitschrift für Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin, Aktuelle Rheumatologie, Österreichische Akkreditierungsanstalt für Hochschulen; Mitherausgeber der Zeitschrift für Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin; wissenschaftliche*

Beiräte: Aktuelle Rheumatologie, Forschende Komplementärmedizin, Balneologia Polska, Physical Medicine, Rehabilitation, Health (Bulgarien); Institutsleitungen außerhalb der MHH: Institut für Rehabilitationsmedizin und Balneologie Bad Wildungen, Institut für Rehabilitation und Balneologie Bad Pyrmont; Vorstandspositionen und Arbeitsgruppenleitungen: Vice-President for Europe of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine, Vice-President of the International Society for Medical Hydrology, Treasurer of the European Society for Physical and Rehabilitation Medicine, Chairman of the Professional Practice Committee of the Section for Physical and Rehabilitation Medicine of the Union Européenne des Médecins Spécialistes, Beisitzer im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Beisitzer im Vorstand der Arbeitsgemeinschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Mitglied der Studienkommission der MHH, Vorstandsmitglied im Verein zur Förderung der Rehabilitationswissenschaften in Niedersachsen und Bremen, 2. Beisitzer und Sprecher der Projektgruppe Rehabilitation im Regionalen Kooperativen Rheumazentrum Hannover, Sprecher der gemeinsamen Arbeitsgruppe DRG der deutschen PMR-Fachgesellschaften, Mitglied der Arbeitsgruppe Prävention und Rehabilitation der Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften, Vorsitzender des Ausschuss Wissenschaft, Forschung und Entwicklung des Deutschen Heilbäderverbands.

Küther, G.: Wissenschaftlicher Beirat: Zeitschrift Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin. Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.

Institut für Sportmedizin

■ **Direktor: Prof. Dr. Uwe Tegtbur**

Tel.: 0511 / 532-5499 • E-Mail-Adresse: tegtbur.uwe@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sportmedizin.htm

Forschungsprofil

Forschungsschwerpunkte des Instituts für Sportmedizin sind:

- Wirkung von körperlichem Training bzw. von Alltagsaktivität vor und nach Herz- bzw. Lungentransplantation.
- Anwendungsbezogene Forschung im Bereich Leistungsdiagnostik und Leistungssteuerung, auch im Behindertensport.
- Grundlagenorientierte Forschung in der Sportphysiologie (muskuläre Ermüdung, Gewebepufferung, Atmungsregulation, Hypoxie).

Neben den Tätigkeiten in Forschung und Lehre führt das Institut für Sportmedizin, geregelt durch einen Kooperationsvertrag mit dem Landessportbund Niedersachsen e.V. und der Klinikum Region Hannover GmbH, Untersuchungen der niedersächsischen Kaderathleten sowie Betreuungen der Spitzenathleten im Olympiastützpunkt Niedersachsen im vom Deutschen Olympischen Sportbund lizenzierten Untersuchungszentrum im Sportleistungszentrum Hannover durch.

Forschungsprojekt

Die Rolle des Sauerstofftransfers im Ausdauersport

Unter Sauerstofftransfer wird der Transport des Sauerstoffs aus der Luft bis hin zum Energie produzierenden Mitochondrium verstanden. Die hieran beteiligten Prozesse sind: Konvektion in der Lunge, Diffusion von der Alveole ins Blut, Bindung ans Hämoglobin, Konvektion im Kreislaufsystem, O₂-Dissoziation vom Hämoglobin, Diffusion in die arbeitenden Zellen, Diffusion in den arbeitenden Zellen zu den Mitochondrien und der O₂-Umsatz in den Mitochondrien. Durch ein Ausdauertraining wird diese gesamte Kette so entwickelt, dass die Energiemenge, die aerob zur Verfügung gestellt wird, deutlich erhöht wird. Als Maß für die Leistungsfähigkeit (Kapazität) dieser Kette dient die Maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max, aerobe Kapazität). Diese aerobe Kapazität kann auch in Watt/kg Körpergewicht auf dem Fahrradergometer gemessen werden, da die Beziehung zwischen Leistung und Sauerstoffaufnahme linear ist, weil der Wirkungsgrad bei Fahrradergometrie kaum variiert. Je höher die aerobe Kapazität, desto größer ist die Energie, die oxidativ bereit gestellt werden kann. Eine hohe aerobe Kapazität ist daher eine Grundvoraussetzung für eine gute Ausdauerleistungsfähigkeit. Wie jede Kette ist auch diese so stark wie das schwächste Glied. Ein schwaches Glied scheint das Blutvolumen (in Zusammenhang mit der Kreislauffunktion) zu sein, denn hier kann zum Einen über Manipulationen die aerobe Kapazität beeinflusst werden und zum Anderen korrelieren VO₂max und Blutvolumen sehr eng.

Neben der maximalen Sauerstoffaufnahme gibt es aber noch eine zweite Größe, die die Ausdauerleistungsfähigkeit bestimmt: die Ausdauerkapazität. Sie wurde 1973 von (Costill & al.) definiert als die Fähigkeit bei gegebener Intensität (zum Beispiel bei 80 % der maximalen Leistung oder der VO₂max) möglichst lange arbeiten zu können. Da in die Ausdauerleistungsfähigkeit beide Komponenten einfließen, müssen auch beide berücksichtigt werden, wenn man das Zustandekommen einer sportlichen Leistung analysiert. Je nachdem welche Komponente überwiegt, hat das Einfluss auf die Ansprüche an die VO₂max, die zu einer Topleistung Voraussetzung ist. Bei einer hohen Ausdauerkapazität kann die gleiche Ausdauerleistung mit niedriger VO₂max erbracht werden. Aus unseren früheren Untersuchungen lässt sich z. B. ableiten, dass man ein einstündiges Zeitfahren bei einer hohen Ausdauerkapazität mit ca. 83% der VO₂max bei einer niedrigen mit ca. 69% der VO₂max bestreiten kann.

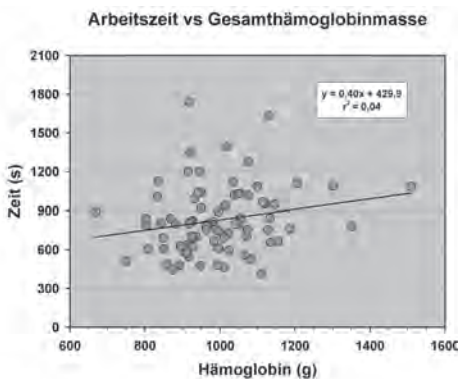


Abb. 1

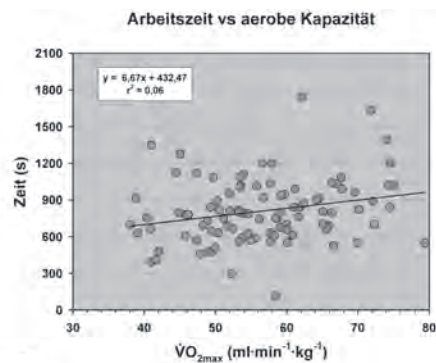


Abb. 2

Da die Ausdauerkapazität neben der VO₂max offensichtlich großen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit hat, ist es wichtig zu wissen, durch welche Faktoren sie beeinflusst bzw. begrenzt wird, um sie möglicherweise durch spezielles Training gezielt zu entwickeln.

Fragestellungen: Wie steht die Ausdauerkapazität mit der aeroben Kapazität, mit der Hämoglobinkonzentration, der Gesamthämoglobinmasse und kinetischen Daten der Sauerstoffaufnahme in Beziehung.

Methode:

108 männliche Probanden aus den Ball- und Ausdauersportarten nahmen an der Studie teil. Die durchschnittliche Leistung war 4,27 Watt/kg. Die Spanne der relativen maximalen Sauerstoffaufnahme pro kg reichte von 0.039-0.080 l/kg/min. Der Bereich umfasste relativ gering ausdauertrainierte Sportler bis zu Weltklasseathleten im Bereich Triathlon und Radsport.

Zur Bestimmung der aeroben Kapazität wurde ein Stufentest auf dem Fahrradergometer durchgeführt. Die Ausdauerkapazität wurde in einem Dauertest auf den Fahrradergometer bestimmt. Nach einer 6-minütigen Aufwärmphase bei 30% W_{max} folgte eine Erhöhung auf 80% W_{max} (Trittfrequenz: 80-90 U/min). Es wurde bis zur subjektiven Erschöpfung gearbeitet. Das Blutvolumen bzw. die Gesamthämoglobinmasse wurde mittels der CO-Methode (Schmidt, Böning, Maassen & Schneider, 1994) gemessen. Während der Tests wurden Atemgrößen, Herzfrequenz und Laktat gemessen. Die

Sauerstoffaufnahme aus der 80% Phase der Dauertests wurde mit Hilfe einer monoexponentiellen Gleichung mit einem linearen Glied angepasst.

Ergebnisse und Diskussion:

Wie schon mehrfach gezeigt, gibt es eine enge Beziehung zwischen der aeroben Kapazität (VO_{2max}) also dem Standardmaß für die Ausdauerleistungsfähigkeit und der Gesamthämoglobinmasse ($r^2=0,36$; $p<0,001$) aber keine Korrelation zur Hämoglobinkonzentration. Die Ausdauerkapazität variierte stark.

Die mittlere Arbeitszeit lag bei 797s. Die Spanne reichte von 116s bis 1740s. Die Dauer allerdings korrelierte (Signifikanzniveau: $p<0,01$) weder signifikant mit der Gesamthämoglobinmasse ($r^2=0,041$; Abb. 1) noch mit der Hämoglobinkonzentration ($r^2=0,000$). Überraschenderweise gab es keine signifikante Beziehung zwischen der aeroben Kapazität und der Ausdauerkapazität ($r^2=0,06$; Abb. 2). Von den kinetischen Daten zeigten weder die Zeitkonstante, die als Maß für das Sauerstoffdefizit angesehen wird ($r^2=0,009$) noch die Steigung der VO_2 (lineares Glied) im sogenannten Steady-State, die als Ermüdungsindikator gesehen wird ($r^2=0,05$), einen signifikanten Zusammenhang mit der Arbeitszeit.

Schlussfolgerungen:

Die Dauerleistungsfähigkeit bei submaximalen Belastungen scheint (bei physiologischen Bedingungen) also nicht durch Größen des Sauerstofftransports begrenzt zu sein. Als limitierende Faktoren kommen zum Beispiel Veränderungen der muskulären Erregbarkeit während der Belastung, Anstieg der Körpertemperatur, Wirkung von freien Radikalen und/oder Substratverarmung in Frage.

Literatur:

Costill DL, Thomason H, Roberts E. Fractional utilisation of the aerobic capacity during distance running. *Med Sci Sports Exerc* 1973;5:248-52.

■ Projektleiter: Schmidt W, Böning D, Maassen N, Schneider G. Die Bedeutung des Blutvolumens für den Ausdauersportler. *Physiologische und unphysiologische Aspekte. Leistungssport* 1994 Feb. 16; 24. Jahrgang (5):27-36; Förderung: Bundesinstitut für Sportwissenschaft.

Weitere Forschungsprojekte

Die Auswirkungen der Kohlenhydratgabe während eines hochintensiven, intervallartigen Trainings auf die Ausdauerleistungs-, Sprint- und Regenerationsfähigkeit

■ Projektleiter: Prof. Dr. N. Maassen; Förderung: Unterstützt vom Bundesinstitut für Sportwissenschaft

Die Wirkung von respiratorischen und metabolischen Veränderungen des Säuren-Basen-Status auf die muskuläre Leistungsfähigkeit und die Atmungsregulation

■ Projektleiter: Prof. Dr. N. Maassen

Die Wirkung eines hochintensiven, intervallartigen Trainings Monate auf Dauerleistungsfähigkeit und Regenerationsfähigkeit

■ Projektleiter: Prof. Dr. N. Maassen; Mitarbeit: Maja Frische wird unterstützt vom evangelischen Studienwerk Villigst; Förderung: Unterstützt vom Bundesinstitut für Sportwissenschaft

Planung, Durchführung und Evaluation des Betriebssports der Berufsfeuerwehr in Hannover. Unterstützt durch Personalmittel in Höhe von ca. 50000,- Euro durch die Stadt Hannover

■ Projektleiter: Prof. Dr. N. Maassen

Zusammenhang zwischen Säuren-Basen-Status, Atmungsregulation und Dauerleistungsfähigkeit

■ Projektleiter: Prof. Dr. N. Maassen

Die Wirkung von intermittierender Hypoxie in Ruhe auf die Ausdauerleistungsfähigkeit von großen und kleinen Muskelgruppen

■ Projektleiter: Prof. Dr. N. Maassen

Ist die durch muskuläre Aktivität hervorgerufene Erhöhung der Erregbarkeit leistungsfördernd?

■ Projektleiter: Dr. V. Shushakov

Effekte von körperlichem Training auf die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität nach Lungentransplantation.

■ In Kooperation mit HTTG-Chirurgie der MHH: Projektleiter: Prof. Dr. U. Tegtbur, Dr. E. Gützlaff

Effekte von körperlichem Training auf Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und kardiovaskuläre Risikofaktoren 3 Jahre nach Herztransplantation

■ In Kooperation mit HTTG-Chirurgie der MHH: Projektleiter: Prof. Dr. U. Tegtbur, Dr. E. Gützlaff

Medizinisch-wissenschaftliche Betreuung der Sledge-Eishockeymannschaft Entwicklung leistungsdagnostischer Testverfahren für die Behindertensportart

■ Projektleiter: Prof. Dr. U. Tegtbur (in Kooperation mit Med. Informatik, TU Braunschweig); Förderung: Bundesinstitut für Sportwissenschaft

Effekte von Ausdauer- vs. Krafttraining auf das Fatigue-Syndrom bei MS-Patienten.

■ Projektleiter in Kooperation mit Abt. Neurologie: Prof. Dr. U. Tegtbur

Körperliche Aktivität und Training bei Kindern und Jugendlichen mit CF

■ In Kooperation mit Abt. Pädiatrische Pneumologie: Projektleiter: Prof. Dr. U. Tegtbur

Cyber-Marathon – Effekte körperlichen Trainings auf die Alltagsaktivität übergewichtiger Kinder

■ Projektleiter: Prof. Dr. U. Tegtbur (in Kooperation mit Med. Informatik, TU Braunschweig)

Psychosoziale Betreuung, Ernährungsmanagement sowie kontrolliertes Rekonditionierungstraining und deren Einfluss auf die Lebensqualität bei Kunstherzpatienten

■ In Kooperation mit HTTG-Chirurgie der MHH: Projektleiter: Prof. Dr. U. Tegtbur, Dr. E. Gützlauff

Originalpublikationen

Boning D, Klarholz C, Himmelsbach B, Hutler M, **Maassen N**. Causes of differences in exercise-induced changes of base excess and blood lactate. *Eur.J.Appl.Physiol* 2007 Jan.;99(2):163-71.

Boning D, Klarholz C, Himmelsbach B, Hutler M, **Maassen N**. Extracellular bicarbonate and non-bicarbonate buffering against lactic acid during and after exercise. *Eur.J.Appl.Physiol* 2007 Apr. 21;100(4):457-67.

Kugler C, Fischer S, Gottlieb J, **Tegtbur U**, Welte T, Goerler H, Simon A, Haverich A, Strueber M. Symptom experience after lung transplantation: impact on quality of life and adherence. *Clin. Transplant.* 2007 Sept.;21(5):590-6.

Shushakov V, Stubbe C, Peuckert A, Endeward V, **Maassen N**. The relationships between plasma potassium, muscle excitability and fatigue during voluntary exercise in humans. *Exp.Physiol* 2007 July;92(4):705-15.

Whitham M, Laing SJ, Jackson A, **Maassen N**, Walsh NP. Effect of exercise with and without a thermal clamp on the plasma heat shock protein 72 response. *J.Appl.Physiol* 2007 Oct.;103(4):1251-6.

Zange J, Beisteiner M, Muller K, **Shushakov V, Maassen N**. Energy metabolism in intensively

exercising calf muscle under a simulated orthostasis. *Pflugers Arch.* 2007 Oct. 17;455(6):1153-63.

Buchbeiträge

Maassen, M., Kummer, O., and Maassen, N. Die Auswirkungen der Kohlenhydratgabe während eines hochintensiven, intervallartigen Trainings auf die Ausdauerleistung-, Sprint- und Regenerationsfähigkeit. In: Bundesinstitut für Sportwissenschaft, ed. *Forschungsförderung 2006/07*. Bonn: BGo Media GmbH, Bonn; 2007. p. 109-114

Abstracts

2007 wurden insgesamt 10 Abstracts publiziert.

Wissenschaftspreise

Mirja Maassen: Posterpreis auf dem 40. Deutschen Sportärztekongress, zum Thema „Die Wirkung von Kohlenhydratgaben während hochintensiver Intervallararbeit auf den Energiestoffwechsel und den Wasserhaushalt.“

Bachelor etc.

Ellen Knoblich (Bachelor): Vergleich der Ergebnisse 2 verschiedener Stufentests und die daraus folgenden Aussagen über die Ausdauerkapazität.

Oliver Kummer (Staatsexamen): Die Wirkung von intervallartigem Training auf die maximale O₂-Aufnahme und die Ausdauerkapazität.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Prof. Maassen , Prof. Tegtbur; Gutachtertätigkeiten für internationale Fachzeitschriften.

Institut Humangenetik

■ Direktor: Prof. Dr. Jörg Schmidtke

Tel.: 0511 / 532-6537 • E-Mail: schmidtke.joerg@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/institute/humangenetik/html

Forschungsprofil

Forschungsschwerpunkt des Instituts ist die molekulare Analyse genetischer Variabilität im Zusammenhang mit erblichen Erkrankungen, der Feststellung von Identität und Abstammung, der Evolution, der Entwicklung und dem Verhalten. Ein zentrales Forschungsthema ist die Analyse des Y-chromosomalen Genlocus TSPY, dem eine Rolle im Zusammenhang mit männlicher Fertilität und der Entstehung gonadaler Tumoren zugeschrieben wird. Im Vordergrund der molekulargenetischen Analyse von erblichen Erkrankungen stehen das Marfan-Syndrom, die familiäre Hämochromatose, die Mukoviszidose, der Morbus Osler und mögliche Erkrankungen des Cannabinoidsystems. - Mehrere international koordinierte Projekte betreffen die Strukturierung und Qualitätssicherung der human-genetischen Krankenversorgung und der ärztlichen Fortbildung in Humangenetik.

Forschungsprojekte

Morbus Osler - Hereditäre Hämorrhagische Telangiektasie: Untersuchung der Genotyp-Phänotyp-Beziehung bei HHT-Patienten mit hepatischer Manifestation

Die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT; OMIM 187300), auch als Morbus Osler oder Osler-Rendu-Weber (ORW) –Syndrom bezeichnet, ist eine weltweit beobachtete autosomal dominant vererbte Gefäßerkrankung. Für die kaukasische Bevölkerungen wird eine durchschnittliche Prävalenz von etwa 1/10000 angenommen.

Die Expressivität der HHT ist variabel. Die Penetranz ist hoch und hängt vom Alter ab. Mehr als 90% aller Patienten leiden an rezidivierender Epistaxis. Diese ist meistens Erstmanifestation der Erkrankung und tritt häufig bereits in der Kindheit oder Pubertät auf. Teleangiektasien der Haut manifestieren sich meist später und sind hiermit in der Regel das zweite Symptom der Erkrankung. Prädilektionsstellen sind insbesondere Gesicht, Zunge und Finger. Die vaskulären Fehlbildungen bestehen aus direkten arteriovenösen Verbindungen dünnwandiger Aneurysmen und reichen von kleinen Teleangiektasien bis hin zu großen viszeralen arteriovenösen Malformationen (AVMs). Während kutan und subkutan auftretende Fehlbildungen heutzutage eine gute Prognose haben, kann eine Beteiligung innerer Organe zu ernsthaften Problemen führen. Pulmonale AVMs können nicht nur zu bedrohlichen Blutungen, sondern durch die Einschränkung der Filterwirkung der Lungenkapillaren auch zu zerebralen Abzessen und Embolien führen. In der Leber kann es neben Malformationen hepatischer Arterien und Venen auch zu Shunts zwischen Pfortader und Lebervenen kommen, woraus eine Herzinsuffizienz resultieren kann. Am Gastrointestinaltrakt können Blutungen aus arteriovenösen Malformationen

mitunter lebensbedrohliche Ausmaße annehmen.

Um eine Objektivität bei der klinischen Diagnose des Morbus Osler zu ermöglichen, wurden auf einem Expertentreffen vier diagnostische Kriterien (Epistaxis, Teleangiektasien, viszerale Manifestation, positive Familienanamnese) festgelegt. Wenn 3 oder 4 dieser sog. Curaçao-Kriterien erfüllt sind, gilt die Diagnose „Morbus Osler“ als gesichert. Die klinische (Verdachts-)Diagnose kann durch eine molekulargenetische Untersuchung bestätigt werden.

Beim Morbus Osler handelt es sich um eine genetisch heterogene Erkrankung. Als erster Genort wurde das auf dem Chromosom 9q34.1 lokalisierte ENG-Gen identifiziert. Der zweite Genort ist das auf Chromosom 12q13 lokalisierte ACVRL1-(auch als ALK-1-bezeichnete) Gen. ENG und ACVRL1 kodieren für die Proteine Endoglin und ALK-1 (activin receptor-like kinase 1), die als Mitglieder der TGF- β Rezeptor-Familie wichtige Funktionen für den Erhalt der Integrität der Gefäße erfüllen. Zwei weitere HHT-Loci konnten kürzlich auf Chromosom 5 und 7 nachgewiesen werden, jedoch ohne dass die betroffenen Gene identifiziert werden konnten. Ein weiteres Gen, welches bei der HHT betroffen sein kann, ist das auf Chromosom 18q21.1 lokalisierte SMAD4-(alias MADH4-) Gen, in dem bei mehreren Patienten mit HHT und juveniler Polyposis (sog. JP/HHT-Syndrom) Mutationen nachgewiesen werden konnten.

Bei den meisten Betroffenen (ca. 75%) lassen sich ursächliche Mutationen entweder im ENG-Gen oder im ACVRL1-Gen nachweisen. In der HHT-Mutationsdatenbank der HHT Foundation international (<http://www.macs.hw.ac.uk/hht>) sind mit Datum 21.11.2007 für das ENG-Gen insgesamt 301 und für das ACVRL1-Gen 249 potentiell krankheitsverursachende Mutationen eingetragen. Abhängig davon, ob Mutationen im ENG-Gen oder im ACVRL1-Gen vorliegen, erfolgt die Unterscheidung der HHT in HHT1 und HHT2. In der klinischen Ausprägung besteht eine große Überlappung zwischen diesen beiden Haupttypen.

Der Fokus unserer Untersuchungen liegt auf dem Verständnis der Genotyp-Phänotyp-Beziehungen bei HHT-Patienten mit hepatischer Manifestation. Unsere bisherigen Ergebnisse zeigten eine erhöhte von Rate ACVRL1-Mutationen und die Abwesenheit von ENG-Mutationen bei diesen Patienten. Aufgrund der geringen Probenzahl waren diese Unterschiede jedoch nicht statistisch signifikant. Zur genaueren Einschätzung der bisherigen Erkenntnisse, und zur Aufklärung der genetischen Ursache der Erkrankung, untersuchten wir weitere 18 HHT-Patienten (5 männlich, 13 weiblich, medianes Alter: 42 (18 - 79) Jahre) auf Mutationen in diesen beiden Genen. Alle Patienten erfüllten mindestens 3 der 4 Curaçao-Kriterien. Die Diagnose war somit in allen Fällen klinisch gesichert. Bei 5 der 18 Patienten lag eine Beteiligung der Leber vor, bei 2 Patienten waren die Informationen hierüber nicht ausreichend.

Wir identifizierten insgesamt 16 krankheitsverursachende Mutationen (9 im ACVRL1-Gen und 7 im ENG-Gen). Bei den identifizierten Mutationen handelte es sich um 10 missense Mutationen, 2 kleine in-frame Deletionen, 3 Stop-Mutationen und eine kleine frameshift Deletion. Pro Gen waren vier dieser Mutationen bislang unbekannt und sie wurden noch nicht in der HHT-Datenbank (<http://www.macs.hw.ac.uk/hht>) beschrieben. Da alle 8 neuen Mutationen hoch konservierte Aminosäurereste verändern und keine dieser Mutationen in 50 gesunden Kontrollproben nachweisbar war, können diese als krankheitsverursachend angesehen werden. Bei 2 Patienten war keine Mutation nachweisbar.

In unserem gesamten Patientenkollektiv konnten wir in 84% der Fälle eine Mutation in einem

der beiden untersuchten Gene nachweisen. Diese Detektionsrate stimmt mit den Angaben in der Literatur gut überein. Bei den HHT-Patienten mit Leberbeteiligung wurden ausschließlich Mutationen im ACVRL1-Gen detektiert (13/15, bei den restlichen zwei Patienten konnte keine Mutation identifiziert werden). Die statistische Analyse der gesamten Daten ergab einen signifikanten Unterschied ($p = 0.0016$, zweiseitiger exakter Fisher Test) in der Verteilung der Mutationen im ACVRL1- und ENG-Gen zwischen HHT-Patienten mit und ohne Leberbeteiligung. Für die Detektion einer Mutation im ACVRL1-Gen bei Patienten mit hepatischer Manifestation errechneten wir eine analytische Sensitivität von 86.7% und eine analytische Spezifität von 70%. Somit besteht bei dieser Patientengruppe eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit eine ACVRL1-Mutation zu finden, wohingegen die Untersuchung des ENG-Gens scheinbar keine, oder nur eine sehr geringe Relevanz aufweist.

Darüber hinaus zeigte sich, dass das Risiko eine Lebererkrankung zu entwickeln stark von der Anwesenheit einer ACVRL1-Mutation abhängig ist. Dieses Risiko beträgt bei Vorliegen einer ACVRL1-Mutation 68.4% (positiver prädiktiver Wert), während die Wahrscheinlichkeit, keine hepatischen Malformationen zu entwickeln, wenn keine ACVRL1 Mutation identifiziert wird, 87.5% beträgt (negativer prädiktiver Wert). Da das mediane Alter der untersuchten Patienten jedoch nur bei 53 Jahren lag, könnte das Risiko für Träger einer ACVRL1-Mutation im Laufe ihres Lebens von einer Erkrankung der Leber betroffen zu werden sogar noch höher sein.

Anhand unserer Untersuchungen können folgende Aussagen getroffen, bzw. bestätigt werden:

- 1.) Es konnte klar gezeigt werden, dass ein relevanter Zusammenhang zwischen ACVRL1-Mutationen und einer hepatischen Manifestation besteht. Das Risiko Malformationen der Leber zu entwickeln ist somit bei HHT2-Patienten größer, als bei HHT1-Patienten.
- 2.) Bei dem Ziel, die Verdachtsdiagnose Morbus Osler molekulargenetisch zu bestätigen, sollte bei Patienten mit Hinweisen auf eine Leberbeteiligung zuerst das ACVRL1-Gen untersucht werden.
- 3.) Die Untersuchung des ACVRL1-Gens besitzt einen hohen prognostischen Wert. Daher sollte auch bei HHT-Patienten mit einer klinisch gesicherten Diagnose eine molekulargenetische Untersuchung dieses Gens durchgeführt werden.
- 4.) Die molekulargenetische Diagnostik der HHT ist ein wertvolles Mittel bei der Diagnostik dieses Krankheitsbildes. Insbesondere bei Patienten mit untypischem Verlauf kann durch die molekulargenetische Untersuchung, bei einem großen Teil der Fälle, die Diagnose gesichert werden.
- 5.) Ein Ausschluss der klinischen Verdachtsdiagnose HHT ist mittels molekulargenetischer Diagnostik nicht möglich, denn trotz Sequenzierung des ACVRL1- und des ENG-Gens kann bei ca. einem Viertel der deutschen HHT-Patienten keine Mutation nachgewiesen werden. Diese Tatsache zeigt, dass die molekulargenetischen Grundlagen dieser Erkrankung einer weiteren Erforschung bedürfen.

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich auch weiterhin mit der weiteren Aufklärung der molekulargenetischen Ursachen der HHT. Neben dem Bestreben, neue Krankheitsgene zu identifizieren, gehört hierzu vor allem die Suche nach größeren Deletionen (z. B. mittels MLPA) in den bereits bekannten HHT-Genen ACVRL1 und ENG. Projektleiter: K. Brakensiek, M. Stuhmann-Spangenberg

Die klinische Diagnosestellung erfolgte in Kooperation mit der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Medizinischen Hochschule Hannover.

Weitere Forschungsprojekte

ORPHANET ist die europäische Plattform seltener Krankheiten und entsprechender Arzneimittel (Orphan Drugs). Die frei zugängliche Internetdatenbank wendet sich an primärversorgende Ärzte, Wissenschaftler und die Betroffenen selbst. Sie enthält eine Enzyklopädie des biomedizinischen Wissens über seltene Krankheiten, Listen diagnostischer und therapeutischer Einrichtungen und relevanter Forschungsprojekte sowie ein Verzeichnis von Selbsthilfeorganisationen

■ Projektleiter: J. Schmidtke; Förderung: EU

OrphanPlatform, ein Informationssystem für die Koordination von Forschungsprojekten und klinischen Studien an seltenen Krankheiten in Europa

■ Projektleiter: J. Schmidtke; Förderung: EU

EUROGENTEST. Eine europaweit durchgeführte Studie zur klinischen Validität und zum klinischen Nutzen genetischer Tests

■ Projektleiter: J. Schmidtke; Förderung: EU

InCRisk, eine systematisch vergleichende Beschreibung der strukturellen Rahmenbedingungen, unter denen in Deutschland, Frankreich, Großbritannien und den Niederlanden prädiktive genetische Testverfahren angeboten werden

■ Projektleiter: J. Schmidtke; Förderung: BMBF

Capability, ein europäisches Projekt zur Unterstützung der Zusammenarbeit führender Institutionen in der EU und ausgewählten Entwicklungsländern mit dem Ziel, genetisches Wissen (am Beispiel von HNPCC als ‚Demonstration Project‘) in die Gesundheitsversorgung zu integrieren

■ Projektleiter: J. Schmidtke; Förderung: EU

Untersuchungen zur molekularen Ursache der familiären Thrombozytose. Neben genomweiten Kopplungsanalysen in arabischen Familien erfolgt die Untersuchung von Kandidatengen und –Regionen mittels direkter Sequenzierung

■ Projektleiter: EA. El-Harith und M. Stuhmann-Spangenberg; Förderung: Alexander-von-Humboldt-Stiftung

TSPY. TSPY kodiert das testis specific protein, Y-encoded und ist eine bei Säugetieren konservierte heterogene, Y-chromosomale Genfamilie, die ausschließlich im Testis exprimiert wird. Unsere Forschungen am TSPY-Locus umfassen: Untersuchung des onkogenen Potentials von TSPY in einem transgenen Mausmodell, Charakterisierung des TSPY-Promotors, Identifizierung von TSPY-Bindungspartnern. Darüber hinaus wird

die molekulare Evolution dieses Genlocus bei verschiedenen Säugerspezies untersucht

■ Projektleiter: S. Schubert, J. Schmidtke

STR- versus FISH-Analyse: Vergleich zweier Untersuchungsverfahren zur quantitativen Bestimmung des Chimärismus nach Stammzelltransplantation

■ Projektleiter: B. Pabst, J. Schmidtke

Molekulargenetische Untersuchungen am CHD7-Gen bei Patienten mit CHARGE Syndrom

■ Projektleiter: J. Schmidtke, B. Pabst

Molekulargenetik der Mukoviszidose und anderer CFTR-Gen assoziierter Erkrankungen

■ Projektleiter: M. Stuhmann-Spangenberg

Cannabinoidrezeptoren bei neuro-psychiatrischen Erkrankungen

■ Projektleiter: M. Stuhmann-Spangenberg

Untersuchungen zur genetischen Disposition von Komplikationen bei Patienten mit Polytrauma. Die Untersuchungen erfolgen in Zusammenarbeit mit PD Dr. Frank Hildebrand, Abteilung für Unfallchirurgie der MHH

■ Projektleiter: M. Stuhmann-Spangenberg

Mutationsanalyse am NOTCH1 Gen bei Patienten mit familiär oder sporadisch auftretender bikuspidal angelegter Aortenklappe (BAV). Seit dem Jahre 2005 ist bekannt, dass eine bikuspidal angelegte Aortenklappe (BAV) durch Mutationen im NOTCH1 Gen verursacht werden kann. Patienten mit BAV werden auf Mutationen im NOTCH1-Gen untersucht. Ziel dieser Studie ist die Molekulargenetik der BAV und anderer NOTCH1 assoziierter kardiovaskulärer Erkrankungen

■ Projektleiter: S. Schubert, J. Schmidtke

Inzidenz der Duraektasie bei Patienten mit molekulargenetisch gesichertem Marfan-Syndrom und Entwicklung einer neuen Methode der Auswertung von MRT-Aufnahmen bei der Untersuchung auf Duraektasie

■ Projektleiter: M. Arslan-Kirchner, in Zusammenarbeit mit der Abteilung Neuroradiologie

Originalpublikationen

Schmidtke J. Public Health Genetics. In Deutschland noch umstritten. Dtsch Ärztebl 2007;104(41):A2788-90.

Schmidtke J. Seltene Krankheiten - Waisenkinder der Medizin. Gesundheit und Gesellschaft 2006;11:4-6.

Krawczak M, Caliebe A, Peter JP, Croucher P, **Schmidtke J.** On the testing load incurred by cascade genetic carrier screening for Mendelian disorders: A brief report. Genet Test 2007;11(4):417-420.

Karck M, **Schmidtke J.** Seltene Krankheiten - Millionen Betroffene: Das „Marfan-Syndrom“. Forum Sanitatis 2007;3:24-26.

Singh KK, Dawson WW, Krawczak K, **Schmidtke J.** IMPG1 gene variation in rhesus macular drusen. Vet Ophthal 2007;10:274-277.

Drusenheimer N, Wulf G, Nolte J, Lee JH, Dev A, Dressel R, Gromoll J, **Schmidtke J,** Engel W, Nayernia K. Putative human male germ cells from bone marrow stem cells. Soc Reprod Fertil 2007;63(Suppl):69-76.

Aymé S, **Schmidtke J.** Networking in the Field of Rare Diseases: A Necessity for Europe. Bundesgesundheitsblatt 2007;50:477-1483.

Hildebrand F, **Stuhrmann M,** van Griensven M, Meier S, **Hasenkamp S,** Krettek C, Pape HC. Association of IL-8-251A/T polymorphism with incidence of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and IL-8 synthesis after multiple trauma. Cytokine 2007 Mar;37(3):192-9.

Mössner R, Müller-Vahl KR, Döring N, **Stuhrmann M.** Role of the novel tryptophan hydroxylase-2 gene in Tourette syndrome. Mol Psychiatry 2007 Jul;12(7):617-9.

Seifert J, **Ossege S,** Emrich H, Schneider U, **Stuhrmann M.** No association of CNR1 gene variations with susceptibility to schizophrenia. Neurosci Lett 2007 Oct 9;426(1):29-33.

Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, Child A, Binquet C, Gautier E, Callewaert B, Arbustini E, Mayer K, **Arslan-Kirchner M,** Kiotsekoklou A, Comeglio P, Marziliano N, Dietz HC, Halliday D, Beroud C, Bonithon-Kopp C, Claustres M, Muti C, Plauchu H, Robinson PN, Adès LC, Biggin A, Benetts B, Brett M, Holman KJ, De Backer J, Coucke P, Francke U, De Paepe A, Jondeau G, Boileau C. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. Am J Hum Genet 2007;81(3):454-66.

Pagenstecher C, Gadzicki D, Stienen D, Uhlhaas S, Mangold E, Rahner N, **Arslan-Kirchner M,** Propping P, Friedl W, Aretz S. A complex rearrangement in the APC gene uncovered by multiplex ligation-dependent probe amplification. J Mol Diagn 2007;9(1):122-6.

Singh KK, Elligsen D, Liersch R, Schubert S, Pabst B, Arslan-Kirchner M, Schmidtke J. Multi-exon out of frame deletion of the FBN1 gene leading to a severe juvenile onset cardiovascular phenotype in Marfan syndrome. J Mol Cell Cardiol 2007;42(2):352-6.

Übersichtsarbeiten

Stuhrmann M, El-Harith EA. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Genetics, pathogenesis, clinical manifestation and management. Saudi Med J 2007 Jan;28(1):11-21.

Buchbeiträge, Monographien, Herausgeberschaft von Büchern

Schmidtke J, Müller-Röber B, van den Daele W, Hucho F, Köchy C, Sperling K, Reich J, Rheinberger H-J, Wobus AM, Boysen M, Domasch S. Gendiagnostik in Deutschland. Berlin: Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften 2007.

Schmidtke J, Langenbeck U, *Nyoungui E, Rommel K*. Handbuch Seltene Krankheiten. Orphanet Deutschland. Hannover: Medizinische Hochschule Hannover 2007.

Javaher P, Schmidtke J. Die Bewertung genetischer Tests im klinischen Kontext. In: Schmidtke J u. Mitarb., editors. Gendiagnostik in Deutschland. Berlin: Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften; 2007. p. 107-122.

Pabst B, Schmidtke J. Daten zu ausgewählten Indiaktoren II. In: Schmidtke J u. Mitarb., editors. Gendiagnostik in Deutschland. Berlin: Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften; 2007. p. 195-203.

Schinzel A, Basaran S, Garcia-Sagredo J, Larizza L, *Miller K*, Rocchi M, editors. 6th European Cytogenetics Conference. Chromosome Res 2007;15 Suppl. 1:1-292.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 11 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Mine Arslan-Kirchner (PD Dr.med.): Klinik und Genetik des Marfan- Syndroms.

Promotionen

Dennis Wiemann (Dr. med.): Molekulargenetische Untersuchung zum Zusammenhang des

Endocannabinoidsystems mit Spastizität am Beispiel von Patienten mit Multipler Sklerose.

Sebastian Ossege (Dr. med.): Untersuchung zur genetischen Disposition der Schizophrenie unter besonderer Berücksichtigung des Cannabinoid-Rezeptors.

Diplome etc.

Kathrein von Kopylow (Dipl. Biol.): Molekulargenetische Grundlagen des Usher-Syndroms.

Cornelia Rösl (Dipl. Biochem.): Molekulargenetische Untersuchungen bei Patienten mit familiärer Thrombozytose.

Lisa Föhse (BSc): Etablierung von MLPA zur Detektion genomischer Deletionen im FBN1-Gen und molekulargenetische Analyse der Gene FBLN3 und FBLN5 bei einer Familie mit Symptomen des Marfan-Syndroms.

Stipendiaten

Daniela Gonzales (Dr. med.): Stipendium über den Deutscher Akademischen Auslandsdienst (DAAD).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Miller, Konstantin (Prof. Dr. rer. nat.): Herausgeber des European Cytogeneticists Association (E.C.A.) Newsletter; Mitglied des International Scientific Advisory Committee (ISAC) of The Cyprus Institute of Neurology and Genetics; Mitglied des Editorial Board des Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology; Gutachter für: American Journal of Medical Genetics, Cytogenetic and Genome Research, European Journal of Human Genetics, Human Genetics, Prenatal Diagnosis.

Schmidtke, Jörg (Prof. Dr. med.): Herausgeber von Medizinrecht, Molecular and Cellular Probes.

Schubert, Stephanie (Dr. rer. nat.): Gutachterin für Asian Journal of Andrology.

Stuhrmann-Spangenberg, M (Prof. Dr. med.): Gutachter für: Clinical Genetics, European Journal of Clinical Investigation, European Journal of Medical Genetics, Journal of Cystic Fibrosis.

Institut für Pathologie

■ **Direktor: Prof. Dr. Hans H. Kreipe**

Tel.: 0511 / 5324500 • E-Mail: pathologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/institute/pathologie

Forschungsprofil

Die 3 Forschungsschwerpunkte des Instituts für Pathologie der MHH lassen sich einem Bereich Methodenentwicklung und zwei durch Organsysteme und ihre Erkrankungen definierten Bereichen zuordnen. Der Bereich Methodenentwicklung vereint die spezifische Kompetenz der Pathologie hinsichtlich Gewebezugang, Gewebeasservierung und mikroskopischer Analyse mit neuen Verfahren der biomedizinischen Forschung. Hierzu gehören die Kombination von Lasermikrodissektion komplexer Gewebe mit quantitativer PCR, mi-RNA-Array, Methylierungsanalysen, Massenspektrometrie von Peptiden und Matrix-CGH; ferner die In-situ Hybridisierung und die Erzeugung von „Tissue-Arrays“. Kooperationen mit anderen Abteilungen der MHH und in Forschungsverbänden basieren vor allem auf diesen innovativen methodischen Ansätzen der Gewebeanalyse (z.B. Forschergruppen Leberzellkarzinom, Lungentransplantation, Protokollbiopsie-Programm der Nephrologie). Die beiden weiteren Bereiche sind durch Organsysteme und ihre Erkrankungen vorgegeben, in denen das Institut eine besondere diagnostische Kompetenz mit Untersuchungen zur Pathogeneseforschung und der klinischen Pathologie verknüpft. Hierzu gehören das Knochenmark (Konsiliarpathologie, Referenzinstitution für die Deutsche CML Studie und andere Therapiestudien) und die Mamma (Konsiliarpathologie, Referent zum Mammakarzinom in der Internationalen Akademie für Pathologie, Referenzpathologie im Mammographie-Screening Programm).

Fibrose und chronisches Transplantatversagen

Den häufigsten Grund für ein Transplantatversagen stellt die chronische Transplantatorganopathie dar. Dabei kommt es zu einer interstitiellen Fibroblasten- und Myofibroblastenproliferation mit zunehmender Produktion extrazellulärer Matrix, begleitet von einem Schwund funktionellen Parenchyms und einem progredienten und irreversiblen Funktionsverlustes des Transplantates. Die Pathogenese dieses Prozesses ist im Gegensatz zur akuten Abstossung noch weitgehend unverstanden. Folgende Elemente des pathogenetischen Szenarios, das für einen ausbleibenden Langzeiterfolg bei Organtransplantation verantwortlich ist, sind zu unterscheiden und bilden unterschiedliche potentielle therapeutische Interventionsebenen:

1. Noxe (infektiös, Rejektion, toxisch)
2. Entzündungsreaktion und Effektormoleküle
3. epitheliale Regeneration und Reparatur
4. irreversibler mesenchymaler Texturumbau

Traditionell konzentriert sich die Transplantationsforschung auf die beiden erstgenannten Punkte. Allerdings haben sich in den letzten Jahren neuere Erkenntnisse eingestellt, die zeigen, dass an den

Folgeereignissen, epitheliale Regeneration und mesenchymale Remodellierung, eigenständige bisher unbekannte zelluläre Reaktionen beteiligt sind. Sowohl im tierexperimentellen Modell als auch im Humansystem konnte gezeigt werden, dass entgegen eines bis dahin geltenden Dogmas nicht nur eine lokale Regeneration und Proliferation epithelialer Zellen an der Gewebereparatur beteiligt, sondern dass es zu einer Immigration von Vorläuferzellen aus der Zirkulation kommt, die an der epithelialen Regeneration mitwirken.

Nicht nur Zellen, die zur epithelialen Regeneration beitragen, können einen Ursprung außerhalb des Transplantates aufweisen, sondern auch Fibroblasten der Vernarbungsreaktion können offensichtlich eine Extraorgan-Herkunft besitzen. Dies konnte u.a. im tierexperimentellen Modell zur Bleomycin-induzierten Lungenschädigung demonstriert werden. In diesen Studien wurde nachgewiesen, dass die interstitielle Fibrose durch mesenchymale Zellen aus dem Knochenmark mit verursacht wird. Wir konnten als erste nachweisen, dass sich die Bronchiolitis obliterans bei Lungen TX unter Beteiligung empfängereigener Fibroblasten entwickelt. Vor dem Hintergrund einer allogenen Transplantation stellt die Transplantatorganopathie ein einzigartiges Modellsystem zur Untersuchung fibrosierender Umbauprozesse parenchymatöser Organe im Menschen dar. Nur hier läßt sich der quantitative und qualitative Beitrag von aus der Zirkulation einwandernder Fibroblastenvorläufern gezielt untersuchen.

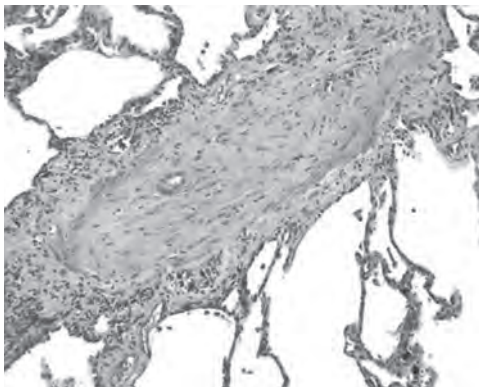


Abb 1.: Bronchus einer Transplantatlunge mit einem fibrotischen Verschluss, entsprechend einer Bronchiolitis obliterans

An transplantierten Organen wurden Chimärismusanalysen zunächst in kreuzgeschlechtlichen Konstellationen zwischen Spender und Empfänger durchgeführt und stützten sich auf den Nachweis des Y-Chromosoms (männlicher Empfänger bei weiblichem Spender). Wir haben als Erste eine Technik eingeführt, die eine Laser-Mikrodissektion an immunmarkierten Zellen mit einer PCR-Analyse hoch polymorpher Genabschnitte (short tandem repeats bzw. STR), dem in der Gerichtsmedizin geläufigen sog. „genetischen Fingerabdruck“, kombiniert. Mit Hilfe dieser Methode lässt sich in nahezu jeder Biopsie unabhängig von einer gegengeschlechtlichen Konstellation der Chimärismus studieren. In Verlaufsbiospien nach Lebertransplantation ließ sich ein regelmäßiger Chimärismus demonstrieren, der mit dem Verlauf zunahm und eher das Gallengangs- als das Leberepithel betraf. Interessanterweise war dieser Chimärismus jedoch nicht organprotektiv, sondern eher mit einem höheren Grad der Transplantatschädigung oder einer Rekurrenz der Grundkrankheit assoziiert. Ein ähnlicher Zusam-

menhang fand sich in der Lunge, indem im resezierten Lungentransplantat regelmäßig ein epithelialer Chimärismus anzutreffen war, der sich umso ausgeprägter darstellte, je größer die vorangegangene Transplantatschädigung war. Bei Nierentransplantation war ein protektiver Effekt eines Chimärismus ebenfalls nicht zu verzeichnen. Da die empfängereigenen Vorläuferzellen immunologisch privilegiert sein dürften, sind wir der Frage nachgegangen, ob in das Transplantat immigrierten Vorläuferzellen des Spenders zur Tumorentstehung in Transplantaten beitragen. Es erwies sich, dass alle untersuchten malignen Leber- und Nierentumoren ausschließlich von Zellen des Spenders abgeleitet waren.

In einem aktuellen Schritt haben wir die Untersuchungen auf nicht-epitheliale Zellen ausgedehnt. Dabei konnten wir erstmals zeigen, dass Myofibroblasten bei der Bronchiolitis obliterans nach Lungen TX in signifikantem Umfang aus dem Organempfänger entstammen.

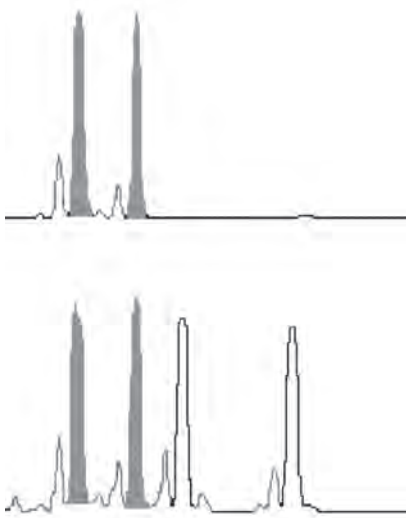


Abb. 2: DNA-Fingerprint mikrodissasierter Fibroblasten bei Bronchiolitis obliterans: die obere Reihe zeigt die beiden Allele des Empfängers. Diese finden sich in den Fibroblasten (untere Reihe) wieder, was zeigt dass diese aus dem Empfänger, wahrscheinlich seinem Knochenmark, stammen. Die weißen Peaks markieren die Allele des Organspenders, die hier weniger als 50% ausmachen. 10%-60% der Fibroblasten bei Bronchiolitis obliterans entstammen dem Empfänger und nicht dem Spender.

Mit der Messung und Erfassung von fibrosierenden Remodellierungsprozessen haben wir uns bereits zuvor insbesondere im Knochenmark befasst. Es wurde eine Methode zur Faserdichtenquantifizierung entwickelt und in klinischen Studien evaluiert. Darüber hinaus wurde ein Verfahren etabliert, das die reproduzierbare quantitative Analyse von mRNA-Spezies in Formalin fixierten und Paraffin-eingebetteten Gewebeproben gestattet. Mit Hilfe dieser Methode werden sowohl fibrogene Zytokine in fibrosierenden Prozessen als auch die Fibroblastenaktivierung durch Analyse von Kollagen- und Kollagenasegene untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die Fibrose im Knochenmark von einer Aktivierung bestimmter Metalloproteinasen begleitet wird. Ferner konnten wir zeigen, dass bei Knochenmarkfibrose bestimmte „bone morphogenetic proteins“ vermehrt exprimiert werden. Die Methodik wurde bereits in mehreren Studien auf Transplantate, auch in Kombination mit Mikrodissektion übertragen.

Kleine (max. 22 Nukleotide), nicht-kodierende, Doppelstrang RNA-Moleküle können regulierenden Einfluß auf die Expression von Genen mit komplementärer Sequenz haben und gehören zur Familie von in der Evolution hoch konservierten regulatorischen Molekülen. Man bezeichnet diese kleinen

regulatorischen RNA-Moleküle als mikro- bzw. miRNA. In Säugetieren wurden bisher mehrere hundert verschiedene regulatorische miRNA Moleküle identifiziert, von denen einige gewebs- und andere entwicklungspezifische Expressionsmuster aufweisen, was auf eine zentrale regulatorische Funktion in der Zelldifferenzierung hinweist.

Für die Analyse von miRNA wurde gemeinsam mit dem Institut für technische Chemie ein Expressions-Array entwickelt und an Zelllinien erfolgreich ausgetestet. Die miRNA ist für die Analyse im formalinfixierten Gewebe besonders geeignet, da größere RNA-Spezies eher degradiert und kleinere Moleküle davon verschont werden. Inwieweit diese Regulatormoleküle an der Aktivierung und Rekrutierung von Fibroblasten beteiligt sind, soll im Rahmen weiterführender Untersuchungen ermittelt werden.

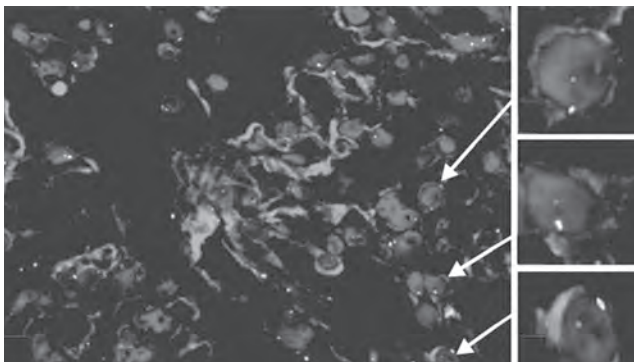


Abb.3: In der Doppelmarkierung mit fibroblastären Markern (rot) und Sonden für die Geschlechtschromosomen (rot=X und grün=Y) erwiesen sich die Fibroblasten bei der Bronchiolitis obliterans eines Mannes, dem eine weibliche Lunge transplantiert worden war, als männlich (XY), was die Besiedlung des Spenderorgans mit Fibroblasten des Spenders belegt.

Ziel dieses Projektes ist es, die Mechanismen aufzudecken, die die Rekrutierung und Aktivierung mesenchymaler Vorläuferzellen aus der Zirkulation in das Transplantat regulieren, und deren pathogenetische Bedeutung für die Entstehung der chronischen Transplantatnephropathie in experimentellen Modellsystemen zu klären. Die Kenntnis dieser Regulationsvorgänge bildet die Voraussetzung für neue Therapien, dieses bisher therapeutisch weitgehend unbeeinflussbaren Krankheitsbildes.

■ Projektleiter: D. Jonigk, V. Bröcker, H. Kreipe, gefördert durch DFG u. IFB

Weitere Forschungsprojekte

Identifizierung Apoptose-relevanter Gene in Megakaryozyten der Chronischen Idiopathischen Myelofibrose; Beginn 10/2006, (Bo 1954/1-1)

■ Projektleiter: Oliver Bock, Hans Kreipe; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Quantifizierende Analyse megakaryozytärer Genexpression bei Chronischen Myeloproliferativen Erkrankungen mit prospektiver Myelofibrose Beginn 07/2005, (10-2191-Bo)

■ Projektleiter: Oliver Bock, Hans Kreipe; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Aberrante DNA-Methylierungsmuster in Knochenmarkzellen präblastärer Myeloproliferationen

■ Projektleiter: PD Dr. U. Lehmann, Prof. Dr. H. Kreipe; Förderung durch die Deutsche Krebshilfe (10-1842-Le I)

Aberrante DNA-Methylierung von microRNA-Genen in präneoplastischen Leberzellschädigungen und hepatozellulären Karzinomen

■ Projektleiter: PD Dr. U. Lehmann, Prof. Dr. H. Kreipe; Förderung durch die DFG im Rahmen der klin. Forschergruppe „Molekulare Grundlagen und konsekutive Therapieansätze beim hepatozellulären Karzinom“ (KF0-119 / TP1; LE 1291/1-1)

Methylierungsprofile verschiedener Subtypen des Mammakarzinoms

■ Projektleiter: PD Dr. U. Lehmann

Regulation der Expression und Funktion von microRNAs im Mammakarzinom

■ Projektleiter: PD Dr. U. Lehmann

Qualitätssicherung in der diagnostischen Immunhistochemie

■ Projektleiter: R. von Wasielewski, M. Mengel; Förderung durch Deutsche Krebshilfe

Redifferenzierung von Schilddrüsenkarzinomen – Monitoring und tierexperimentelle Ansätze

■ Projektleiter: R. von Wasielewski; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Originalpublikationen

Athanassiadi K, Reiffen HP, Dickgreber N, **Laenger F**, Eschenbruch CM, Wilhelmi M, Haverich A: A different surgical approach for an intrathoracic expanding hematoma. J Thoracic Cardiovasc Surg 2007, 133(3): 832-4.

Balkow S, Krux F, Loser K, **Becker JU**, Grabbe S, Dittmer U: Friend retrovirus infection of myeloid dendritic cells impairs maturation, prolongs contact to naive T cells, and favors expansion of regulatory T cells. Blood 2007; 110(12): 3949-58.

Becker JU, Hoerning A, Schmid KW, Hoyer PF: Immigrating progenitor cells contribute to

human podocyte turnover. Kidney Int 2007; 72(12): 1468-73.

Bock O, Hussein K, Brakensiek K, Buhr T, Schlué J, Wiese B, Kreipe H: The Suppressor of Cytokine Signalling -1 (SOCS-1) gene is overexpressed in Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorders. Leuk Res 2007; 31(6): 799-803

Brakensiek K, Wingen, LU, Länger F, Kreipe H, Lehmann U: Quantitative high resolution CpG island mapping using Pyrosequencing™ reveals disease-specific methylation patterns of

the CDKN2B gene in Myelodysplastic Syndrome and Myeloid Leukemia. *Clin Chem* 2007; 53(1): 17-23.

Büsche G, Ganser A, Schlegelberger B, von Neuhoff N, Gadzicki D, Hecker H, **Bock O**, **Frye B**, **Kreipe H**: Marrow fibrosis and its relevance during imatinib treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2007; 21(12): 2420-7.

Büsche G, **Hussein K**, **Bock O**, **Kreipe H**: JAK2V617F mutation in a patient with Philadelphia-chromosome-positive chronic myeloid leukaemia – histopathological findings within bone marrow. *Lancet Oncology* 2007; 8(10): 863-4.

Buesche G, Teoman H, Wilczak W, Ganser A, Hecker H, Wilkens L, Göhring G, Schlegelberger B, **Bock O**, Georgii A, **Kreipe H**. Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2007 Nov 22 [Epub ahead of print].

Christgen M, Ballmaier M, **Bruchhardt H**, **von Wasielewski R**, **Kreipe H**, **Lehmann U**: Identification of a distinct side population of cancer cells in the Cal-51 human breast carcinoma cell line. *Mol Cell Biochem*. 2007; 306(1-2): 201-12.

Clewing JM, Antalffy BC, Lucke T, Najafian B, **Marwedel KM**, **Hori A**, Powel RM, Safo Do AF, Najera L, SantaCruz K, Hicks MJ, Armstrong DL, Boerkoel CF: Schimke immuno-osseous dysplasia: a linico-pathological correlation. *J Med Genet* 2007; 44(2): 122-30.

Diensthuber M, Götz F, **Länger F**, Lenarz T, Lenarz M: Extra- and intracranial dumbbell-shaped hemangiopericytoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007 Oct 2 (Epub ahead of print).

Diensthuber M, Ilnert T, Rodt T, Lenarz T, Samii M, **Brandis A**, Stöver T: Erythropoietin and Eryth-

ropoietin Receptor Expression in Vestibular Schwannoma: Potential Role in Tumor Progression. *Otology & Neurotology* 2007; 28(4): 559-565.

Dietel M, Ellis I, Höfler H, **Kreipe H**, Moch H, Dankof A, Kölbl K, Kristiansen G: Comparison of automated silver enhanced in-situ hybridisation (SISH) and fluorescence-ISH (FISH) for the validation of HER2 gene status in breast carcinoma according to the guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists. *Virchow's Arch* 2007; 451(1): 19-25.

Drube J, Geerlings C, Taylor R, **Mengel M**, Ehrlich JH: Fifteen-year remission of a steroid-resistant nephrotic syndrome sustained by cyclosporine A. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(4): 600-2.

Gaedcke J, **Traub F**, **Milde S**, **Wilkens L**, **Stan A**, Ostertag H, **Christgen M**, **von Wasielewski R**, **Kreipe H**: Predominance of the basal type and HER-2/neu type in brain metastasis from breast cancer. *Modern Pathology* 2007; 20(8): 864-870.

Gamrekelashvili J, Krüger C, **von Wasielewski R**, Hoffmann M, Huster KM, Busch DH, Manns MP, Korangy F, Greten TF: Necrotic tumor cell death in vivo impairs tumor-specific immune responses. *J Immunol* 2007; 178(3): 1573-80.

Gawenda J, **Traub F**, Lück HJ, **Kreipe HH**, **von Wasielewski R**: Legumain expression as a prognostic factor in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102(1): 1-6.

Göhring G, Karow A, Steinemann D, **Wilkens L**, Lichter P, Zeidler C, Niemeyer C, Welte K, Schlegelberger B: Chromosomal aberrations in congenital bone marrow failure disorders--an early indicator for leukemogenesis? *Ann Hematol* 2007; 86(10): 733-9.

- Gwinner W, Erdbruegger U, **Mengel M**, Hafer C, Kittner J, Witte T, Voelker B, Haller H: Scleroderma-like acute renal crisis in a patient with scleromyxedema. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(7): 2063-7.
- Haasper C, **Laenger F**, Rosenthal H, Knobloch KI, Moessinger E, Krettek C, Bastian L: Coccydynia due to a Benign Notochordal Cell Tumor. *Spine* 2007, 32: 394-6.
- Hadem J, Cornberg M, **Langer F**, Schedel I, Kirchhoff T, Niedermeyer J, Manns MP, Schofl C: Making sense of muscle fatigue and liver lesions. [*Z Gastroenterol* 2007; 45(7): 609-11. German].
- Hentschel DM, **Mengel M**, Boehme L, Liebsch F, Albertin C, Bonventre JV, Haller H, Schiffer M: Rapid screening of glomerular slit diaphragm integrity in larval zebrafish. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293(5): F1746-50.
- Hesse E, Moessinger E, Rosenthal H, **Laenger F**, Brabant G, Petrich T, Gratz KF, Bastian L: Oncogenic osteomalacia: exact tumor localization by co-registration of positron emission and computed tomography. *J Bone Miner Res* 2007; 22(1): 158-62.
- Honinghaus R, **von Wasielewski R**, Hewicker-Trautwein M, Freund M, Mischke R. Immunocytological detection of lymph node metastases in dogs with malignant epithelial tumours. *J Comp Pathol* 2007; 137(1): 1-8.
- Hussein K**, **Brakensiek K**, **Buesche G**, **Buhr T**, **Wiese B**, **Kreipe H**, **Bock O**: Different involvement of the megakaryocytic lineage by the JAK2 (V617F) mutation in Polycythemia vera, essential thrombocythemia and chronic idiopathic myelofibrosis. *Ann Haematol* 2007; 86(4): 245-53.
- Hussein K**, **Bock O**, Ballmaier M, Gohring G, Steinemann D, **Lehmann U**, Kemper J, **Buhr T**, **Kreipe H**: Familial polycythemia vera with non-germ line JAK2V617F mutation sparing the abnormal and clonal granulopoiesis. *Leukemia* 2007; 21(12): 2566-8 [case report, mit Originaldaten].
- Hussein K**, **Bock O**, **Seegers A**, Flasshove M, Henneke F, **Buesche G**, **Kreipe H**: Myelofibrosis evolving during Imatinib treatment of a chronic myeloproliferative disease with co-existing BCR-ABL translocation and JAK2V617F mutation. *Blood* 2007; 109(9): 4106-4107 [case report, mit Originaldaten].
- Ikuerowo SO, Kuczyk MA, **von Wasielewski R**, Shittu OB, Jonas U, Machtens S, Serth J: p16INK4a expression and clinicopathologic parameters in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007; 51(3): 732-7.
- Imkamp F, **von Wasielewski R**, Musholt TJ, Musholt PB.: Rearrangement analysis in archival thyroid tissues: punching microdissection and artificial RET/PTC 1-12 transcripts. *J Surg Res* 2007; 143(2): 350-63.
- Jonigk D**, **Lehmann U**, Stuht S, Wilhelmi M, Haverich A, **Kreipe H**, **Mengel M**: Recipient-derived neoangiogenesis of arterioles and lymphatics in quilty lesions of cardiac allografts. *Transplantation* 2007; 84(10): 1335-42.
- Koch M, **Mengel M**, Poehnert D, Nashan B: Effects of everolimus on cellular and humoral immune processes leading to chronic allograft nephropathy in a rat model with sensitized recipients. *Transplantation* 2007; 83(4): 498-505.
- Kumpers P, Gueler F, Rong S, **Mengel M**, Tosidou I, Peters I, Haller H, Schiffer M: Leptin is a

co-activator of TGF- β in unilateral ureteral obstructive kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007; 293(4): F1355-62.

Lechel A, Holstege H, Begus Y, Schienke A, Kamino K, **Lehmann U**, Kubicka S, Schirmacher P, Jonkers J, Rudolph KL: Telomerase deletion limits progression of p53-mutant hepatocellular carcinoma with short telomeres in chronic liver disease. *Gastroenterology* 2007; 132(4): 1465-1475.

Lehmann U, Wingen LU, **Brakensiek K**, Wedemeyer HH, Becker T, Heim A, **Metzig K**, **Hasemeier B**, **Kreipe H**, **Flemming P**: Aberrant DNA methylation is a frequent event in hereditary haemochromatosis and precedes cirrhosis. *Hum Mol Genet* 2007; 16(11): 1335-1342.

Lenarz M, Durisin M, Becker H, **Brandis A**, Lenarz T: A case of multiple primary tumors of the anterior skull base. *Skull Base* 2007; 17(2): 153-6.

Lenarz M, Durisin M, Kamenetzki P, Becker H, **Kreipe HH**, Lenarz T: Cavernous hemangioma of the internal auditory canal. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264(5): 569-571.

Ma B, **von Wasielewski R**, Lindenmaier W, Dittmar KE: Immunohistochemical study of the blood and lymphatic vasculature and the innervation of mouse gut and gut-associated lymphoid tissue. *Anat Histol Embryol* 2007; 36(1): 62-74.

Martinez R, Roggendorf W, Baretton G, **Klein R**, Toedt G, Lichter P, Schackert: Cytogenetic and molecular genetic analyses of giant cell glioblastoma multiforme reveal distinct profiles in giant cell and non-giant cell subpopulations. *Cancer Genet Cytogenet.* 2007, 175:26-34.

Meier M, Beigel A, Schiffer L, Lotz J, Hiss M, **Mengel M**, Haller H, Schwarz A: Magnetic resonance (MR) imaging in a patient with chronic lithium nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(1): 278-9.

Meier M, Menne J, Park JK, Holtz M, Gueler F, Kirsch T, Schiffer M, **Mengel M**, Lindschau C, Leitges M, Haller H: Deletion of Protein Kinase C- ϵ Signaling Pathway Induces Glomerulosclerosis and Tubulointerstitial Fibrosis In Vivo. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(4): 1190-1198.

Mengel M, Chapman JR, Cosio FG, Cavaille-Coll MW, Haller H, Halloran PF, Kirk AD, Mihatsch MJ, Nankivell BJ, Racusen LC, Roberts IS, Rush DN, Schwarz A, Seron D, Stegall MD, Colvin RB: Protocol Biopsies in Renal Transplantation: Insights into Patient Management and Pathogenesis. *Am J Transplant* 2007; 7(3): 512-517.

Mengel M, Gwinner W, Schwarz A, Bajeski R, Franz I, **Bröcker V**, Becker T, Neipp M, Klemptner J, Haller H, **Kreipe H**: Infiltrates in protocol biopsies from renal allografts. *Am J Transplant* 2007; 7(2): 356-65.

Menne J, Park JK, Shushakova N, **Mengel M**, Meier M, Fliser D: The continuous erythropoietin receptor activator affects different pathways of diabetic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(7): 2046-53.

Merseburger AS, Serth J, von der Heyde E, Kobierski A, Wegener U, **Mengel M**, Jonas U, Kuczyk M: Heterogeneous p27(Kip1) expression within primary renal cell cancers, their invasive margins and peritumoral renal parenchyma correlation with pathological and prognostic features. *Urol Int* 2007; 79(2): 164-9.

Meyer TN, Schwesinger C, Wahlefeld J, Dehde S, Kerjaschki D, **Becker JU**, Stahl RA, Thaiss F: A

new mouse model of immune-mediated podocyte injury. *Kidney Int* 2007; 72(7): 841-52.

Plentz RR, Park YN, Lechel A, Kim H, Nellessen F, Langkopf BH, **Wilkens L**, Destro A, Fiamengo B, Manns MP, Roncalli M, Rudolph KL: Telomere shortening and inactivation of cell cycle checkpoints characterize human hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2007; 45(4): 968-76.

Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, Campbell PM, Cascalho M, Collins AB, Demetris AJ, Drachenberg CB, Gibson IW, Grimm PC, Haas M, Lerut E, Liapis H, Mannon RB, Marcus PB, **Mengel M**, Mihatsch MJ, Nankivell BJ, Nickleleit V, Papadimitriou JC, Platt JL, Randhawa P, Roberts I, Salinas-Madruga L, Salomon DR, Seron D, Sheaff M, Weening JJ. Banff '05 Meeting Report: Differential Diagnosis of Chronic Allograft Injury and Elimination of Chronic Allograft Nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant*. 2007; 7(3): 518-26.

Steimle C, **Lehmann U**, Temerinac S, Goerttler PS, **Kreipe H**, Meinhardt G, Heimpel H, Pahl HL.: Biomarker analysis in polycythemia vera under interferon-alpha treatment: clonality, EEC, PRV-1, and JAK2 V617F. *Ann Hematol* 2007; 86(4): 239-44.

Stuht S, Gwinner W, Franz I, Schwarz A, **Jonigk D**, **Kreipe H**, Kerjaschki D, Haller H, **Mengel M**: Lymphatic neoangiogenesis in human renal allografts: results from sequential protocol biopsies. *Am J Transplant* 2007; 7(2): 377-84.

Winter C, Taut K, Srivastava M, **Länger F**, Mack M, Briles DE, Paton JC, Maus R, Welte T, Gunn MD, Maus UA : Lung-specific overexpression of CCL2 enhances the host defense to Streptococcus pneumoniae infection in mice: role of the CCL2-CCR2 axis. *J Immunol*, 2007 178: 5828-5838.

Winter C, **Taut K**, **Länger F**, Mack M, Briles DE, Paton JC, Maus R, Srivastava M, Welte T, Maus UA: FMS-like tyrosine kinase 3 ligand aggravates the lung inflammatory response to Streptococcus pneumoniae infection in mice: role of dendritic cells. *J Immunol*. 2007 179:3099-108.

Woywodt A, Hellweg S, Schwarz A, Schaefer RM, **Mengel M**: A wild zebra chase. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(10): 3074-7

Ye FC, Blackburn DJ, **Mengel M**, Xie JP, Qian LW, Greene W, Yeh IT, Graham D, Gao SJ: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus promotes angiogenesis by inducing angiopoietin-2 expression via AP-1 and Ets1. *J Virol* 2007; 81(8): 3980-3991.

Übersichtsarbeiten

Christgen M, **Lehmann U**: MDA-MB-435: The questionable use of a melanoma cell line as a model for human breast cancer is going on. *Cancer Biol Ther* 2007; 6(9): 1355-7 [Übersicht, begutachtet].

Hussein K, **Bock O**, **Kreipe H**: Histological and molecular classification of chronic myeloproliferative disorders in the age of JAK2: persistence of old questions despite new answers. *Pathobiology* 2007; 74(2): 72-80 [Übersicht, begutachtet].

Länger F, **Hille U**, **Kreipe HH**: Seltene maligne Mammatumoren; Frauenheilkunde up2date 2007 6:483-506.

Buchbeiträge

Soudah B, **Marwedel M**, Gebel M, **Kreipe H**: Feinnadelaspiration (FNA) der Leber und Gallengänge. In: Klinische Zytologie, Schenck U, Schenck UB (Hrsg), W. Zuckschwerdt Verlag, 87-97, 2007.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 15 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

O. Bock (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeiten für Journal of Pathology, British Journal of Haematology, Haematologica, Leukemia Research, Human Pathology.

H. H. Kreipe (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeiten für Fachzeitschriften: Cancer Research, Nature Clinical Practice Nephrology, British Journal of Cancer, Journal of Clinical Pathology, Clinical Cancer Research, Journal of Pathology, Pathology - Research and Practice, International Journal of Cancer, Annals of Hematology, Cells Tissues Organs, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, Virchows Archive, BioTechniques, Pathobiology ; für Drittmittelgeber: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Krebshilfe, Sander-Stiftung, National Health Service (NHS/UK).

U. Lehmann-Mühlenhoff (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeiten für Fachzeitschriften: BMC Cancer, Exp Opin Med Diagn, Gastroenterology (2x), Genes Chromosome Cancer, International Journal of Cancer, Journal of Cell Molecular Medicine, Laboratory Investigation, Neoplasia (3x), Pharmacogenomics; für Drittmittelgeber: START-Programm der RWTH Aachen, Deutsche Krebshilfe, Irish Health Research Board; (jeweils Personal- und Sachmittel für ein Forschungsvorhaben); Begutachtung von Promotionsarbeiten an der MHH.

Institut für Rechtsmedizin

■ **Direktor: Prof. Dr. Hans-Dieter Tröger**

Tel.: 0521 / 532-4570 • E-Mail: rechtsmedizin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/203.html

Forschungsprofil

Der Bereich Forensische Toxikologie beschäftigt sich mit der Etablierung und Entwicklung neuer Analysenverfahren 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. Ein Schwerpunkt ist die Kopplung Flüssigchromatographie- Tandemmassenspektrometrie, die es ermöglicht hochsensitive Multimethoden („target-compound“-Analysen) auf bestimmte Substanzklassen aufzubauen. Darüber hinaus soll durch die systematische kasuistische Aufarbeitung von Vergiftungs- bzw. Missbrauchsfällen die für die Bewertung ähnlicher Fälle verfügbare Datenbasis verbessert und ausgebaut werden.

Klinische Rechtsmedizin mit dem Schwerpunkt Gewalt gegen Kinder:

Zur Verbesserung des effizienten Kinderschutzes in Niedersachsen sollen in Zusammenarbeit mit den Kinderkliniken regionale Koordinierungszentren mit übergeordneter Netzwerkstruktur und begleitender wissenschaftlicher Forschung aufgebaut werden. Darüber hinaus erfolgt eine wissenschaftlich evaluierte Präventionskampagne zum Schütteltrauma. Zur Erhöhung der Diagnosesicherheit werden Kindesmisshandlungen spezifisch analysiert.

In Zusammenarbeit mit der Abteilung Funktionelle und Angewandte Anatomie werden systematische Untersuchungen zu Mechanismen der Immunabwehr beim Menschen unter besonderer Berücksichtigung für die Bedeutung des plötzlichen Kindstodes durchgeführt.

Ein Schwerpunkt der histologische 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.

Der Bereich DNA-Analyse hat die stete Verbesserung der methodischen und biostatistischen Sicherheit gängiger und neuer DNA-Polymorphismen in der forensischen spurenkundlichen und abstammungskundlichen Anwendung als übergeordnetes Forschungsziel.

Im Rahmen klinisch-forensischer Untersuchungen werden zusammen mit der Unfall-chirurgischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) Untersuchungen verschiedener Knochendübel-systeme für Sehnentransplantate der Semitendinosus- bzw. Gracilissehnen für die Rekonstruktion von Kreuzbändern sowie ferner biomechanische Testungen verschiedener Rekonstruktionstechniken des posterolateralen Bandapparates des Kniegelenkes durchgeführt. In Zusammenarbeit mit der Anästhesie der MHH werden, neben Praktikabilitätsuntersuchungen verschiedener Punktionstracheotomiebestecke, verschiedene Kombinationsbeatmungsschlauchsysteme sowie Behandlungsfehler bei erschwerter Zugänglichkeit der oberen Atemwege bei Todesfällen mit schwieriger Intubation untersucht. In Koope-

ration mit der Anästhesie und der Kardiologie der MHH werden elektrophysiologische Untersuchungen in Verbindung mit Alkohol bzw. Medikamenten und Drogen am humanen kardialen Natriumkanal sowie durchflußzytometrische Untersuchungen am neutrophilen Granulozyten in Bezug auf den Respiratory burst unternommen. Mit der Abteilung für Abdominal- und Transplantationschirurgie der MHH werden agitierte Patienten beim Weaning unter dem Einsatz von Tetrahydrocannabinol (THC) untersucht. Fernerhin soll eruiert werden, ob die Gabe von THC im Anschluß an Organtransplantationen einen Einfluß auf den Cyclosporin-A-Spiegel hat.

Forschungsprojekte

Untersuchungen zur myocardialen Apoptose beim Plötzlichen Säuglingstod

Der Nachweis apoptotischer Kardiomyozyten stellt eine geeignete Methode dar, frühzeitig Zellschäden infolge akuter Myokardinfarkte nachzuweisen. Bereits vor der Ausbildung von Nekrosen treten zunächst apoptotische Zellen in hypoperfundierten Arealen auf und gelten als Ausdruck eines mechanischen Stresses. Auch beim Plötzlichen Säuglingstod sind histologisch erkennbare Schädigungen im Herzmuskel, wie Nekrosen, Eosinophilie oder Kontraktionsbänder beschrieben worden, so dass in diesem Forschungsprojekt überprüft werden soll, ob apoptotische Zellen als Ausdruck einer kardiogenen Belastung beim Plötzlichen Säuglingstod beobachtet werden können.

Untersucht wurde Herzmuskelgewebe von 23 SID-Fällen (Sudden Infant Death) und von 18 Kindern, welche zuvor an schweren Erkrankungen litten bzw. an nicht natürlichen Todesursachen verstarben. Die SID-Fälle wurden nochmals in die Kategorien 1 und 2, die Kontrollen in die Kategorien 3 und 4 unterteilt (Tabelle 1).

Diese Einteilung entspricht der Definition der Kategorien wie sie in der BMBF-Studie „Plötzlicher Säuglingstod“ verwandt wurde.

Kategorie 1: Fälle ohne manifeste Krankheitszeichen in der Vorgeschichte, insbesondere während der letzten 48 Stunden vor Todeseintritt und ohne frische oder ältere Autopsiebefunde.

Kategorie 2: Kinder mit leichten Erkrankungszeichen oder Auffälligkeiten während der letzten 48 Stunden vor Todeseintritt und/oder pathologischen Autopsiebefunden, die üblicherweise nicht zum Tode führen.

Kategorie 3: Kinder mit oder ohne deutlichen Krankheitszeichen während der letzten 48 Stunden vor Todeseintritt und pathologisch-anatomisch definierten Erkrankungen mit möglicher todesursächlicher Bedeutung.

Kategorie 4: Kinder mit oder ohne schweren Krankheitszeichen während der letzten 48 Stunden vor Todeseintritt und pathologisch-anatomisch gesicherter Todesursache.

Die anlässlich der Obduktionen entnommenen Herzgewebeproben wurden in 4% gepuffertem Formaldehyd fixiert und innerhalb 4 Tagen in Paraffin eingebettet. Es wurden aus jeweils 3-5 verschiedene Lokalisationen 4 µm dicke Paraffinschnitte gefertigt. Die apoptotischen Kardiomyozyten wurden mittels der TUNEL-Methode (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated desoxyuridine-triphosphate nick end-labeling) entsprechend der Anleitung des verwendeten In Situ Apoptosis De-

tection Kits: CardioTACSTM (R&D Systems) dargestellt. Die Auswertung der Schnittpräparate erfolgte mikroskopisch bei wechselnden Vergrößerungen, wobei auch der Nachweis ganz vereinzelter positiver Kernanfärbungen, welche nur in einzelnen Gesichtsfeldern auftraten als positiver Befund gewertet wurden. Neben der Anfertigung von Positivkontrollen mittels einer im Kit enthaltenen TACS-Nuclease wurden zusätzlich auch Herzmuskelproben von Patienten untersucht, die infolge eines bereits bei der

Tab. 1: (n = 41)

(PMI = postmortales Intervall, CPR = Cardiopulmonale Reanimation)

Nr.	Kat.	Geschl.	Alter (Monate)	PMI (Tage)	Lage	CP R	Erkrankung/ Todesursache	TUNEL-Reaktion
1	1	w	< 1	5	Bauchlage	-	unbekannt	+
2	1	m	1	2	Unbekannt	-	unbekannt	-
3	1	m	1	1	Gesichtslage	+	unbekannt	-
4	1	m	1	1	Bauchlage	+	unbekannt	-
5	1	m	2	< 1	Bauchlage	+	unbekannt	+
6	1	w	3	4	Seitenlage	+	unbekannt	-
7	1	m	3	7	Kindersitz	+	unbekannt	-
8	1	w	3	2	Bauchlage	-	unbekannt	-
9	1	w	3	< 1	Gesichtslage	-	unbekannt	-
10	1	m	4	1	Bauchlage	-	unbekannt	+
11	1	m	4	< 1	Gesichtslage	-	unbekannt	-
12	1	m	8	1	Unbekannt	+	unbekannt	-
13	2	m	< 1	2	Bauchlage	+	Atemwegsinfekt	-
14	2	w	1	2	Seitenlage	-	Fieber	+
15	2	w	1	< 1	Bauchlage	-	Atemwegsinfekt	-
16	2	w	2	1	Bauchlage	-	4. Tag post-OP	-
17	2	m	2	< 1	Kopf bedeckt	+	Atemwegsinfekt	+
18	2	m	2	4	Seitenlage	+	Atemwegsinfekt	-
19	2	m	2	3	Bauchlage	+	Atemwegsinfekt	-
20	2	w	4	2	Rückenlage	+	Atemwegsinfekt	-
21	2	m	7	2	Rückenlage	-	Atemwegsinfekt	-
22	2	w	9	1	Bauchlage	+	Otitis media	+
23	2	w	9	1	Bauchlage	-	Atemwegsinfekt	-
24	3	w	2	2	Unbekannt	+	Virale Pneumonie	-
25	3	m	2	5	Unbekannt	-	Virale Pneumonie	+
26	3	m	3	2	Bauchlage	-	Aspiration	-
27	3	m	4	5	Bauchlage	+	Virale Pneumonie	+
28	3	w	5	< 1	Bauchlage	+	Virale Pneumonie	-
29	3	m	5	5	Kopf bedeckt	+	Virale Pneumonie	-
30	3	m	5	2	Rückenlage	+	Virale Pneumonie	-
31	4	m	1	< 1	-	-	Tötung d. Ersticken	-
32	4	w	1	< 1	unbekannt	-	Mangelernährung / Aspiration	+
33	4	w	1	2	Rückenlage	+	Meningitis	-
34	4	w	2	2	Rückenlage	+	Trisomie 21/ Sepsis	-
35	4	w	2	1	Bauchlage	+	Bakterielle Pneumonie	-
36	4	m	2	1	Bauchlage	+	Aspiration	+
37	4	m	2	< 1	Rückenlage	-	Verbluten	-
38	4	m	3	< 1	-	-	Ertrinken	-
39	4	m	5	4	Rückenlage	+	Verbluten	-
40	4	m	7	3	Rückenlage	+	MOV nach Hypoxie	-
41	4	m	14	< 1	Bauchlage	-	Mangelernährung / Exsikkose	-

Obduktion deutlich sichtbaren Myokardinfarktes mit lehmgelber Nekrose verstorben waren.

Die bisherigen Ergebnisse sind der Tabelle zu entnehmen. In allen untersuchten Gruppen (SID-Fälle der Kategorie 1 und 2) sowie in den Gruppen der Säuglinge mit möglicherweise oder gesicherten todesursächlichen Erkrankungen (Kategorie 3 und 4) konnten bei einigen Kindern ganz vereinzelt TUNEL-positive Kardiomyozyten beobachtet werden. Hierbei handelte es sich lediglich um Einzelzellen (Abb. 1) oder kleine Zellgruppen (Abb.2). Im Gegensatz hierzu zeigten die als Positivkontrollen eingesetzten Herzgewebeproben von Myokardinfarktpatienten ausgedehnte TUNEL-positive Reaktionen in Zellkernen, aber auch unspezifische Reaktionen innerhalb der Nekrosen (Abb.3). Signifikante Unterschiede zwischen den Kategorien bzw. innerhalb der Kategorien in Bezug auf Geschlecht, Alter, postmortales Intervall, Lage bei Todauffindung, kardiopulmonale Reanimation oder Erkrankung bzw. Todesursache zeigten sich nicht.



Abb. 1: Vereinzelt TUNEL-positive Kardiomyozytenkerne (SIDS, Kategorie 2)

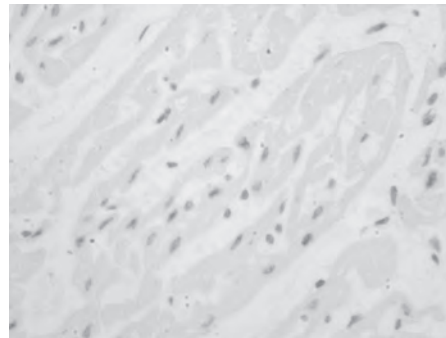


Abb. 2: Kleinere TUNEL-positive Zellgruppen (SIDS, Kategorie 1)

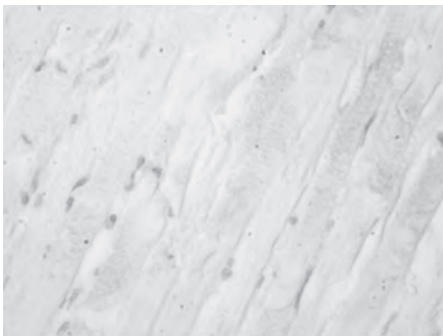


Abb. 3: TUNEL-positive Zellkerne in der Peripherie, sowie unspezifischen Reaktionen im Zentrum einer Nekrose (Myokardinfarkt)

TUNEL-positive Kardiomyozyten als Ausdruck apoptotischer Herzmuskelschäden sind bei SID-Fällen somit nur vereinzelt zu beobachten. Es finden sich weder signifikante Unterschiede zwischen SID-Fällen und Kontrollen noch auffällige Zusammenhänge zu anderen Parametern wie z.B. Reanimationen oder Erkrankungen. Somit lassen sich aus dem Nachweis apoptotischer Veränderungen im Herzmuskel nach unserem bisherigen Untersuchungsergebnissen beim Plötzlichen Säuglingstod keine Rückschlüsse auf todesursächliche pathogenetische Mechanismen ableiten.

Im weiteren Verlauf des Forschungsprojektes ist geplant, zusätzlich zu den bisher durchgeführten Untersuchungen der apoptotischen Herzmuskelzellschädigungen durch den Einsatz immunhistochemischer Parameter (Anti-Myoglobin, Anti-C5b-9, Anti-Fibronektin, Anti-GDF-15) mögliche myokardiale Schäden beim Plötzlichen Säuglingstod nachzuweisen. Weiterhin ist geplant, diese methodischen Ansätze auf andere Untersuchungsgruppen zu übertragen. So bietet sich der Nachweis apoptotischer Zellschäden in Kombination mit immunhistochemischen Methoden auch für Verdachtsfälle aus dem Sektionsgut an, bei denen aufgrund anamnestischer Hinweise oder aufgrund autopsisch festgestellter Vorschädigungen des Herz-Kreislauf-Systems myokardiale Ischämien todesursächlich relevant sein könnten, jedoch im Rahmen einer Obduktion aufgrund der mehrstündigen Latenz zwischen Schädigung und makroskopisch erkennbarer Herzmuskelnekrose noch keine entsprechenden Befunde erhoben werden können.

■ Projektleiter: Armin Fieguth

Weitere Forschungsprojekte

DNA-Isolation aus menschlichen Knochen nach langer Liegezeit

■ Projektleiter: Thomas Rothämel

Wissenschaftlich evaluierte Präventionskampagne „Shaken Baby Syndrom (SBS)“

■ Projektleiter: Anette Solveig Debertin¹ und in Kooperation mit DB Bartels², MJ Brinkhaus² CEL Dammann³, U Walter⁴, S Kramer⁴ und N Wilke⁵; ¹Institut für Rechtsmedizin, ²Perinatale Infektions-epidemiologie, ³Abt. f. pädiatrische Pneumologie und Neonatologie, ⁴Prävention und Rehabilitation der MHH, ⁵Institut für Rechtsmedizin, Hamburg; Förderung: Stiftungen, Wirtschaft und Industrie

Beratung Netzwerkprojekt „Koordinierungszentrum Kinderschutz Hannover“

■ Projektleiter: Anette Solveig Debertin¹ in Kooperation mit T Wygold²; ¹Institut für Rechtsmedizin, ²Kinderkrankenhaus „Auf der Bult“; Förderung: Landesfördermitteln und Stiftungen

Analyse des Schütteltraumas

■ Projektleiter: Anette Solveig Debertin

Immunhistochemische Untersuchungen zur GDF-15 Expression im Vergleich zur Expression weiterer Reparatur- und Strukturproteine als Frühmarker des Myokardinfarktes im Sektionsgut kardiogener Todesfälle

■ Projektleiter: Armin Fieguth, Dirk Breitmeier

Postmortale Blutuntersuchungen zur Bestimmung von GDF-15 als möglichen Marker zum Nachweis eines Herzinfarktes in Verdachtsfällen ohne makroskopisch sichtbare Infarktveränderungen am Myokard

■ Projektleiter: Dirk Breitmeier, Armin Fieguth

Untersuchung endotrachealer Medikamentenapplikation an zwei Kombinationsbeatmungsschläuchen (Kombitubus® und Easytube®)

■ Projektleiter: Dirk Breitmeier, B Panning

Untersuchungen zur Praktikabilität von Punktionstracheotomiesystemen

■ Projektleiter: Dirk Breitmeier, W Knitsch, B Panning

Untersuchung des Einsatzes von Tetrahydrocannabinol (THC) bei agitierten Patienten auf der Intensivstation und des Einflusses des THC auf den Cyclosporin-A-Spiegel nach Organtransplantation

■ Projektleiter: Dirk Breitmeier, W Knitsch, M Assale

Untersuchungen von ärztlichen Behandlungsfehlern bei erschwerter Zugänglichkeit der oberen Atemwege im Zusammenhang mit Todesfällen bei schwieriger Intubation in Folge von Problemen im Bereich der oberen Luftwege

■ Projektleiter: Dirk Breitmeier, B Panning

Weiterführende Untersuchungen arrhythmogener ethanolinduzierter Effekte am humanen kardialen Natriumkanal sowie der Wirkung von Medikamenten und Drogen auch in Kombination am Natriumkanal

■ Projektleiter: Dirk Breitmeier, G Klein, B Panning

Weiterführende Untersuchung des Einflusses von Ethanol auf die Funktion von neutrophilen Granulozyten (PMN) gemessen an der Aktivität des „respiratory burst“ bei chronischen Alkoholikern im Vergleich zu gesunden Probanden und Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom (HCC) im Rahmen der perkutanen Ethanolinstillationstherapie

■ Projektleiter: Dirk Breitmeier, B Jüttner, D Scheinichen, D, N Becker

Postmortale Untersuchungen der Katecholaminkonzentrationen in unterschiedlichen Körperflüssigkeiten – gibt es einen Zusammenhang zwischen der postmortalen Katecholamin-konzentration und der Agoniezeit bei unterschiedlichen Todesursachen

■ Projektleiter: Dirk Breitmeier, H Jansen, Nadine Wilke

Alkoholkonzentrationsbestimmungen sowie histologische Untersuchungen nach dem Schneiden von Knochen am Tier („Schwein“) mittels eines Wasserstrahles unter Zusatz von Abrasivpartikeln

■ Projektleiter: T Crömer, D Lazavic, Dirk Breitmeier; Förderung: HILF

Entwicklung und Testung eines Knochendübelsystems für die Semitendinosus-/Gracilissehne zur Rekonstruktion von Kreuzbändern

■ Projektleiter: M Jagodzinski, M Ettinger, Dirk Breitmeier

Biomechanische Testung verschiedener Rekonstruktionstechniken unter Verwendung der Semitendinosus- und der Gracilissehne zum Ersatz bzw. zur Behandlung des posterolateralen Bandapparates des Knies

■ Projektleiter: M Jagodzinski, M Ettinger, Dirk Breitmeier

Untersuchungen des humanen hepatischen Leptinsystems bei adipösen Individuen mit peripherer und zentraler Leptin-Resistenz – Funktionelle und Angewandte Anatomie

■ Projektleiter: H Nave, Th Gerding, Dirk Breitmeier

Untersuchungen von Todesfällen im Gewahrsam von Polizeidienststellen und Justizvollzugsanstalten

■ Projektleiter: Detlef Günther

Untersuchungen von Sterbefällen im Rahmen besonderer körperlicher (auch sportlicher) Betätigung und Anstrengung

■ Projektleiter: Detlef Günther

Analyse tödlich endender Verkehrsunfälle

■ Projektleiter: Detlef Günther, Günter Schroeder

Retrospektive Untersuchung von Sterbefällen nach bestehendem Anfangsverdacht iatrogenen Behandlungsfehler hinsichtlich des Ausgangs staatsanwaltschaftlich geführter Ermittlungsverfahren

■ Projektleiter: Detlef Günther

Retrospektive Analyse für Versicherungen durchgeführter Obduktionen und Ergänzungsgutachten hinsichtlich ihrer Bedeutung für deren Entscheidungen

■ Projektleiter: Detlef Günther

Retrospektive Analyse von Todesfällen im Zusammenhang mit der Aufnahme toxikologisch relevanter Körperfremdsbstanz

■ Projektleiter: Detlef Günther, Jens Peter Weller

Nachweisdauer von Cannabinoiden in Serumproben nach Beendigung des Cannabis-konsums

■ Projektleiter: Jörg Teske, Jens Peter Weller, M Zedler, H Hecker

HPLC/MS/MS-Kopplung zum Nachweis von Herzglykosiden

■ Projektleiter: Jörg Teske, Jens Peter Weller

Nachweis von Cannabiskonsum in Haarproben bei Erfassung von THC, Cannabinol und Cannabidiol

■ Projektleiter: Jörg Teske, Jens Peter Weller, E Stephan

Untersuchungen zum Stellenwert des zusätzlichen Nachweises von Cannabinol (CBN) und Cannabidiol (CBD) hinsichtlich einer Differenzierung zwischen therapeutischen Aufnahmen von THC in Form von Dronabinol® und Haschisch/Marihuana

■ Projektleiter: Jörg Teske, Jens Peter Weller

Untersuchungen zum Massenspektroskopischen Nachweis von Thevetia-Glykosiden (Kooperation mit der Carl v. Ossietzky Universität Oldenburg)

■ Projektleiter: Jörg Teske, Jens Peter Weller, S Kohls S, B Scholz-Böttcher, J Rullkötter

Originalpublikationen

Albrecht K, **Breitmeier D**. Informationen zur Tatortarbeit (BKA); Leichendaktyloskopie; Abschnitt II -Standardmethoden der Leichendaktyloskopie - ; Überwindung der Leichenstarre. Informationsblatt des Bundes und der Länder 2007: 24 – 7.

Albrecht K, Ückert S, Oelke M, Andersson KE, Jonas U, **Tröger HD**, Hedlund P. Immunohistochemical distribution of cyclic nucleotid phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human vagina: a potential forensic value ? J Forens Leg Med, 2007;14 (Pt5): 270-4.

Breitmeier D, Panning B, Gebel M, **Tröger HD**, Albrecht K. Clinical and forensic considerations by patients with a hepatocellular carcinoma in relation to percutaneous ethanol

injection therapy (PEIT). Med Welt 2007; 58 (Pt 6): 268 –77.

Breitmeier D, Seeland-Schulze I, Hecker H, Schneider U. The influence of a moderately low dose of alcohol on neuropsychological functions. A double-blind, placebo-controlled investigation. Addict Biol 2007; (12): 183 – 89.

Debertin AS, Sperhake J. Nichtakzidentelles Schädel-Hirn-Trauma im Säuglings - und Kleinkindalter: Klinische Rechtsmedizin und Dokumentation. Rechtsmedizin [online]. 2008, vol 18, no.1 [cited 2008-01-24] pp. 17-22. Available from: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00194-007-0484-5>> ISSN 1434-5196.

Debertin AS, Wilke N, Larsch KP, Breitmeier D, Fieguth A. Differenzialdiagnostische Aspekte nach sexuellem Kindesmissbrauch. Rechtsmedizin 2007; 17 (Pt 3): 163-8.

Richter M, Lob G, Pühlhofer F, Siegrist J, Becker C, Dreinhöfer K, Ekkernkamp A, Feldmann M, **Fieguth A**, Haasper C, Gebhard F, Icks A, Kleinert J, Knobloch K, Lamp L, Liener U, Märzheuser S, Oestern HJ, Pistor G, von Renteln-Kruse W, Seifert J, Wildner M. Prävention von Verletzungen als ärztliche Aufgabe. Unfallchirurg 2007; (110): 734-44.

Roewer L, Krüger C, Willuweit S, Nagy M, Rodig H, Kokshunova L, **Rothämel T**, Kravchenko S, Jobling MA, Stoneking M, Nasidze I. Y-chromosomal STR haplotypes in Kalmyk population samples. Forensic Sci Int. 2007; Dec 20;173(Pt 2-3):204-9.

Teske J, Weller JP, Larsch K, Tröger HD, Karst M. Fatal outcome in a child after ingestion of a transdermal fentanyl patch. Int J Legal Med 2007; (121):147-51.

Tschernig T, Lührmann A, **Debertin AS**, Pabst R. Das adaptive Immunsystem der sich entwickelnden Lunge - BALT und dendritische Zellen beim Menschen und im Rattenmodell. Pneumologie 2007; 61 (Pt 7): 485-6.

Weilbach C, Heine J, Piepenbrock S, **Breitmeier D.** Comparison between end-expired breath ethanol concentration and blood ethanol concentration during percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) carried out on patients suffering from hepatocellular carcinoma. Georgian Med News 2007; (144): 49 – 52.

Wilke N, Janßen H, Fahrenhorst Ch, Hecker H, Manns MP, Brabant EG, **Tröger HD, Breitmeier D.** Postmortem Determination of Concentrations of Stress hormones in Various Body

Fluids – Is there a Dependency between Adrenaline/Noradrenaline Quotient, Cause of Death and Agony Time? Int J Legal Med 2007; 121(Pt 5): 385 – 94.

Buchbeiträge

Albrecht K, **Breitmeier D**, Jonas U. Schnittstellen zwischen Urologie und Rechtsmedizin. In: Arbeitskreis Geschichte der Urologie Hrsg. Urologie in Deutschland - Bilanz und Perspektiven. Heidelberg :Springer Medizin Verlag; 2007. p. 297 – 302.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 16 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Anette Solveig Debertin (PD Dr.): Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe im menschlichen Respirationstrakt – Häufigkeit, Verteilung und Besonderheiten beim plötzlichen Säuglingstod.

Promotionen

Fabian Wehrmann (Dr. med.) Retrospektive Auswertung von forensischen Begleitstoffanalysen und experimentelle Untersuchung zur Analytik von Begleitstoffen.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Thomas Rothämel (Dr. med): Mitglied der Spurenkommision der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin.

Jörg Teske (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.): Mitglied des Arbeitskreises Alkoholkonsum und Nachtrunk der GTFCh; Mitglied des Arbeitskreises Extraktion der GTFCh.

Jens Peter Weller (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.): Mitglied des Arbeitskreises Extraktion der GTFCh.

Institut für Zell- und Molekularpathologie

■ Direktor: Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger

Tel.: 0511 / 532-4520 • E-Mail: schlegelberger.brigitte@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/institute/zellpathologie/

Forschungsprofil

Der Fokus des Instituts für Zell- und Molekularpathologie richtet sich auf die Untersuchung genetischer Veränderungen, die zur Entstehung von Krebserkrankungen führen. Hierbei sind die Aufklärung der Mechanismen, die zur sog. chromosomalen Instabilität führen, und die Frage, wie diese Veränderungen zur Entstehung und zum Fortschreiten von Krebserkrankungen beitragen, von zentralem Interesse.

Ein neuer Schwerpunkt ist die Beratung und molekulare Diagnostik bei erblichen Krebserkrankungen. Innerhalb des Zentrums Hannover bieten wir einen integrierten interdisziplinären Ansatz zur Betreuung der Familien, und sind in die Deutsche Krebshilfe-Konsortien „Hereditäres Mamma- und Ovarial-Karzinom“ und „Erblicher Darmkrebs“ eingebunden. Seit der Neugründung im Jahre 2001 konnte sich das Institut zu einem national anerkannten Diagnostiklabor entwickeln. Seither werden jedes Jahr mehrere tausend Proben von Leukämie-Patienten zytogenetisch und molekulargenetisch untersucht. Das Institut ist zudem zytogenetisches Referenzzentrum für nationale und internationale multizentrische prospektive Therapiestudien.

Für die Untersuchung genetischer Veränderungen ist ein breites methodisches Spektrum im Institut etabliert. Im Vordergrund stehen hierbei die spektrale Karyotypisierung (SKY), mit der chromosomale Veränderungen in Maus-Modellen identifiziert werden können, aber auch Chip-basierte Techniken wie die Array-CGH zur Detektion genomischer Imbalancen, cDNA-Microarray-Analysen zur Untersuchungen von Expressionsmustern in Tumorzellen und Proteomics mittels Massenspektrometrie (MALDI-TOF) zur Identifizierung differentiell exprimierter Proteine und Peptide auf der Suche nach diagnostischen und prognostischen Markern.

Forschungsprojekte

Diagnostisches Vorgehen zur Identifizierung von erblichem Darmkrebs

Das erbliche kolorektale Karzinom ohne Polyposis (HNPCC, auch als „Lynch-Syndrom“ bezeichnet – nach dem Erstbeschreiber Henry Lynch) stellt die häufigste erbliche Form von Darmkrebs dar.

Hierbei steht H steht für hereditär - es handelt sich um eine Krankheitsdisposition, die vererbt wird. Das Erkrankungsrisiko kann dabei von einer Generation an die nächste weitergegeben werden. NP steht für „nicht Polyposis“, um die Erkrankung von der Familiären adenomatösen Polyposis (FAP) abzugrenzen. Bei der FAP handelt es sich um eine weitere, seltenere Form des erblichen Darmkrebses, bei der die Erkrankten bis zu tausende kleiner Polypen in der Darmschleimhaut entwickeln. Anders als

bei der FAP finden sich bei HNPCC-Patienten aber in der Regel nur einzelne Polypen. Grundsätzlich kann jeder Polyp zu einem bösartigen Tumor heranwachsen. CC steht für kolorektales Karzinom, also eine Krebserkrankung des Dick- und Enddarms.

Der Verdacht auf HNPCC besteht immer dann, wenn in einer Familie mehrere Personen an Dickdarmkrebs und/oder einem bösartigen Tumor der Gebärmutter Schleimhaut, des Dünndarms, des Magens, des Nierenbeckens, der Haut oder der Harnleiter erkrankt sind, oder wenn einer dieser Tumoren bei einem Patienten vor dem 50. Lebensjahr auftritt. Ein Verdachtsmoment ist es auch, wenn ein Patient gleichzeitig oder nacheinander an zwei oder mehreren Tumoren des HNPCC-Spektrums erkrankt.

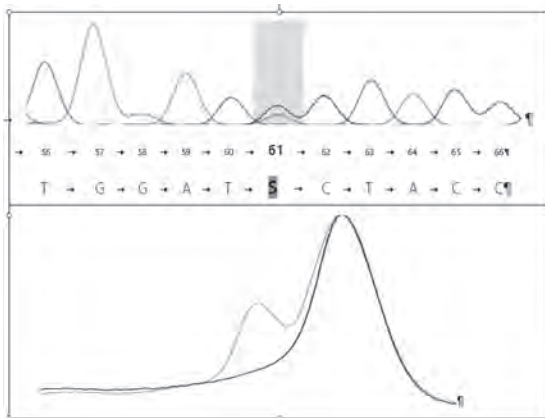


Abb 1.: Nachweis der Punktmutation c.2271C>G; p.Y757X im Exon 14 des MSH2-Gens bei einer Patientin, die im Alter von 52 Jahren an Gebärmutterkrebs und im Alter von 54 Jahren an Darmkrebs erkrankte. In der Familie sind weitere Fälle von Darm-, Gebärmutter- und Magenkrebs bekannt. Gezeigt ist die Rückwärtssequenz mit der grau hervorgehobenen Position 61 im Exon 14 des MSH2-Gens, an welcher ein heterozygoter Basenaustausch von Cytosin nach Guanin vorliegt. Es sind sowohl der Peak für die normale „Wildtyp“-Sequenz C als auch der Peak für die mutierte Sequenz G auf den beiden Allelen (eine von der Mutter und eine vom Vater geerbte Genkopie) zu erkennen (oben). Die Mutation, welche in der Vorwärtssequenz nur schlecht zu erkennen ist, kommt im zugehörigen Profil der DHPLC (unten) deutlich zur Darstellung. Das Ergebnis konnte mit Hilfe der Untersuchung einer zweiten, unabhängig entnommenen Blutprobe bestätigt werden.

Die aufgrund der in einer Familie aufgetretenen Krebserkrankungen gestellte Verdachtsdiagnose HNPCC kann in vielen Fällen mit Hilfe einer genetischen Untersuchung bestätigt werden. Für HNPCC sind Veränderungen (Mutationen) in den sogenannten DNA-Reparaturgenen verantwortlich. Die beim HNPCC am häufigsten veränderten Gene werden als MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 bezeichnet. Die Genmutation liegt in den betroffenen Familien bereits in der Keimbahn vor und wird –entsprechend dem autosomal dominanten Erbgang- von einer Generation in die nächste weitergegeben. Die Betroffenen tragen eine veränderte und eine normale Erbanlage. Sie geben nach dem Zufallsprinzip entweder die veränderte oder die normale Erbanlage an ihre Kinder weiter. Somit haben die Kinder ein Risiko von 50 %, die veränderte Anlage zu erben.

Es ist möglich, durch Screening-Untersuchungen am Tumorgewebe den Verdacht auf das Vorliegen eines HNPCC-Syndroms zu erhärten. Dann kann durch aufwändige molekulargenetische Untersuchungen mittels DHPLC (denaturierende Hockdruckflüssigkeitschromatographie) und direkter Sequenzierung anhand der Blutprobe einer erkrankten Person die zu HNPCC führende genetische Veränderung (Mutation) identifiziert werden. Wenn eine Mutation nachgewiesen wurde, besteht für nicht-erkrankte Familienmitglieder die Möglichkeit zu einer vorhersagenden (prädiktiven) Diagnostik.

Darmkrebs ist heilbar, wenn er in einem frühen Stadium erkannt und operiert wird. Dies gilt auch für die Krebserkrankungen anderer Organe. Für HNPCC-Patienten und deren Familien gibt es aus diesem Grund ein intensiviertes Krebs-Früherkennungsprogramm:

Ab dem 25. Lebensjahr sollte jährliche eine komplette Darmspiegelung, eine Ultraschalluntersuchung des Oberbauches und bei Frauen eine gynäkologische Früherkennungsuntersuchung auf Gebärmutter Schleimhaut und Eierstockkrebs durchgeführt werden. Ab dem 35. Lebensjahr wird das Früherkennungsprogramm zusätzlich durch eine Spiegelung der Speiseröhre des Magens und des Zwölffingerdarms ergänzt.

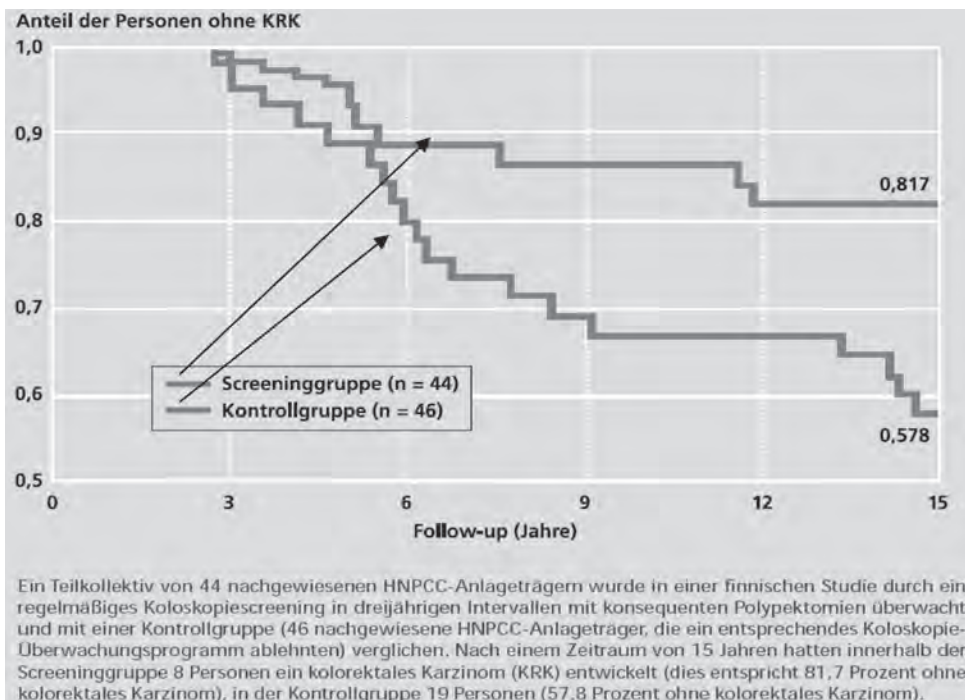


Abb. 2: Aus dem Dtsch Arztebl 2004; 101(8): A-506 / B-421 / C-413

Das Vorsorgeprogramm muss lebenslang durchgeführt werden, um dem erhöhten Krebsrisiko in HNPCC-Familien wirkungsvoll zu begegnen. Dies gilt auch dann, wenn bereits eine Krebserkrankung aufgetreten und erfolgreich behandelt wurde.

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass mit Hilfe regelmäßiger Koloskopien die Krankheitswahrscheinlichkeit und Sterblichkeit für kolorektale Karzinome von gefährdeten Personen aus HNPCC Familien deutlich gesenkt werden konnte. In den beiden Studien aus den Niederlanden und Finnland wurde ein Untersuchungsintervall von zwei bis drei Jahren gewählt. Es zeigte sich, dass das Auftreten kolorektaler Karzinome hierdurch nicht vollständig verhindert werden konnte. Aus diesem Grund wird vom Deutschen Krebshilfe Konsortium „Familiärer Darmkrebs“ derzeit eine jährliche Wiederholung der Darmspiegelung empfohlen.

Daten zur Wirksamkeit der Früherkennung hinsichtlich anderer Tumore aus dem HNPCC-Spektrum liegen bisher kaum vor. In einer Untersuchung zur prophylaktischen Entfernung der Gebärmutter und der Eierstöcke bei Anlageträgerinnen aus HNPCC-Familien konnte gezeigt werden, dass durch dieses Vorgehen das Auftreten von Eierstock- und Gebärmutterkrebs vollständig verhindert werden kann.

Daher sollten Familien mit gehäuftem Auftreten von Darmkrebs oder anderen Tumoren aus dem HNPCC-Spektrum (Gebärmutter-, Eierstock-, Magen-, Hautkrebs) auf die Möglichkeit hingewiesen werden, ihr individuelles Risiko in einem tumorgenetischen Beratungsgespräch abklären zu lassen.

Ziel des an der MHH neu gegründeten interdisziplinären Zentrums „Erblicher Darmkrebs“ ist es, bei jeder neu aufgetretenen Darmkrebserkrankung erbliche Formen zu erkennen und den Patienten und ihren Angehörigen eine optimale Versorgung bzw. Früherkennung entsprechend dem derzeitigen Stand der Wissenschaft zu ermöglichen.

Weitere Forschungsprojekte

Translational determination of molecular prognostic factors and pharmacogenomics in a European interdisciplinary collaboration: Work package III/3: Genomic alterations and RNA/proteome expression profiling

■ Projektleiter: B. Schlegelberger; Förderung: EU European MCL Network (LSHC-CT-2004-503351)

Genomische Charakterisierung verschiedener Typen von akuten und chronischen Leukämien

■ Projektleiter: D. Steinemann, N. v. Neuhoff, B. Schlegelberger in Kooperation mit G. Cario, M. Schrappe (Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universität Kiel) und M. Heuser, A. Ganser (Klinik für Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie, MHH); Förderung: BMBF Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“, Teilprojekt 29: Genomics/ Proteomics

Induktion der chromosomalen Instabilität während der Dedifferenzierung hepatozellulärer Karzinome durch Alterationen der Histonmodifikation

■ Projektleiter: B. Skawran, B. Schlegelberger; Förderung: DFG (KFO 119), Teilprojekt 2

Analyse chromosomaler Imbalancen und abhängiger Gendysregulation bei hepatozellulären Karzinomen

■ Projektleiter: D. Steinemann, B. Schlegelberger in Kooperation mit P. Lichter (DKFZ Heidelberg) und L. Wilkens (Universität Bern); Förderung: Deutsche Krebshilfe (10-6100)

Modifikation der Steroidresistenz bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) durch differentiell exprimierte Proteine

■ Projektleiter: N. von Neuhoff, B. Schlegelberger; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V. (DJCLS R 05/16v)

Genexpression und Klonalität bei Juveniler Myelomonozytärer Leukämie

■ Projektleiter: D. Steinemann, B. Schlegelberger in Kooperation mit C. Niemeyer und C. Kratz (Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V. (DJCLS R 05-03)

Kompartiment-bezogene Gen- und Proteinexpression im Frühstadium der Bronchiolitis obliterans nach Lungentransplantation

■ Projektleiter: N. von Neuhoff, B. Schlegelberger. Förderung: DFG (KFO 123), Teilprojekt 3

Untersuchungen zur Bedeutung der Neutrophilen Elastase bei kongenitalen Neutropenien

■ Projektleiter: C. Beger in Kooperation mit K. Welte (Abt. für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, MHH); Förderung: DFG (KFO 110-A4)

Chromosomale Instabilität als grundlegender genetischer Mechanismus der Tumorigenese bei angeborenen Knochenmarkfehlbildungssyndromen

■ Projektleiter: D. Steinemann, N. Otto, B. Schlegelberger; Förderung: BMBF-Netzwerk für seltene Erkrankungen: Angeborene Störungen der Blutbildung (01GM0307)

Entwicklung vom Flimmerepithel aus in vitro-kultivierten fetalen Lungenstammzellen

■ Projektleiter: M. Emura

In vitro-Rekonstruktion der dreidimensionalen Architektur von normalen und malignen epithelialen Zellen im respiratorischen und Verdauungstrakt und ihre Relevanz für die Metastasierung

■ Projektleiter: M. Emura; Kooperation: Pathology Division, National Cancer Center Research Institute East, Chiba, Japan

Identifizierung und Charakterisierung genetischer Veränderungen beim kindlichen myelodysplastischen Syndrom sowie juveniler myelomonozytärer Leukämie im Rahmen der EWOG-MDS-Studie

■ Projektleiter: G. Göhring, B. Schlegelberger in Zusammenarbeit mit der EWOG-MDS-Studie (Kordinatorin: C. Niemeyer, Abt. Pädiatr. Hämatologie/ Onkologie, Universität Freiburg)

Referenzzytogenetik für die AML-SHG-Studien 05-04, 06-04, 07-04

■ Projektleiter: G. Göhring, B. Schlegelberger in Zusammenarbeit mit der AML-SHG-Studie (Leitung: A. Ganser, Abt. Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie, MHH, und K. Döhner, Universität Ulm)

Referenzzytogenetik für Erwachsene und Kinder mit myelodysplastischem Syndrom

■ Projektleiter: G. Göhring, B. Schlegelberger in Zusammenarbeit mit der MDS-ATG-Studie und der 5q-Studie (Leitung: A. Ganser, Abt. Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie, MHH, und A. Giagounidis, Klinikum Duisburg)

Referenzzytogenetik zur Bestimmung des Therapieansprechens beim 5q-Syndrom

■ Projektleiter: G. Göhring, G. Teicke, B. Schlegelberger; Förderung: Celgene

Referenzzytogenetik zur Bestimmung des Therapieansprechens beim multiplen Myelom

■ Projektleiter: G. Göhring, G. Teicke, B. Schlegelberger; Förderung: Celgene

Karyotypisierung und FISH-Analysen bei mit Glivec-behandelten Patienten mit CML

■ Projektleiter: G. Göhring, B. Schlegelberger in Zusammenarbeit mit der CML IV-Studie (Leitung: R. Hehlmann, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Mannheim); Förderung: Novartis

Telomerverkürzung in der Leukämogenese

■ Projektleiter: G. Göhring

Suche nach neuen diagnostischen Markern bei der akuten lymphatischen Leukämie im Kindesalter mittels MALDI-MS Protein-Profilings

■ Projektleiter: N. v. Neuhoff in Zusammenarbeit mit G. Cario, M. Schrappe (Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Universität Kiel)

Identifizierung differentiell exprimierter Proteine im Liquor von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) mittels MALDI-MS

■ Projektleiter: N. von Neuhoff in Kooperation mit K.Kollewe, U. Wurster, R. Dengler (Abteilung Neurologie, MHH) und R. Eils (DKFZ Heidelberg)

Langfristige Konsequenzen der prädiktiven Gendiagnostik aus der Sicht betroffener Frauen: Eine interdisziplinäre empirische Untersuchung beim familiären Brust- und Eierstockkrebs

■ Projektleiter: P. Steiner, B. Schlegelberger in Kooperation mit I. Nippert (Universität Münster); Förderung: BMBF-Verbund „Ethische, rechtliche und soziale Aspekte der molekularen Medizin“ (GFKU01207201)

Charakterisierung der chromosomalen Instabilität von BRCA1/2-bedingten Brustkrebs

■ Projektleiter: D. Gadzicki, B. Schlegelberger in Kooperation mit H. Kreipe (Institut für Pathologie, MHH)

Untersuchung der Genregulation und der klinischen Signifikanz des Tumor-Suppressor-Gens BRCA1 und des HLH-Transkriptionsfaktor ID4 beim sporadischen Pankreaskarzinom

■ Projektleiter: H. C. Beger in Kooperation mit U. Marwedel (Pathologie, MHH) und H.G. Beger (Abt. Chirurgie, Universität Ulm); Förderung: Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

Versorgungsoptimierung für Frauen mit einer erblichen Belastung für Brust- und Eierstockkrebs durch ergebnisorientierte Evaluation der präventiven Maßnahmen

■ Projektleiter: B. Schlegelberger, K. Mischke; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Synergistische Funktionen von Histonmethylierung und Onkogenaktivierung bei der Induktion der chromosomalen Instabilität in der Leukämogenese

■ Projektleiter: C. Rudolph in Kooperation mit U. Modlich (Exp. Hämatologie der MHH); Förderung: DFG (RU 1476/1-1)

Nachwuchsgruppe „Genetic and Epigenetic Integrity“

■ Projektleiter: C. Rudolph, B. Schlegelberger; Förderung: DFG Exzellenzcluster „Rebirth“

Untersuchung des Einflusses von ERK3 und MK5 ko auf die Induktion chromosomaler Instabilität in MEFs

■ Projektleiter: C. Rudolph, B. Schlegelberger; Kooperation: A. Kotlyarov und M. Gaestel (Institut für Physiologische Chemie, MHH)

Analyse chromosomaler Veränderungen in HoxB4 und c-kit transduzierten Zellen mit p53-Defizienz in einem murinen in vivo-Modell

■ Projektleiter: C. Rudolph in Kooperation mit M. Scherr und M. Eder (Hämatologie/Onkologie der MHH)

Originalpublikationen

Buesche G, Teoman H, Wilczak W, Ganser A, Hecker H, Wilkens L, Göhring G, Schlegelberger B, Bock O, Georgii A, Kreipe H. Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. Epub 2007 Nov 22.

Buesche G, Ganser A, Schlegelberger B, von Neuhoff N, Gadzicki D, Hecker H, Bock O, Frye B, Kreipe H. Marrow fibrosis and its relevan-

ce during imatinib treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. Epub 2007 Sep 6.

Cario G, Izraeli S, Teichert A, Rhein P, Skokowa J, Moricke A, Zimmermann M, Schrauder A, Karawajew L, Ludwig WD, Welte K, Schunemann HJ, Schlegelberger B, Schrappe M, Stanulla M. High interleukin-15 expression characterizes childhood acute lymphoblastic leukemia with involvement of the CNS. *J Clin Oncol* 2007;25:4813-20.

Chao MM, Kontny U, Brink I, **Göhring G**, Schmitt-Gräff, Rister M, Strahm B. Extramedullary relapse of therapy-related myelodysplastic syndrome after donor leukocyte infusion. *Ann Hematol*. Epub 2007 Sep 6.

Flotho C, **Steinemann D**, Mullighan CG, Neale G, Mayer K, Kratz CP, **Schlegelberger B**, Downing JR, Niemeyer CM. Genome-wide single-nucleotide polymorphism analysis in juvenile myelomonocytic leukemia identifies uniparental disomy surrounding the NF1 locus in cases associated with neurofibromatosis but not in cases with mutant RAS or PTPN11. *Oncogene* 2007;26:5816-21.

Gerhardus A, Schlegelberger H, **Schlegelberger B**, Gadzicki D. Diagnostic accuracy of methods for the detection of BRCA1 and BRCA2 mutations: a systematic review. *Eur J Hum Genet* 2007;15:619-27.

Gerr HD, **Nassin ML**, Davis EM, Jayathilaka N, Neilly ME, **Schlegelberger B**, Zhang Y, Rowley JD. Cytogenetic and molecular study of the PRDX4 gene in a t(X;18) (p22;q23): a cautionary tale. *Cancer Genet Cytogenet* 2007;176:131-6.

Giagounidis AA, Haase S, Heinsch M, **Göhring G**, **Schlegelberger B**, Aul C. Lenalidomide in the context of complex karyotype or interrupted treatment: case reviews of del(5q)MDS patients with unexpected responses. *Ann Hematol* 2007;86:133-7.

Göhring G, Erlacher M, van Buijen M Jüttner E, Niemeyer CM, **Schlegelberger B**. Mesenteric chloroma with t(16;16) followed by acute myelomonocytic leukemia with clonal evolution. *Cancer Genet Cytogenet* 2007;179:162-4.

Göhring G, Karow A, **Steinemann D**, **Wilkins L**, Lichter P, Zeidler C, Niemeyer CM, Welte K, **Schlegelberger B**. Chromosomal aberrati-

ons in congenital bone marrow failure disorders – an early indicator for leukemogenesis? *Ann Hematol* 2007;86:733-9.

Göhring G, **Lange K**, Atta J, Krauter J, Hölzer D, **Schlegelberger B**. Cryptic translocation t(15;17) in a patient with AML M3 and a complex karyotype. *Cancer Genet Cytogenet* 2007;175:77-80.

Heuser M, Argiropoulos B, Kuchenbauer F, Yung E, Piper J, Fung S, Schlenk RF, Döhner K, **Hinrichsen T**, **Rudolph C**, Schambach A, Baum C, **Schlegelberger B**, Döhner H, Ganser A, Humphries RK. MN1 overexpression induces acute myeloid leukemia in mice and predicts ATRA resistance in patients with AML. *Blood* 2007;110:1639-47.

Hussein K, Bock O, Ballmaier M, **Göhring G**, **Steinemann D**, Lehmann U, Kemper J, Buhr T, Kreipe H. Familial polycythemia vera with non-germline JAK2(V617F) mutation sparing the abnormal and clonal granulopoiesis. *Leukemia* 2007;21:2566-8.

Ji P, Bäumer N, Yin T, Diederichs S, Zhang F, **Beger C**, Welte K, Fulda S, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C. DNA damage response involves modulation of Ku70 and Rb functions by cyclin A1 in leukemia cells. *Int J Cancer* 2007;121:706-13.

Karow A, **Steinemann D**, **Göhring G**, Hasle H, Greiner J, Harila-Saari A, Flotho C, Zenker M, **Schlegelberger B**, Niemeyer CM, Kratz CP. Clonal duplication of a germline PTPN11 mutation due to acquired uniparental disomy in acute lymphoblastic leukemia blasts from a patient with Noonan syndrome. *Leukemia* 2007;21:1303-5.

Korf M, Meyer A, Jarczak D, **Beger C**, Manns MP, Krüger M. Inhibition of HCV subgenomic replicons by siRNAs derived from plasmids with opposing U6 and H1 promoters. *J Viral Hepat* 2007;14:122-32.

Kratz CP, **Steinemann D**, Niemeyer CM, **Schlegelberger B**, Koscielniak E, Kontny U, Zenker M. Uniparental disomy at chromosome 11p15.5 followed by HRAS mutations in embryonal rhabdomyosarcoma: lessons from Costello syndrome. *Hum Mol Genet* 2007;16:374-9.

Lechel A, Holstege H, Begus Y, Schienke A, **Kamino K**, Lehmann U, Kubicka S, Schirmacher P, Jonkers J, Rudolph KL. Telomerase deletion limits progression of p53-mutant hepatocellular carcinoma with short telomeres in chronic liver disease. *Gastroenterology* 2007;132:1465-75.

Li Z, Kustikova OS, **Kamino K**, Neumann T, Rhein M, Grassman E, Fehse B, Baum C. Insertional mutagenesis by replication-deficient retroviral vectors encoding the large T oncogene. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1106:95-113.

Meyer J, Rhein M, Schiedlmeier B, Kustikova O, **Rudolph C**, **Kamino K**, Neumann T, Yang M, Wahlers A, Fehse B, Reuther GW, **Schlegelberger B**, Ganser A, Baum C, Li Z. Remarkable leukemogenic potency and quality of a constitutively active neurotrophin receptor, deltaTrkA. *Leukemia* 2007;21:2171-80.

Pagenstecher C, **Gadzicki D**, Stienen D, Uhlhaas S, Mangold E, Rahner N, Arslan-Kirchner M, Propping P, Friedl W, Aretz S. A complex rearrangement in the APC gene uncovered by multiplex ligation-dependent probe amplification. *J Mol Diagn* 2007;9:122-6.

Plentz RR, Park YN, Lechel A, Kim H, Nellessen F, Langkopf BH, **Wilkins L**, Destro A, Fiamengo B, Manns MP, Roncalli M, Rudolph KL. Telomere

shortening and inactivation of cell cycle checkpoints characterize human hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2007;45:968-76.

Reimann M, Loddenkemper C, **Rudolph C**, Schildhauer I, Teichmann B, Stein H, **Schlegelberger B**, Dorken B, Schmitt CA. The Myc-evoked DNA damage response accounts for treatment resistance in primary lymphomas in vivo. *Blood* 2007;110:2996-3004.

Ripperger T, von **Neuhoff N**, **Kamphues K**, **Emura M**, Lehmann U, **Tauscher M**, Schraders M, Groenen P, **Skawran B**, **Rudolph C**, Callet-Bauchu E, van Krieken JHJM, **Schlegelberger B**, **Steinemann D**. Promoter methylation of PARG1, a novel candidate tumor suppressor gene in mantle cell lymphomas. *Haematologica* 2007;92:460-468.

Schaetzlein S, Kodandaramireddy NR, Ju Z, Lechel A, Stepczynska A, Lilli DR, Clark AB, **Rudolph C**, Wei K, **Schlegelberger B**, Schirmacher P, Kunkel TA, Greenberg RA, Edelmann W, Rudolph KL. Exonuclease-1 deletion impairs DNA damage signaling and prolongs lifespan of telomere-dysfunctional mice. *Cell* 2007;130:863-77.

Werwitzke S, Trick D, Sondermann P, **Kamino K**, **Schlegelberger B**, Kniesch K, Tiede A, Jacob U, Schmidt RE, Witte T. Treatment of lupus-prone NZB/NZW F1 mice with recombinant soluble Fc {gamma} receptor II (CD32). *Ann Rheum Dis*. Epub 2007 Jun 8.

Will E, Bailey J, Schuesler T, Modlich U, Balcik B, Burzynski B, Witte D, Layh-Schmitt G, **Rudolph C**, **Schlegelberger B**, von Kalle C, Baum C, Sorrentino BP, Wagner LM, Kelly P, Reeves L, Williams DA. Importance of murine study design for testing toxicity of retroviral vectors in support of phase I trials. *Mol Ther* 2007;15:782-91.

Übersichtsarbeiten

Gadzicki D, Meindl A, **Schlegelberger B**. Erblicher Brust- und Eierstockkrebs. *medgenet* 2007;19:202-9.

Neises M, **Gadzicki D**. Erblicher Brust/Ovarialkrebs. *Psychosom Konsiliarpsychiatr* 2007;1:287-292.

Schlegelberger B, Fonatsch C. Einführung zum Schwerpunktthema: Familiäre Krebserkrankungen. *medgenet* 2007;19:189.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 24 Abstracts publiziert.

Promotionen

Noreen Otto (Dr. rer. nat.): Die Relevanz genetischer Veränderungen (p53 und K-Ras) in der Tumorbologie des duktaalen Pankreasadenokarzinoms.

Dorothea Gadzicki (PhD): Molecular pathology and risk assessment in hereditary breast and ovarian cancer (HBOC).

Diplome

Reena Buurman (Dipl.Biol.): Globale Genexpressionsanalyse an epithelialen Lebertumoren.

Wissenschaftspreise

Dorothea Gadzicki (Jun.-Prof.): Claudia von Schilling-Preis.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

B. Schlegelberger (Prof. Dr.): Mitglied des Ausschusses „Klinische Forschung und Kliniknahe Grundlagenforschung“ der Deutschen Krebshilfe. Sprecherin des Bereichs Humangenetik innerhalb des Deutschen Krebshilfe-Konsortiums

„Erblicher Brust- und Eierstockkrebs“, Koordinatorin der Plattform „Genomics/ Proteomics“ im Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“. Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des IZKF Jena. Fachgutachterin der Deutschen Forschungsgemeinschaft, von Sonderforschungsbereichen, von internationalen Wissenschaftsorganisationen (German-Israeli Foundation for Scientific Research & Development – GIF, Jubiläumsfonds der Oesterreichischen Nationalbank, Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro – AIRC, Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Wien, Swiss Cancer League). Mitglied des Kongressausschusses der Gesellschaft für Humangenetik; Gutachterin für die Fachzeitschriften: *Blood*, *Leukemia*, *Annals of Hematology* (Advisory Board), *Genes Chromosomes Cancer*, *Oncogene*, *International Journal of Cancer*, *Cytogenetics and Genome Research*, *Cancer Genetics Cytogenetics*, *Medizinische Genetik*, *Pathobiology*.

Institut für Arbeitsmedizin

■ **Direktor: Prof. Dr. Renate Wrbitzky**

Tel.: 0511 / 532-9331 • E-Mail: wrbitzky.renate@mh-hannover.de • www: www.mh-hannover.de/210.html

Forschungsprofil

Die Abteilung Arbeitsmedizin befasst sich mit aktuellen Themen der arbeits- und umweltmedizinischen Toxikologie, insbesondere mit der Entwicklung und Anwendung von Biomonitoring-Verfahren zur Etablierung arbeitsmedizinischer Grenzwerte. Besondere Schwerpunkte sind hautresorbierbare Verbindungen und die Bestimmung von Proteinaddukten krebserzeugender Stoffe als Langzeit-Dosismarker. Projektbegleitend können Gefahrstoff-Messungen in der Luft durchgeführt werden. Weiterhin werden aktuelle arbeitsmedizinisch-klinische Fragestellungen bearbeitet, z.B. zur Rehabilitationsforschung und zum demographischen Wandel in der Arbeitswelt.

Forschungsprojekte

Das „Trockene Auge“ am Bildschirmarbeitsplatz- Studie zur Häufigkeit und Abhängigkeit von den Arbeitsplatzumgebungsfaktoren

Einleitung

Tätigkeiten an sog. Bildschirmarbeitsplätzen sind in der Arbeitswelt immer weiter verbreitet und der zeitliche Anteil, der an den Bildschirmarbeitsplätzen verbracht wird, nimmt stetig zu. Verbunden mit der Tätigkeit an Bildschirmarbeitsplätzen ist vielfach die Angabe von Augenbeschwerden. Daher wurde im vorliegenden Projekt der Frage nachgegangen, ob der Bildschirmarbeitsplatz eine Gesundheitsgefahr für das Auge darstellt. Es sollte insbesondere der Frage nachgegangen werden, ob der Bildschirmarbeitsplatz einen Risikofaktor für das „Trockene Auge“, eine der häufigsten Augenerkrankungen, darstellt. Ursächlich für das „Trockene Auge“ sind Benetzungsstörungen, die zu den Symptomen „Brennen“, „Kratzen“, „Fremdkörpergefühl“, „Rötung der Augen“ und einer schnellen Ermüdbarkeit führen. Welchen Einfluss die Arbeitsplatzhygiene (Arbeitsplatz- und Umgebungsbedingungen) auf diese Benetzungsstörungen, ihre Symptome bzw. die Diagnose des „Trockenen Auges“ haben und wie häufig ein trockenes Auge an Bildschirmarbeitsplätzen vorkommt, war Gegenstand der Untersuchung. Hierzu wurde an der Medizinischen Hochschule Hannover eine interdisziplinäre Querschnittsstudie mit Beteiligung der Abteilung Arbeitsmedizin, der Augenklinik, des Betriebsärztlichen Dienstes, des Bereiches Arbeitssicherheit und der Abteilung Epidemiologie durchgeführt.

Material und Methode

Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen, die im Rahmen einer Untersuchung nach dem berufsgenossenschaftlichen Grundsatz G37 im Betriebsärztlichen Dienst der MHH untersucht wurden, wurden auf

freiwilliger Basis zu einer ergänzenden augenärztlichen Untersuchung eingeladen. Diese Untersuchung erfolgte in der Augenklinik der MHH, insbesondere im Hinblick auf das Vorliegen eines trockenen Auges. Die augenfachärztliche Untersuchung beinhaltete neben einer Anamneseerhebung eine Überprüfung der Sehschärfe, Spaltlampenuntersuchung, Erhebung von konjunktivalen Falten (LIPCOF), Fluoreszein-Vitalfärbung der Hornhaut, Messung der Tränenfilmstabilität (Break-Up-Time BUT), Messung der Tränenmenge (Schirmer-Test) und Messung des Augeninnendruckes. Für die einzelnen Bildschirmarbeitsplätze erfolgte eine arbeitsmedizinische und sicherheitstechnische Beurteilung unter Einbeziehung der Umgebungsfaktoren wie Temperatur, relative Luftfeuchtigkeit, Beleuchtungsstärke, Bildschirmfrequenz, maximale Bildschirmhelligkeit, Kontrast zwischen Monitor und Umgebung sowie eine Messung der Luftgeschwindigkeit. Diese Arbeitsplatzanalyse erfolgte einschließlich der Erfassung des Lärmpegels mit einem Multimeßgerät in Augenhöhe. Das Untersuchungskollektiv wurde mit einem Kontrollkollektiv verglichen. Hierzu wurden ebenfalls auf freiwilliger Basis Mitarbeiter der MHH, die nicht an einem Bildschirmarbeitsplatz tätig waren, zu einer augenärztlichen Untersuchung eingeladen. Diese augenärztliche Untersuchung hatte den gleichen Untersuchungsinhalt und –umfang wie bei dem Untersuchungskollektiv. Es erfolgt eine statistische Analyse mittels SPSS.

Ergebnisse

Insgesamt konnten 226 MHH-Beschäftigte auf freiwilliger Basis augenfachärztlich untersucht werden. Von diesen 226 Beschäftigten arbeiteten 161 an einem Bildschirmarbeitsplatz und 65 nicht an einem Bildschirmarbeitsplatz. Gemäß der ZH 1/ 535 Büroarbeitsplätze wurden Raumklimaparameter, die außerhalb des Empfehlungsbereiches lagen, als „roter Bereich“ definiert. Die Untersuchung und Beurteilung der Bildschirmarbeitsplätze ergab, dass bei 9,9% der untersuchten Arbeitsplätze die Temperatur oberhalb von 26°C lag. Bei 49,7% der Bildschirmarbeitsplätze lag die relative Luftfeuchtigkeit unterhalb von 29%. An 3 Bildschirmarbeitsplätzen (1,9% der untersuchten Bildschirmarbeitsplätze) lag der Lärmpegel oberhalb von 71 dB (A). 13% der untersuchten Bildschirmarbeitsplätze wiesen eine Beleuchtungsstärke unterhalb von 300 Lux auf. Bei 29,8% lag die Bildfrequenz unter 73 Hz. 70,2% der untersuchten Bildschirme wiesen eine max. Bildhelligkeit unterhalb von 80 cd/m² auf. Kein Bildschirmarbeitsplatz wies einen höheren Kontrast zwischen Monitor und Umgebung von mehr als 3:1 auf. Die Luftgeschwindigkeit lag bei 1,9% der untersuchten Bildschirmarbeitsplätze oberhalb von 0,2 m/s.

Ergebnisse der augenfachärztlichen Untersuchung

Die Diagnose eines trockenen Auges wurde gestellt, wenn eine Schaumbildung an der Lidkante vorlag, der LIPCOF (Lidkantenparallele konjunktivale Falten) zwischen Grad III und IV lag, die Tränenfilmaufrissszeit unterhalb 10 s war oder der Schirmer-Test eine Tränenmenge von mehr als 10 mm in 5 min zeigen konnte. Bei Anwendung dieser Kriterien zur Diagnostik eines „Trockenen Auges“ ergab sich eine Häufigkeit des „Trockenen Auges“ am Bildschirmarbeitsplatz von 74,5% (n=120). Bei der Kontrollgruppe, die nicht am Bildschirm arbeitete, ergab sich eine Häufigkeit des „Trockenen Auges“ von 60% (n=39). Bei einer Gegenüberstellung von Beschwerden sowie Beschwerdehäufigkeit mit der gesicherten Diagnose eines „Trockenen Auges“ ergab sich statistisch gesehen eine Signifikanz

nach Person-Chi²-Test mit $P=0,014$ zwischen der Angabe von Beschwerden und dem Vorliegen eines „Trockenen Auges“.

Bei einer Gegenüberstellung der Diagnose „Trockenes Auge“ mit möglichen außerberuflichen Risikofaktoren ergab sich nur eine Signifikanz hinsichtlich des Alters. Das Geschlecht, das Tragen von Kontaktlinsen, die Verwendung von Kosmetika, das gleichzeitige Vorliegen von Allgemeinerkrankungen, das Vorliegen von Allergien oder aber eine Medikamenteneinnahme korrelierten nicht statistisch signifikant mit dem Vorliegen eines „Trockenen Auges“. Auch ein schlecht eingestellter Visus ($< 0,8$) war statistisch gesehen nicht signifikant vergesellschaftet mit dem Vorliegen eines „Trockenen Auges“. Auch eine Gegenüberstellung der Diagnose des „Trockenen Auges“ mit den Arbeitsplatzbedingungen ergab nach einer Analyse mittels logistischer Regression keinen signifikanten Einfluss für die untersuchten Faktoren wie Temperatur, relative Luftfeuchtigkeit, Lärm, Beleuchtungsstärke, Bildschirmfrequenz, max. Bildhelligkeit und Luftgeschwindigkeit.

Diskussion

Die Prävalenz des „Trockenen Auges“ in der Bundesrepublik Deutschland variiert je nach zugrunde liegender Definition des Trockenen Auges zwischen 5,2 und 63%. Große epidemiologische Studien ergaben eine Häufigkeit zwischen 10 bis 28,4%.

Die in diesem Untersuchungskollektiv ausgesprochen hohe Prävalenz des „Trockenen Auges“ wird als positive Selektion gedeutet. Es ist davon auszugehen, dass sich Mitarbeiter insbesondere dann zu einer freiwilligen augenfachärztlichen Untersuchung melden, wenn bereits Beschwerden im Sinne eines „Trockenen Auges“ vorliegen. Bei der Untersuchung zeigte sich, dass die Häufigkeit von Beschwerden mit der gesicherten Diagnosestellung eines „Trockenen Auges“ korreliert. Nach dieser Studie stellt lediglich das Alter an sich einen außerberuflichen Risikofaktor für das Auftreten eines „Trockenen Auges“ dar. Dieses Resultat deckt sich mit Angaben in der Literatur. Es wird das Alter, das Nachlassen der Hormonproduktion und generalisierte Autoimmunerkrankungen, wie das Sjögren-Syndrom, zu den bekannten Ursachen des trockenen Auges gezählt. Berufliche Risikofaktoren für das Auftreten eines „Trockenen Auges“ konnten anhand dieser Studie nicht identifiziert werden, d.h. dass der Bildschirmarbeitsplatz an sich kein Risiko für das „Trockene Auge“ darstellt. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien überein. Die Studienergebnisse zeigen, dass für den Bildschirmarbeitsplatz allgemein keine weiteren präventiven Maßnahmen bzw. Interventionen notwendig sind als bisher nach der Bildschirmarbeitsplatzverordnung üblicherweise vorgenommen werden. Aus präventivmedizinischen Gründen sollten bei klinischen Beschwerden im Sinne eines „Trockenen Auges“ rechtzeitig medizinische Maßnahmen wie Benetzungsmittel ergriffen werden, um somit dem „Trockenen Auge“ wirksam entgegenzutreten zu können und Folgeschäden zu vermeiden. In der Regel kann mit diesen Benetzungsmitteln eine Beschwerdefreiheit erzielt werden.

■ Projektleiter: R.Wrbitzky, Th. Rebe; Kooperation: Abteilung Augenheilkunde der MHH, Prof. Dr. med. R. Winter, Prof. Dr. med. H. Brewitt, C. Franke; Verwaltungs-Berufsgenossenschaft, Hamburg, Dr. med. J. Petersen; Förderung: Verwaltungs-Berufsgenossenschaft

Weitere Forschungsprojekte

ExplorAging – Bedarfsanalyse zur Exploration von Handlungsanforderungen für Hochschulabsolventen in der altersdifferenzierten Gesellschaft

■ Projektleiter: R. Wrbitzky, Th. Rebe; Projektpartner: Leibniz Universität Hannover, mit 20 verschiedenen Fachgebieten aus der Medizinischen Hochschule Hannover, der Evangelischen Fachhochschule, der Fachhochschule Hannover, der Hochschule für Musik und Theater sowie mit gegenwärtig 15 Partnern aus Wirtschaft und Gesellschaft; Förderung: Europäischer Sozialfonds und Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst

JobReha - Ausrichtung der Rehabilitationsziele auf die Anforderungen an den individuellen Funktionszustand und den Arbeitsplatz der Rehabilitanden sowie Verbesserung der Kommunikation an den Schnittstellen Betrieb -> Rehabilitationseinrichtung und Rehabilitationseinrichtung -> Betrieb

■ Projektleiter: R. Wrbitzky, Th. Rebe; Kooperation: Koordinierungsstelle für angewandte Rehabilitationsforschung, Prof. Dr. med. Christoph Gutenbrunner, Monika Schwarze; Arbeitsmedizinischer Dienst VW-Nutzfahrzeuge, Dr. med. M. Spallek; Betriebsärztlicher Dienst Deutsche Post, Dr. med. Ingra-A. Manecke; Rehasentrum Bad Eilsen, Dr. med. Heinz Hubert Daalman, Schwerpunktzentrum Bad Pyrmont, Dr. med. Detlev Kasprowski; Gesundheitszentrum Kestner Str. Hannover, Dr. med. Thilo Busche; Ambulantes Reha Centrum Braunschweig, Albrecht Jacobs; Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation der Medizinischen Hochschule Hannover, Prof. Dr. med. Axel Gehrke; Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover, Jürgen Rodewald, Anke Eisenhauer, Dr. med. Wilhelm Moesch; Deutsche Betriebskrankenkasse, Nicole Noll, Norbert Cordes

Qualitätssicherung bei der Begutachtung obstruktiver Atemwegserkrankungen im Baugewerbe

■ Projektleiter: R. Wrbitzky; Kooperation: Bau-Berufsgenossenschaft Hannover

Untersuchungen zum Einfluss von Feinstaubbelastungen auf die Lungenfunktion schweißrauch-exponierter Arbeiter in der metallverarbeitenden Industrie

■ Projektleiter: R. Wrbitzky; Kooperation: Gesundheitsschutz VW Nutzfahrzeuge, Dr. med. M. Spallek, M. Bieneck

Human-experimentelle Studie zur Toxikokinetik von N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) im Blut und Urin

■ Projektleitung: M. Bader, R. Wrbitzky; Kooperationspartner: Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund (IfADo), Dr. rer. nat. Ch. van Thriel, Dr. rer. nat. M. Blaszkewicz; Förderung durch: NMP Producers Group, c/o Bergeson & Campbell, P.C., Washington DC, USA, 81.050 Euro

Originalpublikationen

Bader M, Zimmer H, Triebig G (2007) Urinary pentachlorophenol in painters and bricklayers in a four-years time interval after the PCP prohibition ordinance in Germany. *Ind Health* 45:338-342.

Bader M, **Wrbitzky R**, Blaszkewicz M, van Thriel Ch (2007) Human experimental study on the uptake and elimination of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) during simulated workplace conditions. *Arch Toxicol* 81:335-346.

Bader M, **Wrbitzky R**, Blaszkewicz M, Schäper M, van Thriel Ch (2007) Human volunteer study on the inhalational and dermal absorption of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) from the vapour phase. *Arch Toxicol* (im Druck, DOI: 10.1007/s00204-007-0230-5).

van Thriel Ch, Blaszkewicz M, Schäper M, Juran SA, Kleinbeck S, Kiesswetter E, **Wrbitzky R**, Stache J, Golka K, **Bader M** (2007) Chemosensory effects during acute exposure to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP). *Tox Letters* 175:44-56.

Übersichtsarbeiten

Bader M, **Wrbitzky R** (2007) Biomonitoring in der arbeitsmedizinischen Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 132:485-486.

Buchbeiträge/Monographien/Herausgeberschaft von Büchern

Bader M, **Rosenberger W**, Gutzki FM, Tsikas D, Stichtenoth DO, **Wrbitzky R**: Gaschromatographisch-massenspektrometrisches Verfahren zur Untersuchung von Hämoglobinadukten für das Biomonitoring von Epichlorhydrin. in: Letzel S (Hrsg.) 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Dokumentation auf CD-ROM,

S. 685-686, ISBN 978-3-9811784-0-1, Gentner Verlag Stuttgart 2007.

Bader M, **Rosenberger W**, **Rebe Th**, **Wrbitzky R**: Quantitative Untersuchungen zur Bedeutung einer dermalen Gefahrstoff-Aufnahme am Beispiel des N-Methyl-2-pyrrolidons (NMP). in: Letzel S (Hrsg.) 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Dokumentation auf CD-ROM, S. 348-351, ISBN 978-3-9811784-0-1, Gentner Verlag Stuttgart 2007.

Rebe Th, **Bader M**, **Göen Th**, **Goltz B**, **Wrbitzky R**: Quecksilber-Biomonitoring von Angestellten bei Überschreitung des Innenraum-Richtwertes. in: Letzel S (Hrsg.) 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Dokumentation auf CD-ROM, S. 278-279, ISBN 978-3-9811784-0-1, Gentner Verlag Stuttgart 2007.

Bader M (2007) Biomonitoring. in: Landau K (Hrsg.) *Lexikon Arbeitsgestaltung*, 1. Aufl., S. 371-372, Gentner-Verlag Stuttgart.

Bader M, **Rosenberger W**, Will W: Metabolites of N-methyl-2-pyrrolidone. in: Angerer J (Hrsg.) *The MAK-collection for occupational health and safety. Part IV: Biomonitoring methods*, Vol. 11, Wiley-VCH Verlag, Weinheim 2007

Abstracts

2007 wurden insgesamt 4 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Michael Bader (PD Dr. rer. nat.): In-vivo-Applikationsmodell und human-experimentelle Studien zur perkutanen und inhalativen Aufnahme von

Gefahrstoffen am Beispiel des N-Methyl-2-pyrrolidons (NMP).

Promotionen

Kathrin Osterhage (Dr. med.): Arbeitsmedizinische Feldstudie zur Untersuchung der Belastung und Beanspruchung von Arbeitnehmern aus der Hartmetallproduktion durch Wolfram, Cobalt und Nickel.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Renate Wrbitzky (Prof. Dr. med.): Gast der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., Koordinatorin der Arbeitsgruppe „Klinische Umweltmedizin“.

Michael Bader (Priv.-Doz. Dr. rer. nat.): Mitglied der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Arbeitsgruppen „Analysen in biologischem Material“, „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“ und „Hautresorption“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Mitglied der Arbeitsgruppen „Klinische Umweltmedizin“ und „Gefahrstoffe“ der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM).

Institut für Klinische Pharmakologie

■ **Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. Dirk O. Stichtenoth**

Tel: 0511 / 532-2820 • E-Mail: stichtenoth.dirk@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/klinpharm.html

Forschungsprofil

Im Mittelpunkt der Forschungstätigkeit des Institutes stehen der L-Arginin/Stickstoffmonoxid (NO)-Stoffwechsel, der oxidative Stress und der Eicosanoid-Stoffwechsel, insbesondere die Zyklooxygenase-Kaskade. Kennzeichnend für den klinisch-pharmakologischen Forschungsansatz werden sämtliche Aspekte umfasst: von der biochemischen Grundlagenforschung und Analytik, zur Exploration neuer Therapieansätze, bis hin zur Untersuchung zugelassener Medikamente bezüglich ihrer Wirkung auf o.g. Stoffwechselwege und Vorgänge.

Forschungsprojekte

Quantitative Erfassung des L-Arginin/NO-Stoffwechselweges

Stickstoffmonoxid (NO) hat vielfältige physiologische Funktionen wie Regulation des Blutdruckes, der Plättchen- und Immunfunktion. Für alle relevanten Mitglieder der L-Arginin/NO-Familie wurden validierte, interferenzfreie, zuverlässige und klinisch-erprobte GC-MS- und GC-MS/MS-Methoden entwickelt. Diese gelten weltweit als Referenzmethoden. Der L-Arginin/NO-Stoffwechselweg kann somit sehr umfassend und quantitativ in vivo am Menschen und am Tier wie auch in vitro in Zellkulturen erfasst werden.

Die NO-Synthase-Aktivität kann durch Messung der Nitrit- und Nitrat-Konzentration in Blut und Urin in vivo bestimmt werden. ADMA (asymmetrisches Dimethylarginin) ist ein sehr wichtiger endogener Inhibitor der NO-Synthase Aktivität. Der größte Teil von ADMA wird durch Metabolisierung zu Dimethylamin (DMA) durch das Enzym Dimethylamin-Dimethylarginin-Aminohydrolase (DDAH) inaktiviert und renal als DMA ausgeschieden. Für die quantitative Bestimmung von ADMA und DMA in Urin, Plasma und Serum wurden GC-MS- und GC-MS/MS-Methoden entwickelt und validiert. Unsere Studien zeigen, dass die Messung von ADMA oder DMA allein nicht ausreichend ist für eine zufriedenstellende Charakterisierung dieses Stoffwechselweges. Das molare Verhältnis der Ausscheidungsraten von DMA und ADMA im Urin ist sehr viel aussagefähiger, da es nicht nur eine qualitative, sondern auch eine quantitative Auskunft über den Status dieses Stoffwechselweges liefert. Für die Bestimmung der DDAH-Aktivität in Organen wie z.B. in der Leber wurde eine GC-MS-Methode entwickelt, validiert und erfolgreich eingesetzt. Der Einsatz dieser Methoden zeigte einen veränderten NO/ADMA/DDAH-Stoffwechsel bei vielen Krankheiten (z.B. Leberinsuffizienz, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus).

■ Projektleiter: PD Dr. D. Tsikas, V.V. Pham, K. Chobanyan, F.-M. Gutzki

Quantitative Erfassung des oxidativen Stresses in vivo am Menschen

Bei vielen Enzym-katalysierten Reaktionen ist Sauerstoff ein Co-Substrat. Dabei entstehen Intermediate wie Superoxidanion, Hydroxylradikal oder Peroxynitrit. Solche hoch reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspecies (ROS bzw. RNS) attackieren Biomoleküle unterschiedlichster Klassen und verändern sie oxidativ. Dieser sogenannte oxidative Stress kann die Zellfunktion beeinträchtigen oder zum Zelltod führen. Der Organismus verfügt über verschiedene antioxidative und Reparatursmechanismen, um Schäden durch ROS und RNS zu verhindern bzw. zu reparieren. Das Ausmaß des oxidativen Stresses kann durch Ermittlung der Konzentration von u.a. Isoprostanen, Malondialdehyd (MDA), 3-Nitrotyrosin und 8-Hydroxyguanin in biologischen Flüssigkeiten bestimmt werden. Zur quantitativen Bestimmung des Isoprostanes 8-iso-Prostaglandin F₂alpha, von 3-Nitrotyrosin sowie von Malondialdehyd und anderen Aldehyden wie z.B. 4-Hydroxynonenal und 4-Oxononenal haben wir GC-MS- und GC-MS/MS-Methoden entwickelt und validiert. Der Einsatz dieser außerordentlich akkuraten und interferenzfreien Methodologie in klinischen Studien erwies die Eignung dieser Indikatoren als quantitatives Maß des oxidativen Stresses in vivo am Menschen und ermöglichte die Etablierung von weltweit anerkannten Normbereichen.

Nitrierte Lipide wie 9- und 10-Nitro-Ölsäure sind kürzlich entdeckt worden. Sie kommen sowohl in freier als auch in veresterter Form im Blut vor. Für die quantitative Bestimmung in Humanblut wurden GC-MS/MS-Methoden entwickelt und eingesetzt. Anders als in der Literatur berichtet finden wir im Plasma von gesunden Probanden, dass 9- und 10-Nitro-Ölsäure bei Konzentrationen von nur 4 – 8 nM vorkommen (Literaturwert: ca. 500 nM). Mit Hilfe dieser Methode wird die Eignung dieser nitrierten Lipide für die Erfassung des oxidativen Stresses in vivo am Menschen derzeit untersucht.

■ Projektleiter: PD Dr. D. Tsikas, S. Rothmann, F.-M. Gutzki, V.V. Pham

Therapieansätze zur Verbesserung der endothelialen Dysfunktion

Im Jahr 2007 und laufend werden die Hemmung des oxidativen Stresses bzw. die Erhöhung der NO-Synthese und/oder NO-Bioverfügbarkeit von uns in Kooperation mit den Abteilungen Kardiologie, Nephrologie und Urologie der MHH untersucht. Diesbezügliche „investigator-initiated studies“ sind: 1. Wirksamkeit von L-Arginin bei Patienten nach Myokardinfarkt zur Re-Infarktprophylaxe. 2. Wirksamkeit von L-Arginin bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit. 3. Wirksamkeit von L-Arginin bei Patienten mit erektiler Dysfunktion. 4. Effekte von Wachstumshormon auf Parameter des NO-Stoffwechsels.

■ Projektleiter: Prof. Dr. D. O. Stichtenoth, C. von Hein, Ivonne Klink, Prof. Dr. J. C. Frölich; Förderung: Industrie

Weitere Forschungsprojekte

Chemie, Biochemie und Pharmakologie von S-Nitrosothiolen

■ Projektleiter: PD Dr. D. Tsikas, S. Dehnert, J. Michaelsen

Bedeutung des erythrozytären Glutathion für den Metabolismus von Nitrit und für die Regenerierung von Hämoglobin in humanen Erythrozyten

■ Projektleiter: PD Dr. D. Tsikas, J. Michaelsen

Bedeutung der erythrozytären Carboanhydrase für den Transport von Nitrit in den Erythrozyten und für die renale Ausscheidung von Nitrit und Nitrat am Menschen

■ Projektleiter: PD Dr. D. Tsikas, V.V. Pham, A. Schwarz, J. Michaelsen

Klinische Pharmakologie der Zykllooxygenase-Kaskade

■ Projektleiter: Prof. Dr. D.O. Stichtenoth, V.V. Pham

Charakterisierung des L-Arginin/NO-Stoffwechselweges bei angeborenen Krankheiten

■ Projektleiter: PD Dr. D. Tsikas; Kooperation mit Dr. T. Lücke, Prof. Dr. A. Das, Prof. Dr. J.H.H. Ehrich, Abteilung für Pädiatrie der MHH; Förderung: durch Mittel des Kooperationspartners

Oxidativer Stress und L-Arginin/NO-Stoffwechsel während der Ischämie/Reperusions-Phase bei Lebertransplantation am Menschen

■ Projektleiter: PD D. Tsikas; Kooperation mit PD Dr. T. Becker und Prof. Dr. J. Klempnauer, Abteilung für Viszeral- und Transplantationschirurgie der MHH

Oxidativer Stress während der Ischämie/Reperusions-Phase bei Nierentransplantation am Menschen

■ Projektleiter: PD Dr. D. Tsikas; Kooperation mit Dr. J. Lindeman, Universität Leiden, Holland; Förderung: durch Mittel des Kooperationspartners

Oxidativer Stress, L-Arginin/NO-Stoffwechselweg und Prostaglandin/Thromboxan-Synthese unter Statin-Therapie

■ Projektleiter: PD Dr. D. Tsikas, V.V. Pham; Kooperation mit Dr. H.M.G. Princen, Universität Leiden, Niederland; Förderung: Pfizer Pharma Deutschland und Niederlande (an den Kooperationspartner)

Oxidativer Stress im Leistungssport

■ Projektleiter: PD Dr. D. Tsikas; Kooperation mit Prof. Dr. N. Maassen, Arbeitsbereich Sportphysiologie/Sportmedizin der MHH

Charakterisierung des L-Arginin/NO-Stoffwechselweges bei Diabetes Mellitus Typ 1 am Tiermodell

■ Projektleiter: V.V. Pham, PD Dr. D. Tsikas; Kooperation mit Prof. Dr. A. Jörns und Prof. Dr. S. Lenzen, Institut für Klinische Biochemie der MHH

Bedeutung von 3-Nitrotyrosin und Nitrit bei rheumatischen Erkrankungen

■ Projektleiter: V.V. Pham, PD Dr. D. Tsikas

Rolle von NO bei der Proliferation von kultivierten Rattenhepatozyten

■ Projektleiter: PD Dr. D. Tsikas; Kooperation mit Prof. Dr. I. Probst, Institut für Biochemie, Georg-August-Universität Göttingen

Biosynthese von Prostaglandinen in immobilisierten Phagosomen

■ Projektleiter: PD Dr. D. Tsikas; Kooperation mit Dr. G. Griffiths, EMBL, Heidelberg; Förderung: durch Mittel des Kooperationspartners

Biomonitoring von Hämoglobin-Addukten von Epichlorhydrin in Humanblut mittels GC-MS/MS

■ Projektleiter: PD Dr. D. Tsikas, F.-M. Gutzki, Prof. Dr. D.O. Stichtenoth; Kooperation mit der Abteilung für Arbeitsmedizin der MHH, Direktorin Frau Prof. Dr. R. Wrbitzky; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Inneres und Sport.

Arzneimitteltherapie-Informationssystem (ATIS)

■ Projektleiter: S. Dehnert, G. Picksak, C. C. Rasche-Schürmann, V.V. Pham, Prof. Dr. D. O. Stichtenoth; Förderung: Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen (KVN)

Hier wurden veröffentlicht: Picksak G, Stichtenoth DO. Trockenübungen. Dosieraerosole: Zur Asthmatherapie „trockener Alkoholiker“ geeignet? Niedersächsisches Ärzteblatt 2007; 1: 46-47. Stichtenoth DO. CMPur. Mobil 2007; 1: 27. Forssmann U, Stichtenoth DO. Zerstörungswut. Kann Budesonid aggressiv machen? Niedersächsisches Ärzteblatt 2007; 3: 62. Lautenschläger J, Stichtenoth DO. Osteoporose – Welche Medikamente gibt es? Mobil 2007; 2: 24-27. Lingner S, Stichtenoth DO. Wechselwirkend. Wechselwirkungen zwischen Psychopharmaka und hormonellen Kontrazeptiva. Niedersächsisches Ärzteblatt 2007; 5: 61. Rasche-Schürmann CC, Stichtenoth DO. Bilateral. Welche antidepressive Co-Medikation ist bei Einsatz von Clozapin zu empfehlen? Niedersächsisches Ärzteblatt 2007; 4: 62. Picksak G, Stichtenoth DO. Methylphenidat (Concerta®) und Leistungsradspport? Arzneimitteltherapie 2007; 25:63-65. Luft C, Stichtenoth DO. Unerwünscht. Eine Hemmung des Metoprolol-Abbaues durch Tramadol kann zu Bradykardien führen. Niedersächsisches Ärzteblatt 2007; 6: 50. Thies A, Stichtenoth DO. Nicht ohne Risiko. Migräneattacke während der Schwangerschaft – wie behandeln? Niedersächsisches Ärzteblatt 2007; 7: 44. Thies A, Stichtenoth DO. Toleranzgrenzen. Neben- und Wechselwirkungen von Terbinafin. Niedersächsisches Ärzteblatt 2007; 8: 60. Lingner S, Stichtenoth DO. Zerflossen. Zur Stabilität von Telmisartan-Tabletten. Niedersächsisches Ärzteblatt 2007; 9: 53. Stichtenoth DO. Hagebutte bei Arthrose? Mobil 2007; 5: 26. Stichtenoth DO. Medikamentenführer: Arzneimittel gegen Arthrose. Mobil 2007; 5: 28-31. Picksak G, Stichtenoth DO. Umgestellt: Alternative zu ACE-Hemmern bei Angioödem? Niedersächsisches Ärzteblatt 2007; 10: 46-47. Rasche-Schürmann CC, Stichtenoth DO. Grenzfälle: Bei welchem CK-Wert sollte man eine Statintherapie beenden? Niedersächsisches Ärzteblatt 2007; 11: 62-63. Teichert M, Just I, Stichtenoth DO. Babypause: Homöopathische Medikamente in der Schwangerschaft? Niedersächsisches Ärzteblatt 2007; 12: 58-59.

Originalpublikationen

Beckmann B, Gutzki FM, Tsikas D. Sensitivity enhancement of a GC-MS/MS method for asymmetric dimethylarginine (ADMA) by plasma ultrafiltrate reduction. *Anal Biochem* [Epub 2007] Sep 14.

Chobanyan K, Mitschke A, Gutzki FM, Stichtenoth DO, Tsikas D. Accurate quantification of dimethylamine (DMA) in human plasma and serum by GC-MS and GC-tandem MS as pentafluorobenzamide derivative in the positive-ion chemical ionization mode. *J Chromatogr B* 2007; 851:240-9.

Chobanyan K, Thum T, Suchy MT, Zhu B, Mitschke A, Gutzki FM, Beckmann B, Stichtenoth DO, Tsikas D. GC-MS assay for hepatic DDAH activity in diabetic and non-diabetic rats by measuring dimethylamine (DMA) formed from asymmetric dimethylarginine (ADMA): Evaluation of the importance of S-nitrosothiols as inhibitors of DDAH activity in vitro and in vivo in humans. *J Chromatogr B* 2007; 858:32-41.

Clajus C, Becker JU, **Stichtenoth DO**, Wortmann J, Schwarz A, Kielstein JT. Acute Kidney Injury Due to Deferoxamine in a Renal Transplant Patient. *Nephrol Dial Transplant* 2007; Nov 26 [Epub ahead of print].

Kielstein A, **Tsikas D**, Galloway GP, Mendelson JE. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) - a modulator of nociception in opiate tolerance and addiction? *Nitric Oxide* 2007; 17:55-9.

Lücke T, Kanzelmeyer N, Kemper MJ, **Tsikas D**, Das AM. Developmental changes in the L-arginine/nitric oxide pathway from infancy to adulthood: plasma asymmetric dimethylarginine levels decrease with age. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:1525-30.

Meyer GK, Neetz A, Brandes G, **Tsikas D**, Butterfield JH, Just I, Gerhard R. Clostridium difficile toxins A and B directly stimulate human mast cells. *Infect Immun* 2007; 75:3868-76.

Mitschke A, Gutzki FM, Tsikas D. 9- and 10-Nitro-oleic acid do not interfere with the GC-MS quantitative determination of nitrite and nitrate in biological fluids when measured as their pentafluorobenzyl derivatives. *J Chromatogr B* 2007; 851:287-91.

Picksak G, Stichtenoth DO. Are AT1 receptor antagonists an alternative to ACE inhibitors in angioedema? *Med Monatsschr Pharm* 2007; 30:415-7.

Picksak G, Stichtenoth DO. Splitting of tablets: small pieces a risk. *Med Monatsschr Pharm* 2007; 30:340-2.

Picksak G, Stichtenoth DO. Aerosol administration - appropriate treatment for asthma in a "recovered alcoholic? *Med Monatsschr Pharm* 2007; 30:187-9.

Schmitt B, Wolters M, Kressel G, Hulsmann O, Strohle A, Kuhn-Velten WN, Lichtinghagen R, Bub A, Barth SW, **Stichtenoth DO**, Hahn A. Effects of combined supplementation with B vitamins and antioxidants on plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in subjects with elevated risk for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007; 193:168-76.

Thum T, Fleissner F, **Klink I, Tsikas D**, Jakob M, Bauersachs J, **Stichtenoth DO.** Growth hormone treatment improves markers of systemic nitric oxide bioavailability via insulin-like growth factor-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4172-9.

Thum T, Fraccarollo D, Schultheiss M, Froese S, Galuppo P, Widder JD, **Tsikak D**, Ertl G, Bauersachs J. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling impairs endothelial progenitor cell mobilization and function in diabetes. *Diabetes* 2007; 56:666-74.

Thum T, Hoeber S, Froese S, **Klink I**, **Stichtenoth DO**, Galuppo P, Jakob M, **Tsikak D**, Anker SD, Poole-Wilson PA, Borlak J, Ertl G, Bauersachs J. Age-Dependent Impairment of Endothelial Progenitor Cells is Corrected by Growth Hormone Mediated Increase of Insulin-Like Growth Factor-1. *Circ Res* 2007; 100:434-43.

Tsikak D, Rossi R. Cocoa intake and blood pressure. *JAMA* 2007; 298:1862-3.

Tsikak D, Thum T, Becker T, **Pham VV**, **Chobanyan K**, **Mitschke A**, **Beckmann B**, **Gutzki FM**, Bauersachs J, **Stichtenoth DO**. Accurate quantification of dimethylamine (DMA) in human urine by gas chromatography-mass spectrometry as pentafluorobenzamide derivative: evaluation of the relationship between DMA and its precursor asymmetric dimethylarginine (ADMA) in health and disease. *J Chromatogr B* 2007; 851:229-39.

Übersichtsarbeiten

Tsikak D. Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids by assays based on the Griess reaction: appraisal of the Griess reaction in the L-arginine/nitric oxide area of research. *J Chromatogr B* 2007; 851:51-70.

Tsikak D. Analysis of the L-arginine/NO pathway. *J Chromatogr B* 2007; 851:1-2.

Bischoff R, Hopfgartner G, Karnes HT, Lloyd DK, Phillips TM, **Tsikak D**, Xu G. Summary of a recent workshop/conference report on va-

lidation and implementation of bioanalytical methods: Implications on manuscript review in the *Journal of Chromatography B*. *J Chromatogr B* 2007;860:1-3.

Buchbeiträge

Kuipers JG, **Stichtenoth DO**. Einsatz von Analgetika, NSAR und Basistherapeutika bei eingeschränkter Nierenfunktion und Dialyse. In: Wollenhaupt J, Pott H-G (Hrsg.): 14. Workshop Deutscher Rheumatologen in Potsdam 2007. Schriftenreihe Fortschritte der klinischen Rheumatologie. Wiesbaden: Schwarzeck Verlag; 2007. p. 8-15.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 8 Abstracts publiziert.

Promotionen

Verena Marhauer (Dr. med.): Effekte des spezifischen COX-2-Inhibitors Celecoxib auf die Prostanoidsynthese und Plasma-Renin-Aktivität gesunder Probanden.

Meike Rehnelt (Dr. rer. hum. biol.): Untersuchungen zur Langzeit-Stabilität des neuen Stickstoffmonoxid (NO)-Donors S-Nitroso-N-Acetylcystein-Ethylester (SNACET) in verschiedenen pharmazeutischen Formulierungen insbesondere zur transdermalen Applikation bei der Therapie NO-abhängiger Dysfunktionen.

Kristina Denker (Dr. med.): Chemie und Biochemie von Peroxynitrit. Entwicklung analytischer Methoden und deren Anwendung zur Aufklärung der Mechanismen der Bildung und des Metabolismus von Peroxynitrit.

Wissenschaftspreise

Ralf Lichtinghagen, Bert te Wildt, Gesine Picksak, Dirk O. Stichtenoth und Udo Schneider: KKH-Innovationspreis 2007 zum Thema „Individuali-

sierung der Arzneimitteltherapie bei stationären psychiatrischen Patienten zur Optimierung der Behandlung und Kostenersparnis im Gesundheitswesen“.

schaft: Ernennung zum Ehrenmitglied der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie e.V.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

D.O. Stichtenoth (Prof. Dr); Editorial Board: Clinical Pharmacology Therapeutics; Fachgutachter für: Archives of Toxicology, Arthritis Research and Therapy, Drug Evaluations, Deutsche Medizinische Wochenschrift, European Journal of Pharmaceutical Sciences, Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology, Expert Opinion on Pharmacotherapy, Expert Review of Neurotherapeutics, Future Rheumatology, International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Journal of Experimental Animal Science, Kidney and Blood Pressure Research, Klinische Neurophysiologie, Lancet, Medical Science Monitor, Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, Pharmacological Research.

D. Tsikas (PD Dr.): Editor: 1) Journal of Chromatography B; Editorial Board: 1) Analytical Biochemistry; 2) Current Pharmaceutical Analysis; Fachgutachter für: Analytical Chemistry; Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Clinical Chemistry; Free Radical Biology and Medicine; Journal Chromatography A; Nitric Oxide. Clinical Pharmacology Therapeutics.

J.C. Frölich (Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Arzneimittelzulassung, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Swiss National Fond, Wellcome Trust; Editorial Board: British Journal of Clinical Pharmacology, Inflammation, European Journal of Clinical Pharmacology. Herausgeber-schaft: Clinical Pharmacology. Ehrenmitglied-

Institut für Pharmakologie

■ Direktor: Prof. Dr. Klaus Resch

Tel. 0511 / 532-2805 • E-Mail: resch.klaus@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de/213.html>

Forschungsprofil

Immunpharmakologie

Volkskrankheiten wie Rheumatoide Arthritis, Arteriosklerose oder chronische Magen-, Darm- und Nierenerkrankungen beruhen auf chronisch entzündlichen Prozessen, die durch Autoimmunreaktionen aufrechterhalten werden. Die Abteilung befasst sich mit den molekularen Mechanismen der chronischen Entzündung mit dem Ziel, neue Angriffspunkte für pharmakologische Einflussnahmen aufzufinden. Dabei werden in Zellen, die an einer Entzündung mitwirken – sowohl Zellen des Immunsystems wie auch Gewebszellen -, Eigenschaften von Molekülen untersucht, welche die Entstehung, das Ausmaß und die Beendigung einer Entzündungsreaktion regulieren. Schwerpunkt bildet das Verständnis der Wirkungsweise von zentralen Entzündungsmediatoren wie Interleukin-1, Tumornekrosefaktor und anderen. Diese Zytokine induzieren Hunderte von entzündungsrelevanten Proteinen. Die Abteilung verfolgt die Signalketten, die die Synthese und Aktivität von daran beteiligten Transkriptionsfaktoren kontrollieren, wie von NF-kappaB oder AP-1, zellulären Proteinen, die die Genexpression regulieren. Bei anderen entzündungsfördernden Zytokinen, Interleukin-12 und Interleukin-18, wird versucht, durch Vakzinierung mit ihren kodierenden Nukleinsäuren (cDNA) generalisierte Autoimmunerkrankungen (Lupus erythematoses) in Mausmodellen günstig zu beeinflussen.

Ansätze bestehen auch darin, die Interaktionen von Infektionserregern (Bakterien, Viren) mit den zellulären Signalkomponenten zu untersuchen, die diese benutzen, um Abwehrreaktionen zu unterlaufen. Dabei geht es darum, die molekularen Strategien der Mikroben kennenzulernen, um daraus neue entzündungshemmende oder immunsuppressive Angriffspunkte aufzufinden. Dies bezieht auch die Wechselwirkung von *Helicobacter pylori*, dem Verursacher des Magengeschwürs, mit den Schleimhautzellen des Magens mit ein.

Die Abteilung Pharmakologie betreibt ein Labor zur Bestimmung der Blutspiegel von Immunpharmaka mit Hilfe von Massenspektrometrie. Hier konzentriert sich die Forschung auf methodische Verbesserungen mit dem Ziel, dieses Verfahren für klinische Studien mit innovativen Arzneimitteln verfügbar zu machen.

Forschungsprojekte

Calcium-Calmodulin-abhängige Proteinkinase II. A matter of life and death

Freie Calcium-Ionen als sekundäre und tertiäre Botenstoffe sind essentiell für die Funktion von Zellen und Geweben. Aktivierung von Zellen wie zum Beispiel Epithelzellen, Herzmuskelzellen oder Nerven-

zellen können jeweils zu einem schnellen Anstieg der innerzellulären Calcium-Konzentration führen. Dem raschen Anstieg der Calcium-Konzentration folgt meist ein ebenso schneller Abfall. Wechseln Anstieg und Abfall in rascher Folge, oszilliert die innerzelluläre Calcium-Menge. Zu den Detektoren sich verändernder, intrazellulärer Calcium-Spiegel zählt die wohl in allen eukaryotischen Zellen anzutreffende Calcium-Calmodulin-abhängige Proteinkinase II (CaMKII). Sie zählt zu den klassischen multifunktionalen Proteinkinasen, an der sowohl CaMKII-spezifische als auch allgemeine Prinzipien der Arbeit von Proteinkinasen gezeigt werden konnten. Mit sechs bis zwölf Untereinheiten bildet sie das Standardmodell für homo-oligomere funktionale Module und ist vergleichbar mit Modulen wie etwa den MAP (Mitogen-aktivieren Protein)-Kinase-Kaskaden. Die homo-oligomere Organisation ermöglicht es der CaMKII, zunächst durch Calcium-Calmodulin aktiviert, dann im Verlauf der Oszillierung von Calcium-Ionen durch Autophosphorylierungen in ihrer Phosphotransferase-Aktivität von Calcium-Ionen unabhängig zu werden. Dieser Autonomie der CaMKII wird durch verschiedene Gegenspieler der Klasse der Phosphoprotein-Phosphatasen entgegengewirkt. Fällt diese Instanz zur Begrenzung der CaMKII-Aktivität ganz oder teilweise aus, verstärkt sich die CaMKII-Aktivität ungehindert – sie wird hyperaktiv. Andere Möglichkeiten der CaMKII-Hyperaktivierung betreffen Ischämien oder unregulierten Calcium-Einstrom in die Zelle. Tatsächlich werden von epithelialen Zellen (Parietalzellen des Magens, Hepatozyten) überhohe Aktivitäten der CaMKII kurzfristig ohne das Einleiten einer Apoptose (Zelltod) überstanden. Eine längere, d.h. >10 min währende Hyperaktivität der CaMKII, ausgelöst zum Beispiel durch die Gabe eines Hemmstoffs für Phosphoprotein-Phosphatasen wie Calyculin A, mündet in eine Apoptose. In Experimenten mit isolierten gastrischen Parietalzellen in Primärzellkultur und renalen MDCK-Zellen wurde von uns beobachtet, wie im Modell eine durch Calyculin A induzierte Apoptose verhindert wurde, wenn der hochwirksame CaMKII-Hemmstoff KN-93 nicht später als 10 min nach Calyculin A-Gabe den Zellen zugegeben wurde. In isolierten Parietalzellen konnte eine sehr starke Steigerung der CaMKII-Autophosphorylierungsaktivität nach Gabe von Calyculin A gezeigt werden. An isolierten epithelial-subzellulären Kompartimenten (Tubulovesikel, stimulierte Apikalmembran) wurden die Kinetiken der CaMKII-Signalosome untersucht. In den untersuchten funktionellen Signalosomen wirken die Phosphoprotein-Phosphatasen PP1, PP2A, PP2B sowie die Proteinkinase PKC α transregulierend auf die CaMKII ein, die zu einer dreiphasigen Kinetik der CaMKII-Autoaktivierung führen. In der ersten Phase, die 15 min dauert, steigt die CaMKII-Autoaktivität stark an, erreicht ein Maximum nach 7 min, und mündet nach 15 min in eine Phase mittlerer, aber konstanter Aktivität (Adaption). Diese Kinetik wurde sowohl *in vivo* (gastrische Parietalzellen, renal-epitheliale MDCK-Zellen) als auch *in vitro* an Signalosomen subzellulärer Kompartimente gezeigt. Calyculin A verändert nicht den Zeitpunkt (7 min) der maximalen CaMKII-Autoaktivität, aber erhöht sehr stark die CaMKII-Aktivität (Hyperaktivität). Auch wenn die Dreiphasigkeit der Kinetik erhalten bleibt, so scheint die stark erhöhte CaMKII-Autoaktivität in Anwesenheit von Calyculin A im Zusammenhang mit der Apoptose zu stehen. Mit der Überexpression von regulierungsdefizienten Mutanten der CaMKII, insbesondere mit einer konstitutiv-aktiven CaMKII, aber kaum mit einer Wildtyp CaMKII, konnte die Apoptoserate in MDCK-Zellen gesteigert werden. Eine transregulierte Begrenzung der Aktivität der CaMKII, die nicht länger als 10-12 min über der mittleren, adaptierten Aktivität lag, scheint für eine Vermeidung der CaMKII-abhängigen Apoptose notwendig. Der genaue Mechanismus der CaMKII-

abhängigen Apoptose bleibt jedoch noch in weiten Teilen unklar. Das prinzipielle Wissen jedoch um die durch eine Noxe induzierte CaMKII-Hyperaktivität und ihre Kinetik zum Auslösen einer Apoptose bietet den Ansatz, zum Beispiel bei akuten Ischämien oder bestimmten Intoxifikationen einer drohenden CaMKII-induzierten Apoptose, etwa bei Herzmuskel-, Gehirn- oder Nierenepithelzellen, therapeutisch-pharmakologisch entgegenzuwirken.

■ Projektleiter: Michael Fähmann, Winfried Beil

Weitere Forschungsprojekte

Gastrische Zell-Linien als Ersatz für native Magendrüsenzellen zur Untersuchung der Säuresekretion unter besonderer Berücksichtigung präklinischer Studien

■ Projektleiter: Winfried Beil, Michael Fähmann; Förderung: Bundesinstitut für Risikobewertung (ZEBET)

Etablierung diagnostischer Verfahren zur Quantifizierung von Pharmaka

■ Projektleiter: Heike Burhenne, Volkhard Kaever

Alternative Probensammelverfahren für Patientenproben

■ Projektleiter: Heike Burhenne, Volkhard Kaever

Automatisierte Aufbereitungsverfahren für Patientenproben

■ Projektleiter: Heike Burhenne, Volkhard Kaever

Todesrezeptor-induzierte entzündliche Prozesse in Apoptose-resistenten Tumoren – Bedeutung für Invasivität und Metastasierung

■ Projektleiter: M. Kracht; Förderung: Deutsche Krebshilfe 106912

Systematische Analyse der Rekrutierung von signalabhängig regulierten Transkriptionsfaktoren an entzündungsrelevanten Genen mittels ChIP-Chip Technologie

■ Projektleiter: M. Kracht; Förderung: DFG KR1143/6-1

Phosphorylierungsabhängige Regulation der Aktivität des Transkriptionsfaktors p65 NF-kappaB

■ Projektleiter: M. Kracht; Förderung DFG KR1143/4-3

Untersuchungen zur selektiven Expression von Entzündungsgenen durch IL-1-abhängige Aktivierung des JNK Signalweges

■ Projektleiter: M. Kracht; Förderung: DFG KR1143/5-1

Zytokinrezeptoren und Zytokin-abhängige Signalwege als therapeutische Zielstrukturen: Beeinflussung der Wirkung pro-inflammatorischer Zytokine durch Manipulation von MAP Kinasekaskaden in vitro und in vivo

■ Projektleiter: M. Kracht; Förderung: DFG SFB 566 (Teilprojekt B06)

Zytokinrezeptoren und Zytokin-abhängige Signalwege als therapeutische Zielstrukturen

Zentrales, von M. Kracht geleitetes SFB-Teilprojekt: Identifizierung von differentiell exprimierten Genen mittels cDNA microarray

■ Projektleiter: M. Kracht; Förderung: DFG SFB 566 (Teilprojekt Z02)

Untersuchungen zur Phosphorylierung der IRAK-1 während der IL-1 induzierten Signaltransduktion

■ Projektleiter: Detlef Neumann

Untersuchungen zur Beteiligung von IRF5 an der TIR-induzierten Signaltransduktion

■ Projektleiter: Detlef Neumann

Funktion von IL (Interleukin)-18 im experimentell-induzierten Asthma

■ Projektleiter: Detlef Neumann

Generierung von IL-18-defizienten und IL-18BP (binding protein)-transgenen MRLlpr Mäusen, ein Modell des systemischen Lupus erythematoses des Menschen (SLE)

■ Projektleiter: Detlef Neumann

Modulation der Zytokinexpression und Zytokin-gesteuerten Genexpression: Molekulare Mechanismen der Interaktion zwischen NF-kappaB und NRF (NF-kappaB Repressing Faktor)

■ Projektleiter: Mahtab Nourbakhsh; Förderung: DFG, SFB 566 (Teilprojekt B13)

ICOS (induzierbarer Co-Stimulator)-induzierte Signaltransduktion in humanen T-Lymphozyten

■ Projektleiter: Marta Szamel; Förderung: DFG, SZ 45/5-2

Originalpublikationen

Baltes S, Gastens AM, Fedrowitz M, Potschka H, **Kaefer V**, Löscher W. Differences in the transport of the antiepileptic drugs phenytoin, levetiracetam and carbamazepine by human and mouse P-glycoprotein. *Neuropharmacol* 2007; 52:333-346.

Bartels M, Schweda AT, Dreikhausen U, Frank R, **Resch K, Beil W, Nourbakhsh M**. Peptide-mediated disruption of NF kappa B/NRF interaction inhibits IL-8 gene activation by IL-1 or Helicobacter pylori. *J Immunol* 2007; 179 (11): 7605-13.

Beil W, Kilian P. Eps 7630(®), an extract from Pelargonium sidoides roots inhibits adherence of Helicobacter pylori to gastric epithelial cells. *Phytomedicine* 2007; 14 (Suppl. 6): 5-8.

Brinkmann MM, Pietrek M, **Dittrich-Breiholz O, Kracht M**, Schulz TF. Modulation of host gene expression by the K15 protein of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J Virol.* 2007; 81(1): 42-58.

Dreikhausen U, Nourbakhsh M, Golombek M, Soh JW, **Resch K, Szamel M**. Protein kinase C contributes to TCR/CD28 mediated IL-2 gene transcription via increased binding of AP1 to the IL-2 promoter. *J Immunol*; 180 (im Druck).

Fährmann M, Honisch S, Kaufhold MA, Leitges M, **Beil W**. Stringent time-dependent transregulation of calcium calmodulin kinase II (CaMKII) is implicated in anti-apoptotic control. *Biochim Biophys Acta* 2007; Oct.22; PMID: 17996739.

Graf E, Schneider K, Nicholson G, Ströbele M, Jones AL, Goodfellow M, **Beil W**, Süssmuth RD,

Fiedler HP. Elloxazinones A and B, new aminophenoxazinones from Streptomyces griseus Acta 2871. *J Antibiot* 2007; 60 (4): 277-284.

Kiafard Z, Tschernig T, Schweyer S, Bley A, **Neumann D**, Zwirner J. Use of monoclonal antibodies to assess expression of anaphylatoxin receptors in tubular epithelial cells of human, murine and rat kidneys. *Immunobiology* 2007; 212: 129-39.

Neumann D, Kollwe C, **Resch K**, Martin MU. The death domain of IRAK-1: an oligomerization domain mediating interaction with MyD88, Tollip, IRAK-1, and IRAK-4. *Biochem Biophys Res Comm* 2007; 354: 1089-94.

Reboll MR, Oumard A, **Gazdag AC, Renger I, Ritter B**, Schwarzer M, Hauser H, Wood M, Yamada M, **Resch K, Nourbakhsh M**. NRF IRES activity is mediated by RNA binding protein JKTBP1 and a 14nt RNA element. *RNA* 2007; 13: 1328-1340.

Ronkina N, Kotlyarov A, **Dittrich-Breiholz O, Kracht M**, Hitti E, Milarski K, Askew R, Marusic S, Lin LL, Gaestel M, Telliez JB. The mitogen-activated protein kinase (MAPK)-activated protein kinases MK2 and MK3 cooperate in stimulation of tumor necrosis factor biosynthesis and stabilization of p38 MAPK. *Mol Cell Biol.* 2007; 27(1): 170-81.

Schneider K, Rose I, Vikineswary S, Jones AL, Goodfellow M, Nicholson G, **Beil W**, Fiedler HP. Nocardichelins A and B, siderophores from Nocardia Strain Acta 3026. *J Nat Prod* 2007; 70: 932-935.

Tschernig T, Kiafard Z, Dibbert C, **Neumann D**, Zwirner J. Use of monoclonal antibodies to

assess expression of anaphylatoxin receptors in rat and murine models of lung inflammation. *Exp Toxicol Pathol* 2007; 58: 419-25.

Wang L, Brinkmann MM, Pietrek M, Ottinger M, **Dittrich-Breiholz O**, **Kracht M**, Schulz TF. Functional characterization of the M-type K15-encoded membrane protein of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J Gen Virol* 2007 Jun; 88 (Pt 6): 1698-707.

Winzen R, Thakur BK, **Dittrich-Breiholz O**, Shah M, Redich N, Dhamija S, **Kracht M**, Holtmann H. Functional analysis of KSRP interaction with the AU-rich element of interleukin-8 and identification of inflammatory mRNA targets. *Mol Cell Biol*. 2007; 27 (23): 8388-400.

Übersichtsarbeiten

Neumann D, Tschernig T, Boraschi D. Development of biologicals for the therapy of lupus erythematoses. *Exp Rev Vaccine* 2007; 6: 1001-11.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 14 Abstracts publiziert.

Promotionen

Marc Reboll (Dr. rer. nat.): Die Translationsregulation des Transkriptionsfaktors NRF.

Daniel Vagedes (Dr. med.): Funktion von CD3+/B220+-T-Zellen in MRLlpr/lpr Mäusen.

Diplome

Sabrina Bartels (Dipl. Biol.): Untersuchungen zur Beteiligung des Transkriptionsfaktors IRF5 an der TIR-Signaltransduktion.

Heike Burhenne (Dipl. Biochem.): Entwicklung einer online SPE-HPLC-MS/MS-Methode zur Quantifizierung von NRTI in Plasma und einer

online SPE-HPLC-MS-Methode zur Quantifizierung von NRTI-Triphosphaten.

Johanna Maria Eberhard (Dipl. Biol.): Immunantworten von Gedächtnis T-Zellen nach Restimulation mit artefiziellen HLA-A2 restringierten Nonameren und Polypeptiden.

Timo Quante (Dipl. Biochem.): Untersuchungen zur dimerspezifischen Aktivierung von durch AP-1 regulierten pro-inflammatorischen Genen.

Wissenschaftspreise

Michael Kracht (Dr. med.), Elke Hoffmann (Dr. med.) und Oliver Dittrich-Breiholz (Dr. rer. nat.): Dolph Adams Award des Journal of Leukocyte Biology.

Detlef Neumann (Dr. rer. nat.): Posterpreis auf der 37. Jahrestagung der DGfI für das Poster 'Endogenous IL-18 in experimentally induced asthma affects cytokine serum levels but is irrelevant for clinical symptoms'.

Stipendiatin

Judith Ashouri (cand. med.), San Francisco: University of California, San Francisco School of Medicine Pathways of Discovery Research Fellowship (UCSF SOM).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Michael Kracht (Prof. Dr. med.): Gutachter DFG, Deutsche Krebshilfe, Helmholtzstiftung, United States Israel Binational Science Foundation.

Klaus Resch (Prof. Dr. med.): Stellvertretender Sprecher des SFB 566 „Zytokin-Rezeptoren und Zytokin-abhängige Signalwege als therapeutische Zielstrukturen“; Sondergutachter der DFG; Gutachter bei Sonderforschungsbereichen der DFG; Gutachter für BMBF, DAA, Humboldt-

Stiftung, VW-Stiftung, Schweizer Nationalfonds, Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Österreich, British Medical Research Council, Wellcome Foundation, German-Israel-Foundation (GIF), National Science Foundation, USA; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats des Julius-Friedrich-Cohnheim Minerva Center for Cellular and Molecular Phagocyte Research, Tel Aviv, Israel.

Institut für Toxikologie

■ Direktor: Prof. Dr. Ingo Just

Te.: 0511 / 532-2914 • E-Mail: toxikologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/toxicology.html

Forschungsprofil

Proteintoxine aus Clostridien sind Auslöser verschiedener Erkrankungen, wie der Antibiotika-assoziierten pseudomembranösen Colitis (Toxine A und B von *Clostridium difficile*), dem Wundstarrkrampf (Tetanustoxin) sowie des Botulismus (verschiedene Botulinus Neurotoxine). Schwerpunkt der Abteilung ist die Aufklärung der biologischen Wirkung dieser bakteriellen Proteintoxine. Hierzu gehören die Aufklärung des molekularen und zellulären Wirkmechanismus der Toxine und die detaillierte Beschreibung des zellulären Aufnahmewegs sowie die Charakterisierung der funktionellen Konsequenzen der Toxinwirkung für die Zielzelle. Die Kenntnis des biologischen Wirkmechanismus dieser Toxine führt zu einem vertieften Verständnis des Krankheitsgeschehens, an dem die Toxine pathogenetisch beteiligt sind, und ermöglicht so, therapeutische Ansätze zu definieren bzw. zu optimieren. Darüber hinaus können einige Toxine auf der Basis ihres molekularen Wirkmechanismus als hochspezifisch wirkende Therapeutika eingesetzt werden.

Forschungsprojekte

Validierung eines in vitro-Modells zur Quantifizierung BoNT/A-neutralisierender Antikörper und Charakterisierung der BoNT-bindenden komplexen Ganglioside

Botulinus Neurotoxin (BoNT) vom Typ A ist ein etabliertes Medikament zur Behandlung verschiedener neurologischer Erkrankungen. Schmerzhafte Muskelspasmen, störend übermäßige Sekretion von Speichel und überschießende Schweißsekretion können wirkungsvoll unterdrückt werden. Ursache der Erkrankungen ist in allen Fällen eine zentral ausgelöste, pathologisch gesteigerte Aktivität cholinergischer Nerven, deren Nervenenden daraufhin vermehrt Acetylcholin freisetzen. Diese Freisetzung wird durch BoNT/A blockiert. Die Wirkung einer einmaligen Injektion von BoNT/A in den spastischen Muskel oder im Bereich der sekretorischen Zellen hält über Wochen an. Die Behandlung wird wiederholt, wenn die Wirkung nachlässt. BoNT/A ist ein körperfremdes Protein. Obwohl die therapeutisch genutzte Dosis nur wenige Nanogramm beträgt, kommt es in seltenen Fällen zur Bildung von spezifischen Antikörpern gegen das Toxin. In einer multizentrisch angelegten klinischen Studie soll die Inzidenz des sekundären Therapieversagens durch Antikörper untersucht werden. Zum Nachweis der Antikörper wird ein biologisches Verfahren validiert, welches auf der Aktivitätsmessung von BoNT/A beruht.

BoNT/A vermindert die Freisetzung von Acetylcholin aus peripheren Nerven. Dieser Effekt ist sowohl in vivo als auch in vitro auslösbar. In vivo kommt es in Folge einer Vergiftung mit BoNT/A zur Paralyse, unter anderem der Atemmuskulatur, und das vergiftete Tier stirbt an Sauerstoffmangel. Die

Paralyse kann auch *in vitro* beobachtet werden, wenn ein isoliertes Nerv-Muskel-Präparat dem Toxin exponiert wird (Hemidiaphragma Assay, HDA) (Abb. 1).

In beiden Ansätzen ist der Endpunkt die Erschlaffung eines quergestreiften Muskels, die beim Tier zum Tode führt. Im Organbad nimmt die Kontraktionsamplitude des Zwerchfellmuskels durch Stimulation des N. phrenicus nach Applikation des Toxins kontinuierlich ab, bis sie schließlich nicht mehr messbar ist. Das Zwerchfell paralyisiert nicht, wenn das Toxin mit neutralisierenden Antikörpern inaktiviert wird, denn inaktiviertes BoNT/A trägt nicht mehr zur Paralyse des Muskels bei. Wird nur

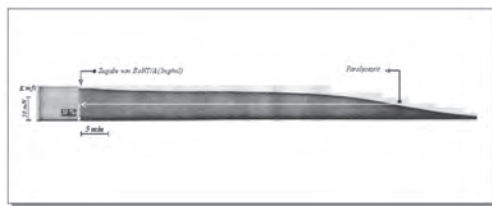
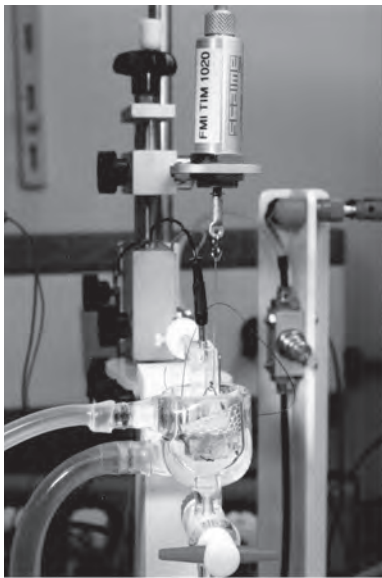


Abb. 1: Ein Zwerchfell der Maus und der den Muskel innervierende N. phrenicus wird in ein Organbad überführt. Zwei Ringelektroden stimulieren den Nerv, worauf der Muskel kontrahiert. Die Kontraktionsamplitude wird aufgezeichnet (oben). Nach Applikation von BoNT nimmt die Kontraktionsamplitude nach einer konzentrationsabhängigen Latenzzeit kontinuierlich ab. Die Zeitspanne bis zur halbmaximalen Reduktion korreliert mit der Aktivität des Toxins.

ein Teil des in der Lösung enthaltenen Toxins neutralisiert, verlängert sich die Paralysezeit. Anhand der Verlängerung der Paralysezeit kann die Höhe des Titers errechnet werden. Zur Standardisierung des Testverfahrens stehen ein Toxin- und ein Antitoxinstandard vom „National Institute of Biological Standardization and Control“ zur Verfügung. In unserem Projekt wurde das Messverfahren zur Bestimmung von Antikörper-Titern im Blut von Patienten, die wegen neurologischer Erkrankungen mit dem Toxin behandelt wurden, validiert. Mit Hilfe dieses Testverfahrens sollen in den nächsten zwei Jahren Serumproben von Patienten untersucht werden, die mit BoNT/A-Präparaten unterschiedlicher Herkunft behandelt wurden.

Mit Hilfe des HDA gelang es weiterhin, den Proteinrezeptor für Botulinus Neurotoxin Serotyp A und G (BoNT/A, G) zu identifizieren. In einem weiteren Projekt wurde der Anteil der neuronenspezifischen komplexen Ganglioside an der Aufnahme und Wirkung von BoNTs untersucht. BoNTs sind zweikettige Proteine. Die größere der beiden Ketten bindet an zwei nervenzellmembranständige Rezeptoren und navigiert die kleinere Kette, die eine Protease darstellt, über mehrere Stufen in das Zytosol von Nervenendigungen, wo sich das Substrat des Toxins befindet. Wird das Substrat verdaut, versiegt die Transmitterfreisetzung und der vom Nerven versorgte Muskel paralyisiert. Viele Hinweise existieren,

das BoNTs über zwei unabhängige Rezeptoren aufgenommen werden. Synaptotagmin I und II re-präsentieren den synaptischen, vesikelmembranständigen Proteinrezeptor für BoNT/B und G und der intraluminaler Teil des Vesikelproteins SV2 bindet BoNT/A. Die zweite Gruppe von Rezeptoren sind komplexe Polysialoganglioside, die in hohen Konzentrationen in der Plasma-membran von Nervenzellen vorkommen. Es wird angenommen, dass diese Ganglioside, besonders die Subtypen GD1a, GD1b, GT1b und GQ1b, für die Anreicherung der BoNTs auf der präsynaptischen Plasmamembran verantwortlich sind. Die nur kurz während der Exozytose auf der Membran auftauchenden Proteine Synaptotagmin und SV2 übernehmen das dort angereicherte Toxin und transportieren es mittels Endozytose in die Zelle (Abb. 2).

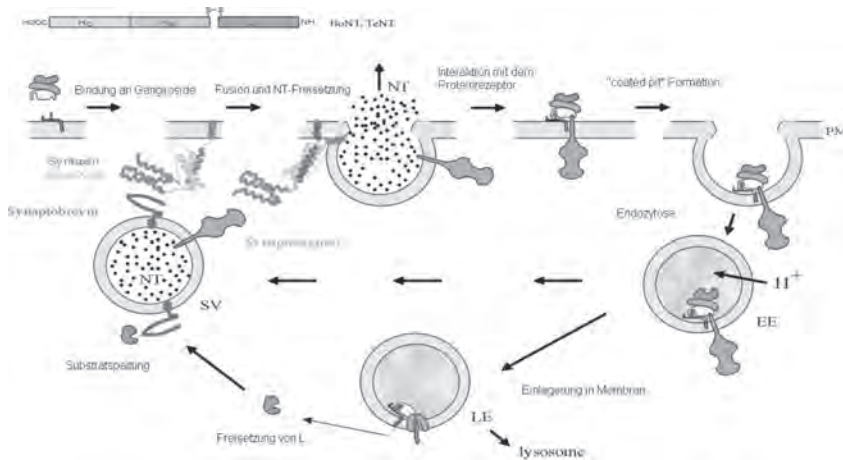


Abb. 2: Clostridien-Neurotoxine (hier BoNT/B) binden an Ganglioside an der Oberfläche der präsynaptischen Plasmamembran. Der Proteinrezeptor (N-terminales Fragment von Synaptotagmin) erscheint an der Außenseite der Plasmamembran, wenn Vesikel- und Plasmamembran fusionieren. Nach wenigen Sekunden, innerhalb derer es zur Interaktion zwischen Synaptotagmin und BoNT/B kommt, schnürt sich die Vesikelmembran wieder ein. Im Inneren der Vesikel befindet sich das Toxin, welches sich über HN in dem sich ansäuernden Milieu in die Vesikelmembran einlagert. Nach Reduktion der die H und L verbindenden Disulphidbrücke wird L ins Zytosol freigesetzt und spaltet sein Substrat, das vesikelmembranständige Synaptobrevin. Damit kann die Fusion der beiden Membranen nicht mehr stattfinden, und die NT-Freisetzung ist blockiert. BoNT bindet zwar weiterhin an Ganglioside, wird aber nicht mehr endozytiert. Es hemmt folglich seine eigene Aufnahme.

In unserem Projekt untersuchten wir den Einfluss der komplexen Polysialoganglioside an der produktiven Bindung der sieben BoNT-Typen und des Tetanus Neurotoxins (TeNT), indem wir die Potenz der Toxine am oben beschriebenen HDA bestimmten. Die Zwerchfelle wurden aus NMRI-Mäusen präpariert, die das natürliche Gangliosidmuster enthalten (wild-type, WT), und aus transgenen C57BL6-Mäusen, die entweder nur GM3, GM2, GM1 und GD1a (single knock out, SKO) beziehungsweise nur GM3 (double knock out, DKO) synthetisieren. BoNT/D, E und F zeigten eine vergleichbar starke Wirkung (Potenz) in Neuronen aus WT und SKO, während die Wirkung in DKO um mehr als 80 % reduziert war, bei BoNT/B und G sogar um 95 %. Im Gegensatz hierzu war die Wirksamkeit von TeNT, BoNT/A und C1 schon um mehr als 50 % in Neuronen von SKO gegenüber WT reduziert. In Neuronen von DKO war die Potenz der letztgenannten Toxine auf weniger als 0,5 % gesunken. Im

Weiteren untersuchten wir den Anteil des Proteinrezeptors an der verbleibenden Restwirkung in DKO. Eine rekombinante BoNT/B-Mutante, die nicht mehr an den Proteinrezeptor bindet, war in Neuronen von DKO wirkungslos.

Wirkungslos an Neuronen von WT war obendrein eine rekombinante BoNT/B-Mutante, die weder Synaptotagmin noch Ganglioside bindet.

Die verbleibenden 5 % an Wirkung von BoNT/B und G in Neuronen von DKO werden folglich nur noch von Synaptotagmin vermittelt, welches während der Exozytose für wenige Sekunden auf der Außenseite der Plasmamembran erscheint. Komplexe Polysialoganglioside können also als eine sich langsam füllende Schütte angesehen werden, die das Synaptotagmin bei seinem Erscheinen auf der Plasmamembran etwa 20-mal effizienter mit BoNT/B belädt.

Die Zusammenhänge zwischen potentiellen Proteinrezeptoren und komplexen Polysialogangliosiden für die Wirkung der anderen Toxin-Serotypen werden in Folgeprojekten untersucht.

■ Projektleiter: Prof. Dr. H. Bigalke (BMBF-Mittel) in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Biochemie, Projektleiter: Dr. Binz (DFG-Mittel)

Weitere Forschungsprojekte

Pro-inflammatorische Wirkung des Clostridium difficile-Toxin A

Es wird die pro-inflammatorische Wirkung von C. difficile Toxin A am intestinalen Epithel untersucht. Mit Hilfe von rekombinant hergestellten Toxin-Mutanten, bei denen gezielt funktionelle Domänen ausgeschaltet wurden, wird die Pathogenese der C. difficile-assoziierten Erkrankungen untersucht. Im Mittelpunkt steht die Bedeutung der Rho-GTPasen als Substratproteine bei der Toxin-induzierten Zytokinfreisetzung und Apoptose.

■ Projektleiter: PD Dr. R. Gerhard; Förderung: SFB 621, Projekt B5

C. botulinum C3-Exoenzyme als neurotropher Wachstumsfaktor

Die bakterielle ADP-Ribosyltransferase C3 (23 kDa, einkettig) von Clostridium botulinum zeigt unabhängig von ihrer Enzymaktivität eine neurotrophe Wirkung, die zu einem selektiven Axonwachstum von kultivierten Neuronen führt. Der neuronale Rezeptor und die intrazellulären Signalwege werden charakterisiert; die Domäne des C3-Proteins, die die neurotrophe Wirkung vermittelt, ist identifiziert und wird zurzeit charakterisiert.

■ Projektleiter: PD Dr. F. Hofmann; Förderung: DFG

Zelluläre Antworten auf bakterielle Pathogenitätsfaktoren

Bakterielle Pathogenitätsfaktoren manipulieren die Signalwege ihrer Zielzellen so, dass sich Überlebensvorteile für die produzierende Mikrobe ergeben. Zellen des Immunsystems sind häufig die Zielzellen bakterieller Pathogenitätsfaktoren, um die Abwehrmechanismen des Immunsystems abzuschwächen oder aufzuheben. Eine Strategie bakterieller Pathogenitätsfaktoren ist die Induktion des programmierten Zelltods. Im Zentrum unserer Untersuchungen stehen zelluläre Signalproteine der

Zielzelle, die entscheiden, welches Zelltodprogramm ausgeführt wird: Entweder Typ I (Apoptose), Typ II (Autophagie) oder Typ III (Nekrose).

■ Projektleiter: Dr. H. Genth; Förderung: DFG (Schwerpunkt SPP 1150)

Massenspektrometrische Analyse der zellulären Toxinwirkungen

Bakterielle Proteintoxine führen zu zellulären Veränderungen auf der Proteom-Ebene. Diese Veränderungen werden mittels ein- bzw. zweidimensionaler Gelelektrophorese und HPLC-Techniken dargestellt und die entsprechenden Proteine mit MALDI-TOF/TOF- und ESI-Ion-Trap-Massenspektrometrie identifiziert. Quantifizierungen erfolgen mit Hilfe von leichten und schweren stabilen Isotopen.

■ Projektleiter: PD Dr. A. Pich

Proteomanalyse von ALL Tumorzellen

Im Rahmen der Therapie von Kindern, die an einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) erkrankt sind, werden die Patienten auf das Ansprechen auf eine Prednisonbehandlung nach 8 Tagen (Blasenzahl $>/< 1000$) im Knochenmark in eine „good responder“- und eine „poor responder“-Gruppe eingeteilt. Im Rahmen des Kooperationsprojektes sollen die Proteinprofile von Zelllinien und Patientenproben, die den zwei Gruppen zuzuordnen sind, dargestellt und miteinander verglichen werden. Dazu wird eine neue Technik (ICPL) eingesetzt, bei der Proteine mit einem Reagenz markiert werden, das entweder leichte oder schwere Isotope enthält. Anhand dieser Markierung können die Proteine im Zuge der massenspektrometrischen Identifizierung relativ zueinander quantifiziert werden. Die Vorbereitung der Proteinextrakte erfolgt durch Gel-Elektrophorese, HPLC und Kapillarelektrophorese.

■ Projektleiter: PD Dr. Andreas Pich; Kooperationspartner: Dr. Nils von Neuhoff, Zell und Molekularpathologie

Der neurotrophe Effekt des C3 Exoenzyms

Das C3 Exoenzym besitzt eine positive neurotrophe Wirkung auf neuronale Zellen. Die C3-Effekte werden auf der Proteomebene mittels neuer Methoden (2D-HPLC, iTRAQ) untersucht.

■ Projektleiter: PD Dr. Fred Hofmann, PD Dr. Andreas Pich; Förderung: DFG

Service-Plattform

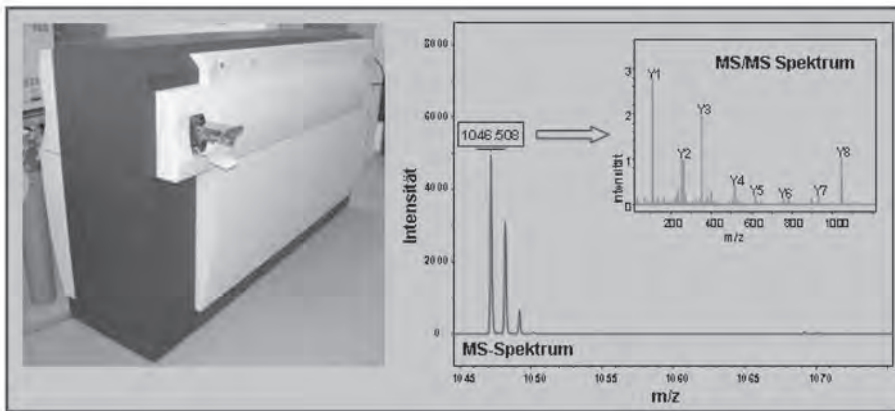
Core-Unit Massenspektrometrie (MS Core-Unit)

Die MS Core-Unit verfügt über zwei moderne Massenspektrometer, mit denen MS und MS/MS-Messungen durchgeführt werden. Leistungsfähige HPLC- und Kapillarelektrophorese-Systeme werden zur Probenvorbereitung verwendet. Mit dieser Ausstattung können die folgenden Analysen für andere Arbeitsgruppen der MHH angeboten werden:

- Proteinanalyse, basierend auf tryptischem Verdau und MS/MS-Analyse
 - Identifizierung von unbekannt Proteinen
 - Nachweis posttranslationaler Modifikationen und von Mutationen in Proteinen
 - Qualitätskontrolle überexprimierter Proteine
- Proteomics

Proteomanalysen (über 3000 Proteine, z. B. einer Zelllinie, können dargestellt werden)
 Quantitative Proteomics (vergleichende Analyse von Proben anhand von ICPL, iTRAQ-Methodik)
 Profiling Analysen (Darstellung und Vergleich von Proteinpattern zur Identifizierung von Biomarkern)

- Analyse von Glykanen und Glykolipiden
- Analyse niedermolekularer Substanzen



Originalpublikationen

Nottrott S, Schoentaube J, Genth H, Just I, Gerhard R. Clostridium difficile toxin A-induced apoptosis is p53-independent but depends on glucosylation of Rho GTPases. *Apoptosis* 2007;12:1443-53.

Huelsenbeck J, Dreger S, Gerhard R, Fritz G, Just I, Genth H. Up-regulation of the immediate early gene product RhoB by exoenzyme C3 from Clostridium limosum and toxin B from Clostridium difficile. *Biochemistry* 2007;46:4923-31.

Conrad S, Genth H, Hofmann F, Just I, Skutella T. Neogenin-RGMA signaling at the growth cone is bone morphogenetic protein-independent and involves RhoA, ROCK, and PKC. *J Biol Chem* 2007;282(22):16423-33.

Huelsenbeck J, Dreger S, Gerhard R, Barth H, Just I, Genth H. Difference in the cytotoxic effect between toxin B from Clostridium difficile strain VPI10463 and toxin B from variant Clostridium difficile strain 1470. *Infect Immun* 2007;75:801-9.

Krause-Gruszczynska M, Rohde M, Hartig R, Genth H, Schmidt G, Keo T, König W, Miller WG, Konkel ME, Backert S. Role of the small Rho GTPases Rac1 and Cdc42 in host cell invasion of Campylobacter jejuni. *Cell Microbiol* 2007;9:2431-44.

Rummel A, Eichner T, Weil T, Karnath T, Gutcaits A, Mahrhold S, Sandhoff K, Proia RL, Acharya KR, Bigalke H, Binz T. Identification

of the protein receptor binding site of botulinum neurotoxins B and G proves the double-receptor concept. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:359-64.

Meyer GK, Neetz A, Brandes G, Tsikas D, Butterfield JH, **Just I, Gerhard R**. Clostridium difficile toxins A and B directly stimulate human mastcells. *Infect Immun* 2007; 75(8):3868-76.

Fessler MB, Arndt PG, **Just I**, Nick JA, Malcolm KC, Worthen GS. A Dual Role for RhoA in Suppression and Induction of Cytokines in the Human Neutrophil. *Blood* 2007;109:1248-56.

Frommberger M, Zurbig P, Jantos J, Krahn T, Mischak H, **Pich A, Just I**, Schmitt-Kopplin P, Schiffer E. Peptidomic analysis of rat urine using capillary electrophoresis coupled to mass spectrometry. *Proteomics* 2007;1:650-60.

Schulte-Mattler WJ, Opatz O, Blersch W, May A, **Bigalke H**, Wohlfahrt K. Botulinum toxin A does not alter capsaicin-induced pain perception in human skin. *J Neurol Sci* 2007;260:38-42.

Schulte-Baukloh H, **Bigalke H**, Heine G, Pape D, Stuerzebecher B, Miller K, Knispel HH. Antibodies against botulinum neurotoxin type A as a cause of treatment failure after the first detrusor injection. *Urology* 2007;69:575.

Berweck S, Schroeder AS, Lee SH, **Bigalke H**, Heinen F. Secondary non-response due to antibody formation in a child after three injections of botulinum toxin B into the salivary glands. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:62-4.

Stolz A, Haines N, **Pich A**, Irvine KD, Hokke CH, Deelder AM, Gerardy-Schahn R, Wuhrer M, Bakker H. Distinct contributions of α 4GalNAcTA and α 4GalNAcTB to Drosophila glycosphingolipid biosynthesis. *Glycoconj J* 2007;18 (Epub ahead of print).

Jin R, Sikorra S, Stegmann CM, **Pich A**, Binz T, Brunger AT. Neurotoxin serotype C1 light chain protease: implications for dual substrate specificity. *Biochemistry* 2007;46:10685-93.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 42 Abstracts publiziert.

Promotionen

Johannes Hülsenbeck (Dr. rer. nat.): "Inactivation of Rho(A/B/C) or (H/K/N)Ras by large clostridial cytotoxins triggers up-regulation of the immediate-early gene product RhoB".

Diplome

Alexander Marckscheffel (Diplom-Biochemiker): „Untersuchung der Spaltung von Clostridium difficile Toxin A und B“.

Florian Schulz (Diplom-Biochemiker): „Die p38 MAP Kinase vermittelt den RhoB-abhängigen zytotoxischen Effekt clostridialer glycosylierender Toxine“.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Just I. (Prof. Dr.): Gutachter für DFG, Alexander von Humboldt-Stiftung, INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale), Institut Pasteur (Paris).

Forschungs- und Lehrereinheit für Experimentelle und Klinische Peptidforschung

■ Direktor: Prof. Dr. Dr. Wolf-Georg Forssmann

Tel.: 0511 / 5466-419 u. 421 • E-Mail: wg.forssmann@pharis.de • www.mh-hannover.de/klinpharm.html

Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Forschungseinheit „Experimentelle und Klinische Peptidforschung“ umfasst Projekte der Entdeckung und detaillierten Charakterisierung neuer therapeutischer Wirkstoffkandidaten auf der Basis von Proteinen und Peptiden. Insbesondere in den Indikationsgebieten von chronischen und akuten Entzündungs- sowie Infektionserkrankungen wurden in den letzten Jahren neue Peptidwirkstoffe entdeckt, die erfolgreich in der Präklinik erprobt wurden. Der generelle Forschungsansatz der Abteilung begründet sich auf:

- (1) Screening von bioaktiven Peptidwirkstoffen in natürlichen Peptidbibliotheken mittels zellulärer Testsysteme.
- (2) Isolierung, Reindarstellung und biochemische Analyse der aktiven Substanzen.
- (3) Resynthese und biologisch-pharmakologische Charakterisierung der gefundenen Leitsubstanzen.
- (4) Strukturoptimierung dieser gefundenen Leitsubstanzen in Hinblick auf ihre potentielle klinische Anwendbarkeit.
- (5) Durchführung von pharmakologischen und toxikologischen Studien ausgewählter Entwicklungskandidaten zur Vorbereitung ihres klinischen Einsatzes.

Insgesamt steht für die Durchführung der biochemischen sowie physiologisch-pharmakologischen Charakterisierung der Peptidwirkstoffe ein breites Methodenspektrum der Peptidforschung zur Verfügung. Dieses umfasst insbesondere moderne chromatographische, massenspektrometrische, chemisch-synthetische sowie zell- und molekularbiologische Arbeitstechniken.

Forschungsprojekte

Novel Peptide Modulators of Viral Infection (VW-Vorab ZN2110)

Das Forschungsprojekt wird gefördert durch Mittel des Programmes der VW-Stiftung „Niedersächsischen Vorab der Volkswagenstiftung“ und beinhaltet die Identifizierung, Charakterisierung und Optimierung von neuen Wirkstoffen zur Therapie folgender Virus-Infektionen: Zytomegalie-Virus (CMV), Human Immunodeficiency Virus (HIV), Herpes Virus Typ-1 und -2 (HSV) und Kaposi-Sarcoma-Virus. Das Projekt wird seit dem 01. Oktober 2006 in Zusammenarbeit mit dem Institut für Virologie der Medizinischen Hochschule Hannover und dem Institut für Virologie der Universität Ulm durchgeführt. Weitere wichtige Kooperationspartner sind die ViropharmaCeuticals GmbH in Hannover sowie das

Centro de Investigaciones Biológicas (Madrid, Spanien).

Primärscreening: Im Jahr 2007 wurden zwei Substanzbibliotheken, welche vorab von der Arbeitsgruppe im präparativem Massstab erstellt worden sind, für das initiale Screening nach CMV-Hemmstoffen eingesetzt. Es handelt sich um eine Substanzbank aus 10.000 L humanen Blutfiltrats (Hämofiltrat, HF), welche alle zirkulierenden Peptidwirkstoffe des menschlichen Körpers enthält sowie um eine Substanzbank aus humanem Plazentagewebe (20 kg), welche ebenfalls viele Tausend verschiedene, natürlich prozessierte Peptidwirkstoffe beinhaltet. Ein Assay, welcher als „readout“ die Fluoreszenzintensität im 96-Lochplattenformat bestimmt, wurde für ein Hochdurchsatzscreening der Peptidfraktionen eingesetzt. Die jeweils über 400 Fraktionen dieser beiden Substanzbanken wurden in unterschiedlichen Konzentrationen und unter verschiedenen Assaykonditionen hinsichtlich ihres Einflusses auf die CMV-Infektiosität getestet. Es wurden sowohl in humanem Hämofiltrat als auch in Plazentagewebe eindeutig und reproduzierbar Fraktionen nachgewiesen, welche spezifisch und dosisabhängig die CMV-Infektion *in vitro* hemmen.

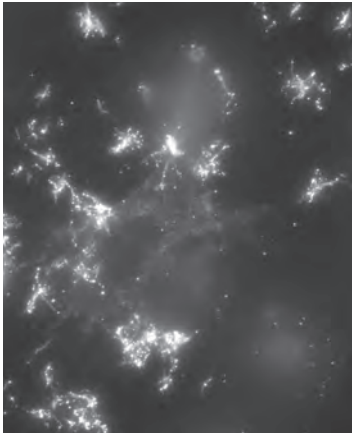


Abb. 1: Fluoreszenz-mikroskopische Aufnahme zur SEVI-vermittelten HIV-Infektion von humanen Blutzellen. Fibrilläre SEVI Peptide (grün) aus humanem Seminal-Plasma wirken wie Carrier, welche die HIV-Partikel (gelb) in die Zelle (blau) einschleusen. Dadurch wird eine Erhöhung der Infektionsrate um mehrere Zehnerpotenzen erreicht.

Mit chromatographischen Methoden wurde eine dieser Aktivitäten aus humanem Hämofiltrat weiter angereichert und aufgereinigt. Nach jedem chromatographischen Reinigungsschritt wurde jeweils die spezifische Aktivität bestimmt. Die Reinheit der erhaltenen Peptidfraktionen wurde mittels analytischer HPLC und zweier verschiedener massenspektrometrischer Verfahren (MALDI-TOF- sowie ESI-Quadrupol-MS) abgeschätzt. Eine gereinigte Fraktion, welche ein Peptid mit einer Reinheit von > 98% enthielt, wurde mittels Edman-Abbau der N-terminalen Aminosäuresequenzanalyse unterzogen. Es konnte eine eindeutige Identifizierung der Substanz mittels der Sequenz- und der Massenanalyse erreicht werden. Derzeit befindet sich diese Peptidsubstanz in der Synthese bzw. in der zellulären Testung.

Für bereits von der Arbeitsgruppe isolierte, andere anti- bzw. provirale Wirkstoffe bzw. Peptide wurde – je nach Entwicklungsstand – genauere Untersuchungen zu ihrem Wirkmechanismus, ihrer (patho-)physiologischen Konzentrationen sowie ihrer pharmakologischen Eigenschaften durchgeführt. Für das Peptid HERVIP (Herpes Virus Inhibitory Peptide) wurde ein quantitatives Nachweissystem

(ELISA) aufgebaut und verwendet, um seine Konzentrationen in Plazentagewebe und in Blutplasma zu bestimmen. Es zeichnet sich ab, dass dieses Peptid in sehr hohen Konzentrationen in der Plazenta vorkommt, in humanem Plasma dagegen kommt es in 100-1000-fach niedrigerer Konzentration vor. Da HERVIP ein natürlicherweise in humaner Plazenta vorkommendes Peptid ist, wird seine möglichen Bedeutung bei der (i) Infektionsübertragung bzw. (ii) Infektionsabwehr von Plazenta auf die Embryonen weiter untersucht. Der mögliche anti-infektiöse Wirkmechanismus von HERVIP wurde mit Hilfe von NMR-Studien z.B. auch in Anwesenheit von Micellen untersucht und seine dreidimensionale Struktur in Lösung aufgeklärt.

Für ein weiteres, von unserer Arbeitsgruppe entdecktes Peptid aus humanem Seminalplasma (Sperm Enhancer of Virus Infection, SEVI), welches offensichtlich bei der HIV-Infektion eine wichtige Rolle zu spielen scheint, wurden eine Vielzahl von Untersuchungen zu seinem Wirkmechanismus, zu seiner Bedeutung beim HIV-Infektionsvorgang und zu seiner Bedeutung bei der HIV-Infektion im Tiermodell durchgeführt.

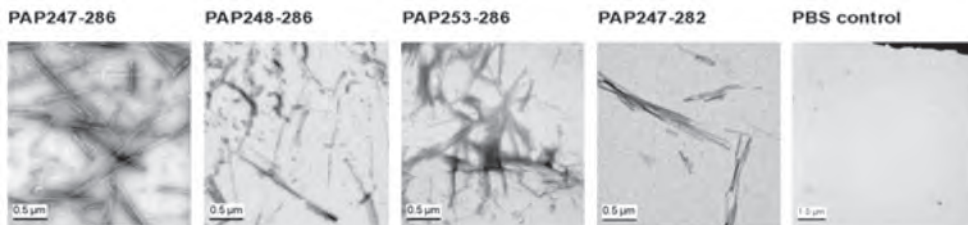


Abb. 2: Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Fibrillen verschiedener SEVI Peptide (Fragmente von prostatic acid phosphatase, PAP), welche in ihrer aktiven, fibrillären Form die HIV-Infektiosität um mehrere Zehnerpotenzen erhöhen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass SEVI eine Gruppe von Peptiden in humanem Seminalplasma umfasst, welche in der Lage sind, amyloidartige Fibrillen auszubilden. In seiner fibrillären Form erhöht SEVI die HIV-Infektiosität einer Vielzahl von HIV-Stämmen in unterschiedlichen Zell- und Gewebetypen um mehrere Zehnerpotenzen. SEVI wirkt wie ein Carrier, welcher für einen beschleunigten Eintritt der Viren in die Zielzellen sorgt (siehe Abb. 1). SEVI kommt in hohen Konzentrationen in humanem Sperma vor und bildet unter physiologischen Bedingungen aktive Fibrillen, welche mit spektroskopischen Methoden und mit Elektronenmikroskopie gut nachweisbar sind (siehe Abb. 2). SEVI könnte ein hochinteressantes Target für die HIV-Prävention darstellen, da es für den ohnehin wenig effizienten Infektionsprozess eine grosse Bedeutung zu haben scheint. Seine Bedeutung bei weiteren Infektionserkrankungen ist Gegenstand weitergehender Untersuchungen.

Perspektiven: Das von unserer Arbeitsgruppe entdeckte VIRIP, Peptid aus humanem Hämofiltrat, wurde für die Entwicklung eines anti-HIV-Medikaments an die Firma VIRO Pharmaceuticals verlizensiert. Die VIRO Pharmaceuticals GmbH & Co. KG beendete die experimentelle Präklinik und hat die Durchführung der ersten klinischen Studie mit der Arbeitsgruppe Prof. Reinhold Schmidt, Abteilung Klinische Immunologie der MHH, bei den zuständigen Behörden beantragt. Für einen ebenfalls aus Hämofiltrat isolierten, neuen HIV-Hemmstoff laufen derzeit eine Vielzahl von experimentellen Studien hinsichtlich seiner Struktur-Funktions-Analyse. Es zeichnet sich ab, dass es sich um einen Eintritts-

Hemmer handelt, der über einen Chemokin-Rezeptor als HIV-Co-Rezeptor wirkt. Die Arbeiten zu dem o.g. SEVI-Peptid aus humanem Seminalplasma wurden im Dezember 2007 in der Zeitschrift „Cell“ veröffentlicht. Weitere Arbeiten sollen zeigen, ob dieses Peptid ein geeignetes Target für die HIV-Prävention darstellt. Auf dem Gebiet der CMV-Infektion erwarten wir die Isolierung und Charakterisierung eines neuen Wirkstoffes, dessen Wirkmechanismus und potentielle pharmakologische Relevanz aufgeklärt werden soll. Neben der experimentellen und prä-klinischen Bearbeitung der bereits isolierten antiviralen Peptide wird das Screening nach neuen antiviralen Substanzen bzw. Targets auf den Gebieten CMV und HIV fortgesetzt. Ein weiterer Schwerpunkt soll in Zukunft die Bearbeitung von Wirkstoffen gegen die Hepatitis C-Virus Infektion werden.

■ Projektleiter: PD Dr. Ludger Ständker; Förderung: VW-Vorab; Mitarbeiter: Wolfgang Posselt

Weitere Forschungsprojekte

Inaktivierung von Chemokinrezeptoren inflammatorischer Zellen mittels molekularem Modelling von Chemokin-Peptiden als neue Strategie der Interaktion beim allergischen Asthma (DFG: FO 77/10-1)

■ Projektleiter: Prof.Dr.Dr. Wolf-Georg Forssmann; Förderung: DFG; Mitarbeiter: Dr. Sandra Schulz-Maronde, Dr. Shipra Gupta, Dr. Aleksandra Heitland

Originalpublikationen

(* gleichberechtigte Erstautoren; IPF Pharmaceuticals GmbH Hannover war An-Institut der MHH und die Arbeitsgruppe wurde ins Zentrum für Pharmakologie und Toxikologie der MHH eingegliedert)

Grigat J, Soruri A, **Forssmann U**, Riggert J, and Zwierner J. Chemoattraction of macrophages, T lymphocytes, and mast cells is evolutionarily conserved within the human alpha-defensin family. *J Immunol* 2007;179;3958-65.

Gupta S, Fuchs B, **Schulz-Maronde S**, **Heitland A**, **Escher SE**, Mack M, **Tillmann HC**, Braun A, **Forssmann WG**, Elsner J, **Forssmann U**. Intravascular inactivation of CCR5 by n-Nonanoyl-CC chemokine ligand 14 and inhibition of allergic airway inflammation. *J Leukoc Biol.* 2007; Dec 6.

John H, **Schulz S**, **Forssmann WG**. Comparative in vitro degradation of the human hemorphin LVV-H7 in mammalian plasma analysed by capillary zone electrophoresis and mass spectrometry. *Biopharm Drug Dispos* 2007;28;73-85.

John H, **Hierer J**, Haas O, **Forssmann WG**. Quantification of angiotensin-converting-enzyme-mediated degradation of human chemerin 145-154 in plasma by matrix-assisted laser desorption/ionization-time-of-flight mass spectrometry. *Anal Biochem* 2007;362;117-25.

Manns J, **Rieder S**, **Escher S**, **Eilers B**, **Forssmann WG**, **Elsner J**, **Forssmann U**. The allergy-associated chemokine receptors CCR3 and CCR5 can be inactivated by the modified chemokine NNY-CCL11. *Allergy* 2007;62;17-24.

Münch J, Rücker E, **Ständker L**, **Adermann K**, Goffinet C, Schindler M, Wildum S, Chinnadurai R, Rajan D, Giménez-Gallego G, Cuevas Sanchez P, Fowler DM, Kelly JW, Röcker CH, Mothes W, Grivel JC, Margolis L, Keppler OT, **Forssmann WG**, Kirchhoff F. Semen-derived Amyloid Fibrils Drastically Enhance HIV infection. *Cell* 2007;131;1059-71.

Münch J*, **Ständker L***, **Adermann K**, Schulz A, Schindler M, Chinnadurai R, Pöhlmann S, Chaipan C, Biet T, Peters T, Meyer B, Wilhelm D, Lu H, Jiang S, **Forssmann WG**, Kirchhoff F. Discovery and optimization of a natural HIV-1 entry inhibitor targeting the gp41 fusion peptide. *Cell* 2007;129;263-75.

Motzkus D, **Loumi S**, Cadenas C, Vinson C, **Forssmann WG**, Maronde E. Activation of human period-1 by PKA or CLOCK/BMAL1 is conferred by separate signal transduction pathways. *Chronobiol Int.* 2007;24;783-92.

Salceda-Ruanova JE, Pérez-Castells J, López-Méndez B, Garateix A, Salazar H, López O, Aneiros A, **Ständker L**, **Béress L**, **Forssmann WG**, Soto E, Jiménez-Barbero J, Giménez-Gallego G. CgNa, a type I toxin of Sea Anemone *Condylactis gigantea* shows structural similarities with type I and II toxins: distinctive structure-functional properties. *Biochem J* 2007;406;67-76.

Schmitt S, Linder M, **Ständker L**, Hammes HP, and Preissner KT. Identification of CML-modified Proteins in Hemofiltrate of Diabetic Patients by Proteome Analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; Oct 9.

S. Fernández I*, **Ständker L***, **Forssmann WG**, Giménez-Gallego, G, Romero A. Crystallization and preliminary crystallographic studies of human kallikrein seven (hK7), a serin protease

of the multigene kallikrein family. *Acta Crystallografica* 2007;63;669-72.

Soruri A, Grigat J, **Forssmann U**, Riggert J, Zwirner J. beta-Defensins chemoattract macrophages and mast cells but not lymphocytes and dendritic cells: CCR6 is not involved. *Eur J Immunol* 2007;37;2474-86.

Stephan S, van de Fliedt J, **Loumi S**, **Bonaterre G**, Kramer FJ, Fehr M, **Tillmann HC**, **Forssmann WG**, Maronde E. Intermittent administration of the circulating form of human parathyroid hormone (hPTH-1-37) prevents bone loss in ovariectomized rats. *Eur J Med Res* 2007;12;13-20.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 6 Abstracts publiziert.

Diplome etc.

Sabine Haubold (Dipl. Ing. Biotech.): "Synthese und biologische Charakterisierung des chimären Chemokins NNY-CCL11[2-8]/CCL14[16-74]".

Institut für Immunologie

■ Direktor: Prof. Dr. Reinhold Förster

Tel.: 0511/532-9721 • E-Mail: foerster.reinhold@mh-hannover.de • www: <http://www99.mh-hannover.de/institute/immunologie/>

Forschungsprofil

Das Immunsystem ist ein den gesamten Organismus durchziehendes Netzwerk, das Informationen über die momentane Präsenz eigener, harmloser und pathogener Bestandteile im Körper sammelt, bewertet und entsprechend darauf reagiert. In den allermeisten Fällen bedeutet dies Toleranzinduktion und nur im Falle pathogener Belastung wird eine angeborene oder 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. Dies sowie die Entstehung der lymphatischen Strukturen/Organe wird zu einem erheblichen Anteil durch das Chemokin/Rezeptor-system gesteuert. Das Institut für Immunologie, das 2002 seinen Betrieb aufgenommen hat, verfolgt mit seinen Projekten daher das Ziel, zu einem besseren Verständnis des Immunsystems vor dem Hintergrund dieser dynamischen, maßgeblich von den Chemokin/Rezeptorsystem gesteuerten Vorgänge zu gelangen. Dies umfasst Prozesse der zellulären Differenzierung, Aktivierung/Suppression, sowie Adhäsion/Kommunikation, welche in vitro, vor allem aber in vivo an Mausmodellen studiert werden. Die gewonnenen Erkenntnisse werden am Institut auch in ihrer praktischen Bedeutung verwertet, da sie Wege aufzeigen sollen, wie zum Beispiel Abstoßungsreaktionen transplantierten Gewebes gezielt vermieden werden könnten.

Zeitgleich zum Umzug des Institutes ins TPFZ sind zwei selbstständige Nachwuchsgruppen etabliert worden, die sich mit der Thematik der Funktion des Sphingosin-1-phosphats und seiner Rezeptoren (Dr. Markus Gräler) bzw. der mukosalen Immunität und Toleranz gegen Darmbakterien (Dr. Dirk Bumann) beschäftigen. Eine weitere Nachwuchsgruppe (Dr. A. Krüger) hat Mitte des Jahres 2007 ihre Arbeit aufgenommen und hat die Aufklärung der Wege zum Ziel, die T-Zellentwicklung aus Stammzellen determinieren.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Regulatorische T-Zellen interagieren mit der Entwicklung von Bronchus-assoziiertem lymphatischem Gewebe

Die Schleimhautoberflächen des Körpers bilden die Nahtstellen des Organismus zur Außenwelt, über die dieser Stoffe - feste und flüssige ebenso wie Gase - mit der Umwelt austauscht. Aufgrund dieser physiologischen Funktionen stellen sie dünne und durchlässige Barrieren auf dem Weg ins Körperinnere

dar, über die auch die überwiegende Mehrheit der pathogenen wie nicht pathogenen Erreger in den Körper gelangt. Deswegen kommt dem mucosa-assoziiertem lymphatischem Gewebe (engl.: mucosa associated lymphoid tissue, MALT) eine besonders tragende Rolle bei der Immunreaktivität des Organismus zu. Das MALT besteht aus einem Netzwerk lymphoider Gewebe, die sehr heterogen im Aufbau sein können, jedoch die klassischen Bestandteile wie retikuläres Gewebe, DC, T- und B- Zellbereiche zeigen. Man schätzt, dass das gesamte MALT ebenso viele Lymphozyten enthält wie der übrige Körper. MALT lässt sich in vier größere Kompartimente einteilen: das Darm-assoziierte lymphatische Gewebe (engl.: gut associated lymphoid tissue, GALT), das Bronchien-assoziierte lymphatische Gewebe (engl.: bronchus associated lymphoid tissue, BAL), das nasal-assoziierte lymphatische Gewebe (engl.: nasal associated lymphoid tissue, NALT) und das vaginal-assoziiertes lymphatische Gewebe (engl.: vulvo-vaginal associated lymphoid tissue, VALT). Während das GALT relativ gut untersucht ist, gibt es nur wenige Publikationen zu Aufbau und Entwicklung des BAL und NALT.

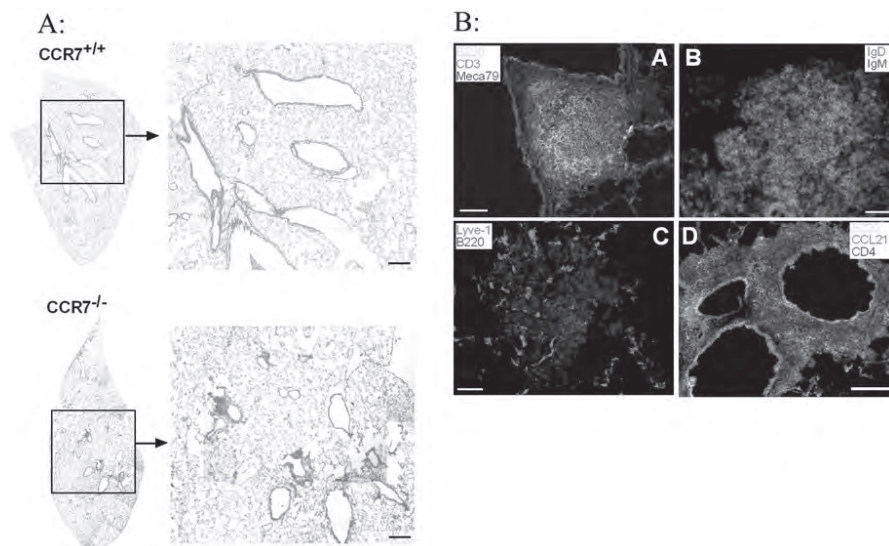


Abb. 1: Histologische Übersicht von Lungen aus wildtyp oder CCR7- defizienten Mäusen.

(A): Cryoschnitte erwachsener Lungen von 6-8 Wochen alten wildtyp oder CCR7- defizienten Tieren wurden mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt. BALT in CCR7- defizienten Mäusen ist durch die Ansammlung lymphoider Zellaggregate charakterisiert, die sich in Follikel-artigen Strukturen darstellen. Der Maßstabsbalken entspricht einer Größe von 300 μ m.

(B): Cryoschnitte von Lungen aus 6-8 Wochen alten CCR7- defizienten Tieren wurden immunhistologisch mit Antikörpern angefärbt. BALT in CCR7- defizienten Mäusen zeigt sich als organisierte Struktur mit einem B- Zellfollikel (B220+) und umschließender T- Zellzone (CD3+) einschließlich HEV (Meca 79+). Es ist von lymphatischem Endothel durchzogen (Lyve-1+) und exprimiert den CCR7- Liganden CCL21.

In diesem Forschungsprojekt konnten wir zeigen, dass Mäuse, denen der Chemokinrezeptor CCR7 fehlt, spontan organisiertes BALT entwickeln, welches bei Wildtyp-Tieren nicht zu finden ist (Abb. 1). Da BALT auch bei keimfreien CCR7-Mutanten auftritt, lässt sich ausschließen, dass die Strukturen durch pathogene Keime aus der Umgebung induziert werden. Histologische Untersuchungen an neugeborenen Tieren zeigen, dass BALT sich erst postnatal entwickelt. An Tag 4 sind in CCR7-defizienten, jedoch

nicht in Wildtyp-Tieren, Cluster von VCAM⁺- und ICAM⁺- Zellen zu finden, gefolgt von BALT an Tag 5. Aus Versuchen mit Knochenmarkchimären konnten wir Rückschlüsse über die Art der beteiligten Zellpopulation ziehen: BALT ließ sich immer in 100% Chimären induzieren (100% CCR7-defizientes Knochenmark transferiert in Wildtyp-Tiere), nicht jedoch in 50% Chimären (50% wildtyp und 50% CCR7-defizientes Knochenmark transferiert in Wildtyp-Tiere). Daraus kann man folgern, dass es sich zum einen um Zellen hämatopoetischen Ursprungs handelt, welche das BALT konstituieren, zum anderen, dass in CCR7-defizienten Tieren eine BALT suppressierende /regulatorische Zellpopulation hämatopoetischen Ursprungs fehlt.

Eine weitergehende Analyse verschiedener Organe zeigte, dass in CCR7-defizienten Tieren die Zahl an regulatorischen T-Zellen in allen Haut-drainierenden Lymphknoten um über 90% reduziert sind. Diese drastische Verminderung war auch im Lungen-drainierenden bronchialen Lymphknoten zu beobachten, nicht jedoch in der Lunge selbst (Abb. 2A). CCR7 spielt also eine entscheidende Rolle

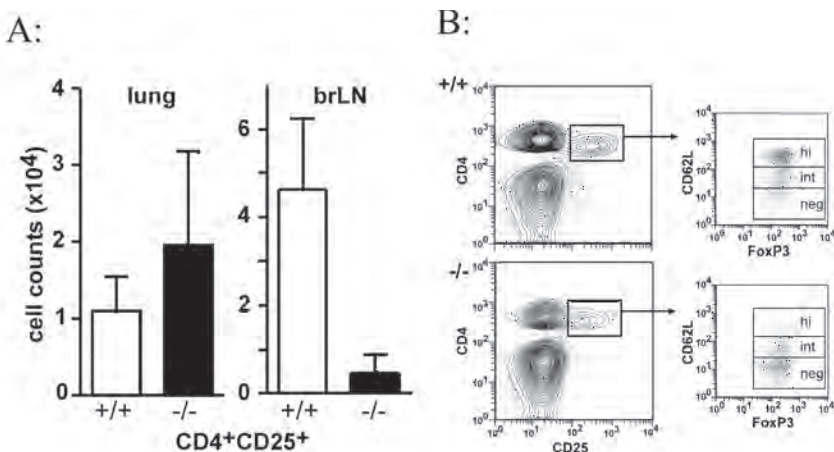


Abb. 2: Verteilung von regulatorischen T-Zellen in Lungen und bronchialen Lymphknoten von wildtyp und CCR7-defizienten Mäusen.

(A): Leukozyten wurden aus Lungen und bronchialen Lymphknoten von 6-8 Wochen alten wildtyp und CCR7-defizienten Mäusen isoliert und mit Antikörpern gegen CD4 und CD25 gefärbt. Weiße Säulen zeigen Zellzahlen in wildtyp Mäusen, schwarze in CCR7-defizienten Mäusen.

(B): CD4⁺CD25⁺ Zellen des bronchialen Lymphknotens von wildtyp und CCR7-defizienten Mäusen wurden weiter auf ihre Expression von CD62L (L-Selektin) und FoxP3 charakterisiert.

bei der Einwanderung von regulatorischen T-Zellen in den Lymphknoten. Die weitere Untersuchung dieser Zellen zeigte, dass im wildtyp-bronchialen Lymphknoten mehr als 50% der regulatorischen T-Zellen L-Selectin⁺ sind. Diese Population fehlte jedoch in den Lymphknoten der CCR7-defizienten Tiere praktisch ganz (Abb. 2B).

Ein Zusammenhang zwischen regulatorischen T-Zellen und BALT An-/Abwesenheit konnte durch adoptive Transfers demonstriert werden: Werden Wildtyp-Regulatoren in CCR7-defiziente Tiere injiziert, lässt sich die Anzahl der BALT-Strukturen signifikant reduzieren. Dies ist jedoch nicht der Fall, wenn die Zellen aus CCR7-Mutanten stammen. Durch weitere adoptive Transfers konnte die Annahme be-

stätigt werden, dass CCR7-defiziente regulatorische T-Zellen nur sehr eingeschränkt in Lymphknoten einwandern können. Daraus ergibt sich die Konsequenz, dass CCR7-defiziente Regulatoren in vivo nicht in der Lage sind, die ihnen zugeordnete Rolle zu erfüllen, obwohl in vitro-Daten belegen, dass sie funktionell intakt sind und keinen intrinsischen Defekt aufweisen.

Zusammenfassend lässt sich dies dahingehend interpretieren, dass regulatorische T-Zellen bei der Entwicklung von BALB eine wichtige Rolle spielen und dass im Falle von CCR7-Defizienz regulatorische T-Zellen diese Rolle aufgrund regulatorischer Defekte nicht ausüben können.

■ Projektleiter: Prof. R. Förster; Förderung: SFB 587; Weitere Informationen in: Kocks et al., Journal of Experimental Medicine.

Weitere Forschungsprojekte

Die Rolle von homeostatischen Chemokinrezeptoren für die mukosale Immunität der Lunge

■ Projektleiter: R. Förster; Förderung: SFB587-B3

Die Raum-Zeit-Verteilung regulatorischer T-Zellen bei der chronischen Organabstoßungsreaktion

■ Projektleiter: R. Förster; Förderung: SFB738-B5

Migrations- und Interaktionsverhalten plasmazytoider dendritischer Zellen

■ Projektleiter: T. Worbs/R. Förster; Förderung: HiLF-Programm der MHH

Der Einfluss von Sphingosin-1-phosphat und seines Analogens FTY720 auf die Reifung und Migration von dendritischen Zellen

■ Projektleiter: R.Förster/G. Bernhardt; Förderung: SFB566-A14

Funktionelle Bedeutung von CD155 und ihm verwandter Rezeptoren in immunologischen und entwicklungsbiologischen Prozessen

■ Projektleiter: G. Bernhardt; Förderung: DFG-Einzelfverfahren, Georg Christoph Lichtenberg-Stipendium des MWK Niedersachsen

Der Einfluss von Sphingosin-1-Phosphat auf die Steuerung von Komponenten der Lymphozytenmigration bei physiologischer und autoreaktiver Immunantwort

■ Projektleiter: O. Pabst/R. Förster; Förderung: SFB 566-A14

Die Entstehung oraler Toleranz

■ Projektleiter: R. Förster/O. Pabst; Förderung: SFB 621-A1, Georg Christoph Lichtenberg-Stipendium des MWK Niedersachsen

Struktur, Organogenese und Funktion von „solitary intestinal lymphoid tissue“

■ Projektleiter: Oliver Pabst; Förderung: SFB621-A11

Mechanismen der Dissemination von Salmonellen

■ Projektleiter: Pabst/Förster; Förderung: IRTG 1273

Aufklärung der Funktion von CXCR5 positiven TFH-Zellen in den Peyer'schen Platten der Maus bei physiologischen Immunreaktionen und Toleranz

■ Projektleiter: Hardtke; Förderung: DFG-Einzelverfahren

Rolle des Chemokinrezeptors CCR7 in der intrathymischen T-Zell-Entwicklung

■ Projektleiter: A. Misslitz/R. Förster

Die Bedeutung von CCR7 für die Etablierung zentraler Toleranz im Thymus und ihr Zusammenhang mit der Prädisposition für Autoimmunerkrankungen

■ Projektleiter: A. Misslitz/R. Förster

Untersuchungen zur Tauglichkeit modifizierter Vakziniavirus-Vektoren in der Induktion einer zytotoxischen T-Zellantwort in den Atemswegen

■ Projektleiter: H. Dujardin/R. Förster

Migration und Funktion von intraepithelialen T-Zellen

■ Projektleiter: Immo Prinz; Förderung: European Reintegration Grant

Analyse der Motilität von T-Zellen in Epithelien und lymphatischen Organen

■ Projektleiter: Immo Prinz

Untersuchungen zum Beitrag der T-Zellen zu Th17 Immunreaktion

■ Projektleiter: Immo Prinz; Förderung: Georg Christoph Lichtenberg-Stipendium des MWK Niedersachsen

Untersuchungen zur Effizienz früher T-Zellvorläufer

■ Projektleiter: A. Krüger; Förderung: Emmy Noether-Programm der DFG

Determinanten der T-Zell-Spezifikation von hematopoietischen Vorläuferzellen

■ Projektleiter: A. Krüger/R. Förster; Förderung im Rahmen des DFG-Exzellenzclusters „Rebirth“

Die Rolle von Adaptorproteinen in der Signaltransduktion des prä-T-Zellrezeptors und der beta-Selektion im Thymus

■ Projektleiter: A. Krüger

Untersuchungen zur T-Zell-Wanderung in der intestinalen Graft-versus-Host Erkrankung nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation im Mausmodell

■ Projektleiter: Ch. Könecke; Förderung: DFG-Einzelstipendium

Immunität gegen kommensale und pathogene Darmbakterien

■ Projektleiter: D. Bumann; Förderung: SFB621-A9; Nachwuchsgruppe im SFB

Molekulare Mechanismen der Salmonellen-Persistenz

■ Projektleiter: D. Bumann; Förderung: DFG

In vivo Persistenzmechanismen von Pseudomonaden

■ Projektleiter: D. Bumann; Förderung: DFG

Bacillus-Biosensoren zur antimikrobiellen Wirkstoffsuche

■ Projektleiter: D. Bumann; Förderung: Georg Christoph Lichtenberg-Stipendium des MWK Niedersachsen

Untersuchung der funktionellen Bedeutung von Sphingosin 1-Phosphat und dessen Rezeptor S1P1 für die Aktivierung und Wanderung von Lymphozyten.

■ Projektleiter: M. H. Gräler; Förderung: Emmy Noether-Programm der DFG

Identifizierung neuer Zielmoleküle für die immuntherapeutische Manipulation von Sphingosin-1-phosphat in Blut und lymphatischen Geweben.

■ Projektleiter: M. H. Gräler; Förderung: DFG-Schwerpunktprogramm 1267 „Sphingolipide - Signale und Krankheit“

Originalpublikationen

Berberich S, Forster R, Pabst O. The peritoneal micromilieu commits B cells to home to body cavities and the small intestine. *Blood* 2007;109(11):4627-34.

Bumann D, Valdivia RH. Identification of host-induced pathogen genes by differential fluorescence induction reporter systems. *Nat Protoc* 2007;2(4):770-7.

Czeloth N, Schippers A, Wagner N, Muller W, Kuster B, Bernhardt G, Forster R. Sphingosine-1 phosphate signaling regulates

positioning of dendritic cells within the spleen. *J Immunol* 2007;179(9):5855-63.

Davalos-Misslitz AC, Worbs T, Willenzon S, Bernhardt G, Forster R. Impaired responsiveness to T-cell receptor stimulation and defective negative selection of thymocytes in CCR7-deficient mice. *Blood* 2007;110(13):4351-9.

Davalos-Misslitz AC, Rieckenberg J, Willenzon S, Worbs T, Kremmer E, Bernhardt G, Forster R. Generalized multi-organ autoim-

munity in CCR7-deficient mice. *Eur J Immunol* 2007;37(3):613-22.

del Rio ML, Pabst O, Ramirez P, Penuelas-Rivas G, Forster R, Rodriguez-Barbosa JI. The thymus is required for the ability of FTY720 to prolong skin allograft survival across different histocompatibility MHC barriers. *Transpl Int* 2007;20(10):895-903.

del Rio ML, Rodriguez-Barbosa JI, Kremmer E, Forster R. CD103⁻ and CD103⁺ bronchial lymph node dendritic cells are specialized in presenting and cross-presenting innocuous antigen to CD4⁺ and CD8⁺ T cells. *J Immunol* 2007;178(11):6861-6.

Halle S, Bumann D, Herbrand H, Willer Y, Dahne S, Forster R, Pabst O. Solitary intestinal lymphoid tissue provides a productive port of entry for *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Infect Immun* 2007;75(4):1577-85.

Hanel P, Andreani P, Graler MH. Erythrocytes store and release sphingosine 1-phosphate in blood. *Faseb J* 2007;21(4):1202-9.

Kahlmann D, Davalos-Misslitz AC, Ohl L, Stanke F, Witte T, Forster R. Genetic variants of chemokine receptor CCR7 in patients with systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome and systemic sclerosis. *BMC Genet* 2007;8:33.

Kirchhoff D, Frentsch M, Leclerk P, **Bumann D, Rausch S, Hartmann S, Thiel A, Scheffold A.** Identification and isolation of murine antigen-reactive T cells according to CD154 expression. *Eur J Immunol* 2007;37(9):2370-7.

Kocks JR, Davalos-Misslitz AC, Hintzen G, Ohl L, Forster R. Regulatory T cells interfere with the development of bronchus-associated lymphoid tissue. *J Exp Med* 2007;204(4):723-34.

Lahmann I, Fabienke M, Henneberg B, **Pabst O, Vauti F, Minge D, Illenberger S, Jockusch BM, Korte M, Arnold HH.** The hnRNP and cytoskeletal protein raver1 contributes to synaptic plasticity. *Exp Cell Res* 2007.

Liao JJ, Huang MC, **Graler M, Huang Y, Qiu H, Goetzl EJ.** Distinctive T cell-suppressive signals from nuclearized type 1 sphingosine 1-phosphate G protein-coupled receptors. *J Biol Chem* 2007;282(3):1964-72.

Maier MK, Seth S, Czeloth N, Qiu Q, Ravens I, Kremmer E, Ebel M, Muller W, Pabst O, Forster R, Bernhardt G. The adhesion receptor CD155 determines the magnitude of humoral immune responses against orally ingested antigens. *Eur J Immunol* 2007;37(8):2214-25.

Scandella E, Fink K, Junt T, Senn BM, Lattmann E, **Forster R, Hengartner H, Ludewig B.** Dendritic cell-independent B cell activation during acute virus infection: a role for early CCR7-driven B-T helper cell collaboration. *J Immunol* 2007;178(3):1468-76.

Seth S, Maier MK, Qiu Q, Ravens I, Kremmer E, Forster R, Bernhardt G. The murine pan T cell marker CD96 is an adhesion receptor for CD155 and nectin-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;364(4):959-65.

Stewart CA, Walzer T, Robbins SH, Malissen B, Vivier E, **Prinz I.** Germ-line and rearranged Tcrd transcription distinguish bona fide NK cells and NK-like gammadelta T cells. *Eur J Immunol* 2007;37(6):1442-52.

Thone F, Schwanhauser B, Becker D, Ballmaier M, Bumann D. FACS-isolation of *Salmonella*-infected cells with defined bacterial load from mouse spleen. *J Microbiol Methods* 2007;71(3):220-4.

Tian J, **Pabst O**, Romermann D, Skubich S, **Forster R**, Beckmann J, Chen JH, Hoffmann MW. Inactivation of T-cell receptor-mediated integrin activation prolongs allograft survival in ADAP-deficient mice. *Transplantation* 2007;84(3):400-6.

Wendland M, **Czeloth N**, Mach N, Malissen B, Kremmer E, **Pabst O**, **Forster R**. CCR9 is a homing receptor for plasmacytoid dendritic cells to the small intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(15):6347-52.

Worbs T, Mempel TR, **Bolter J**, von Andrian UH, **Forster R**. CCR7 ligands stimulate the intranodal motility of T lymphocytes in vivo. *J Exp Med* 2007;204(3):489-95.

Ziegler E, Oberbarnscheidt M, Bulfone-Paus S, **Forster R**, Kunzendorf U, Krautwald S. CCR7 signaling inhibits T cell proliferation. *J Immunol* 2007;179(10):6485-93.

Übersichtsarbeiten

Pabst O, **Bernhardt G**, **Forster R**. The impact of cell-bound antigen transport on mucosal tolerance induction. *J Leukoc Biol* 2007;82(4):795-800.

Worbs T, **Forster R**. A key role for CCR7 in establishing central and peripheral tolerance. *Trends Immunol* 2007;28(6):274-80.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 35 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Oliver Pabst (PD Dr.): Funktionelle Organisation des intestinalen Immunsystems.

Promotionen

Tim Worbs (Dr. rer. nat.): Chemokine receptor CCR7 contributes to intranodal T cell motility and functional organization of the intestinal immune system.

Simon Berberich (Dr. rer. nat.): Dynamic expression of chemokine receptors and integrins regulate B cell migration between the peritoneal cavity and the periphery.

Michael Klaus Maier (Dr. rer. nat.): Studien zur Funktion von murinem CD155 bei der Migration von Leukozyten und der Entstehung einer humoralen Immunantwort.

Diplome

Benjamin Wahl (Dipl. Biochem.): Charakterisierung eosinophiler Granulozyten aus Dünndarm und Lunge der Maus: Bestimmung der Expression von Rezeptorketten, die mit der gemeinsamen g-Kette assoziieren, mittels Real-time-PCR.

Wissenschaftspreise

Tim Worbs (Dr. rer. nat.): Otto-Westphal Ph.D. Preis 2007, vergeben von der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (Dgfi) für seine Promotionsarbeit: Chemokine receptor CCR7 contributes to intranodal T cell motility and functional organization of the intestinal immune system.

Tim Worbs (Dr. rer. nat.): Wilhelm-Hirte-Promotionspreis des Zentrums für Infektionsbiologie (ZIB) für seine Promotionsarbeit: Chemokine receptor CCR7 contributes to intranodal T cell motility and functional organization of the intestinal immune system.

Stipendiaten

Nadja Bakocevic: Wilhelm Hirte Stipendium

Sabrina Dähne: Stipendium im Rahmen des IRTG 1273.

Swantje Hammerschmidt: Georg Christoph Lichtenberg Stipendium.

Christian Könecke: Forschungsstipendium der DFG.

Georgios-Leandros Moschovakis: Stipendium im Rahmen der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder, HBRS.

Quan Qiu: Wilhelm Hirte Stipendium.

Anchana Rathinasamy: Georg Christoph Lichtenberg Stipendium.

Usriansyah: Stipendium im Rahmen des MD/PhD-Programmes Molecular Medicine/HBRS.

Benjamin Wahl: Georg Christoph Lichtenberg Stipendium.

Xiang Yue Zhang: Stipendium im Rahmen des MD/PhD-Programmes Molecular Medicine/HBRS.

Oliver Pabst (PD Dr. rer. nat.): Gutachter für DFG-Einzelfverfahren; Gutachtertätigkeit für die Zeitschriften *Journal of Immunology*, *FEBS letters*, *European Journal of Immunology*.

Markus Graeler (Dr. rer. nat.): Gutachter für DFG und das Irish Health Research Board; Gutachtertätigkeit für die Zeitschriften: *Carcinogenesis*, *European Journal of Immunology*, *Genomics*, *International Immunology*, *Trends in Molecular Medicine*, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

R. Förster (Prof. Dr. med. vet.): Mitglied im Beirat der Deutschen Gesellschaft für Immunologie; Sprecher des Sonderforschungsbereiches 621; Programmbeauftragter des internationalen PhD-Studienganges „Infection biology“; Gutachter der DFG, des BMBF, der Leibnizgesellschaft, des Austrian Science Funds und der German-Israeli-Foundation. Gutachtertätigkeit für die Zeitschriften der Nature-Gruppe, *Immunity*, *Journal of Experimental Medicine*, *Journal of Immunology*, *European Journal of Immunology*, *International Journal of Cancer*, *Journal of Clinical Investigation*, *Blood* u.a.

Dirk Bumann (Dr. rer. nat.): Gutachter für DFG und Welcome Trust.

Institut für Klinische Chemie

■ Direktor: Prof. Dr. Korbinian Brand

Tel.: 0511 / 532-6613 • E-Mail: brand.korbinian@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zentrallabor.html

Forschungsprofil

In unserem Institut werden folgende Forschungsschwerpunkte bearbeitet:

Signalübertragung und Genregulation

Übergeordnetes Ziel unserer Forschungstätigkeit ist ein besseres Verständnis von Mechanismen der Signalübertragung an der Schnittstelle zur Genregulation. Von besonderem Interesse ist dabei die Funktion des monozytären Zelltyps bei entzündlich-immunologischen und malignen Prozessen.

Folgende Fragestellungen werden derzeit untersucht:

- TNF-Toleranz: Die Charakterisierung molekularer Mechanismen der TNF-Toleranz soll zu einem besseren Verständnis der Phänomene der Immunparalyse (z.B. bei Sepsis) bzw. der Immuntoleranz führen.
- Vernetzung von NF- κ B und C/EBP β in nukleären und zytosolischen Kompartimenten: Diese Interaktion spielt sowohl bei Differenzierung als auch malignen Prozessen eine wichtige Rolle.
- Bedeutung von Secosterolen in der Gefäßbiologie und bei Arteriosklerose: In diesen Experimenten wird die Secosterol-abhängige Regulation von Signalwegen, die mit angeborener Immunität assoziiert sind, näher untersucht.

In den genannten Projekten soll ein „Brückenschlag“ von molekularer Grundlagenforschung zur Pathophysiologie bzw. zur realen Krankheitssituation erreicht werden, mit dem Bestreben, diagnostische und therapeutische Ansatzpunkte zu erarbeiten.

Molekulare Diagnostik

In diesen Projekten sollen molekulare Ansätze für verschiedene diagnostische Verfahren erarbeitet werden. An folgenden Zielsetzungen wird derzeit gearbeitet:

- Pharmakogenetische Untersuchungen für eine individualisierte Arzneimitteltherapie: Eine multizentrische Studie soll bei psychiatrischen Patienten den klinischen Wert von Untersuchungen der relevanten Polymorphismen in den Cytochrom P450-Genen CYP2D6, CYP2C9 und CYP2C19 darlegen.
- Einsatz von Array-Technologie: In diesem Projekt wird mittels Genexpressionsanalyse nach Markern zur Erfassung der Immunparalyse gesucht.
- Genpolymorphismen im Zusammenhang mit einer Prädisposition für akute bzw. chronische entzündliche Ereignisse: Derzeit laufen Untersuchungen zur Bedeutung einer genetischen Prädisposition für die Entwicklung der Zirrhose bei chronischer Hepatitis (Zielgene: IL-1, -4 und -10, IL-1RA, TNF, TGF- β).
- Untersuchungen zur Regulation von Matrixmetalloproteinasen (MMPs) und deren Inhibitoren

(TIMPs): Im vorliegenden Projekt wird die funktionelle Bedeutung einer MMP-Dysregulation bei fibrotischen Erkrankungen untersucht, mit dem Ziel prognostische Ansatzpunkte zu gewinnen.

Referenzsysteme und Drugmonitoring

Referenzsysteme bestehend aus Referenzmethoden und Referenzmaterialien werden zur Prüfung der analytischen Qualität von Routineverfahren für klinisch-chemische Laboruntersuchungen herangezogen. Die Referenzlaboratorien unseres Instituts sind für einzelne Messgrößen als Kalibrierlaboratorien nach ISO 17025 und 15195 akkreditiert. Zusammen mit der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB) werden derzeit verschiedene Referenzsysteme untersucht und entwickelt:

- Referenzsysteme für international standardisierte Messverfahren zur Bestimmung katalytischer Enzymkonzentrationen im Serum.
- Referenzsysteme für die pH-Messung in Plasma und Blut.
- Referenzsysteme für die Bestimmung von Elektrolyt- und Substratkonzentrationen im Plasma oder Blut mittels spektroskopischer und chromatografischer Verfahren.
- Referenzsysteme für die Bestimmung von Pharmaka, z.B. Immunsuppressiva und Antiepileptika.

Toxikologische Analytik

Im toxikologischen Notfall-Labor entwickeln und evaluieren wir auf der Grundlage chromatographischer Techniken (GC/MS, LC/MS) verschiedene Methoden für den Nachweis und die Bestimmung von Pharmaka, Drogen und Fremdstoffen. Außerdem arbeiten wir an Wissensmanagement-Systemen für die toxikologische Notfall-Analytik.

Forschungsprojekte

TNF-Toleranz

Von der Arbeitsgruppe wurden mehrere Vorarbeiten zur Untersuchung der TNF-Toleranz geleistet (1,2). So konnte in monozytären THP 1-Zellen demonstriert werden, dass TNF durch Vorstimulation (72 h, 1 ng/ml) in der Lage ist, einen Zustand der Toleranz zu induzieren. Unter diesen Bedingungen wurde bei Restimulation mit hohen TNF-Dosen (20 ng/ml) die TNF-induzierte IL 8-Promotor-abhängige Transkription sowie -Produktion inhibiert. Die Expression dieses Chemokins wird u.a. von den Transkriptionsfaktoren NF κ B und C/EBP β reguliert. Im Zustand der Toleranz waren weder die Aktivierung von NF κ B, gemessen mit Gelretardierungsassays, noch die Proteolyse von I κ B beeinträchtigt. Bemerkenswerterweise wurde beobachtet, dass C/EBP β in toleranten Zellen verstärkt mit NF κ B-Komplexen, die p65 enthalten, assoziiert ist. In weiteren Experimenten konnte gezeigt werden, dass in toleranten Zellen die TNF-induzierte NF κ B-p65-Phosphorylierung deutlich abgeschwächt ist. Interessanterweise war in C/EBP β -Zellen, die unter TNF-Toleranzbedingungen inkubiert wurden, weder die Transkription beeinträchtigt noch die Phosphorylierung von p65 inhibiert. Es konnte hingegen demonstriert werden, dass die Überexpression von C/EBP β die von p65 vermittelte Transaktivierung reduziert und die Assoziation von C/EBP β mit p65 spezifisch die p65-Phosphorylierung verhindert.

Die Daten zeigen, dass C/EBP β eine essentielle Komponente der Signaltransduktion bei der Inhibition der NF κ B-vermittelten Transkription in TNF-toleranten Zellen ist, und legen nahe, dass dies durch eine Hemmung der p65-Phosphorylierung vermittelt wird.

Mittlerweile wurden mit humanen Monozyten unter Erstellung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen und Zeitverläufen geeignete Bedingungen für die Ausprägung der TNF-Toleranz ermittelt. Wie mit THP-1-Zellen werden die Monozyten entsprechend der erfolgten Pilotexperimente für 72 h mit 1 ng/ml TNF präinkubiert, um den Zustand der Toleranz zu erzeugen, und anschließend mit 20 ng/ml restimuliert. Um die TNF-Toleranz systematisch darzustellen wurde bereits eine Genexpressionsanalyse im Sinne einer Pilotstudie (n=3) mit Monozyten durchgeführt. Dieses Experiment gibt Hinweise auf weitere molekulare Mechanismen, die für die Entwicklung der Toleranz ursächlich sein könnten, und liefert Anhaltspunkte, dass diverse zelluläre Funktionen unter diesem zellulären Zustand dramatisch verändert sein können. Im Folgenden wird vor allem auf besonders interessant erscheinende Gene Bezug genommen, die in diesen Pilotstudien erfasst wurden.

So wurde unter TNF-Toleranz eine Inhibition der basalen und/oder durch Restimulation induzierbaren Expression von mehreren Genen beobachtet, die an Signalübertragung bzw. Genregulation beteiligt sind. Dazu zählen beispielsweise die Gene für Phospholipase D1, TRAF3IP2 (CIKS) sowie die kleine Rho-GTPase RHOBTB3. Weitere Beispiele für Proteine, deren Expression den Pilotexperimenten nach betroffen sein könnte, sind die Transkriptionsfaktoren STAT4 und HES 1. Interessanterweise wurde auch das RARRES1-Gen unter TNF-Toleranzbedingungen deutlich vermindert exprimiert, dessen Transkription durch Hypermethylierung seines Promotors inhibiert werden kann. Ein ebensolcher Mechanismus könnte auch unter TNF-Toleranz, nicht nur bei diesem Gen, eine wichtige Rolle spielen.

Daneben scheint dieses Toleranzphänomen immunologisch relevante, funktionelle Auswirkungen auf die untersuchten Monozyten zu haben. So zeigte sich in den Pilotexperimenten, dass neben IL 8 (siehe oben) die Genexpression von weiteren Chemokinen wie CCL18 oder CXCL6 sowie Zytokinen wie IL-1 α oder IL-6 in toleranten Monozyten stark inhibiert ist. Auch scheint unter dieser Bedingung die Expression mehrerer Proteine reduziert zu sein, die mit Chemotaxis und/oder Adhäsionsvorgängen in Verbindung gebracht werden, z.B. uPAR (CD87), Mig 2 oder Integrin β -8. Weiterhin deutet einiges auf eine grundlegende Veränderung immunologischer Mechanismen wie der frühen Immunantwort und der Erkennung von Pathogenen, z.B. die TNF-Toleranz-bedingte Inhibition der Expression des Pentraxin-ähnlichen Proteins PTX3 und von C1s als Bestandteil des C1-Komplexes. Daneben sind durch die TNF-Toleranz Gene betroffen, deren Produkte mit Phagozytose oder Endo- bzw. Exozytosevorgängen in Verbindung gebracht werden, beispielsweise der Scavenger-Rezeptor MARCO, die Carboxypeptidase D oder γ Adaptin. Mit der β 1-Kette von HLA DR1, einem Bestandteil des Klasse II-MHC-Moleküls, könnte zudem ein Protein, das direkt an der Antigenpräsentation für T-Helferzellen beteiligt ist, vom Toleranzphänomen betroffen sein. Ferner scheinen mit der Cyclooxygenase 2, der Matrix Metalloproteinase 3, dem Lipoxin A4-Rezeptor sowie der Hyaluronan-Synthase wichtige, bei der Immunmodulation beteiligte Proteine von der TNF-Toleranz beeinflusst zu sein.

Weitere zelluläre Funktionen scheinen in TNF-toleranten Zellen dysreguliert zu sein. Beispielsweise ist unter diesen Bedingungen eine veränderte Sensitivität für apoptotische Stimuli denkbar, da die RNA für c FLIP, einen Inhibitor Rezeptor-vermittelter Apoptose, unter den Testbedingungen nicht

mehr induziert werden konnte. Auch mehrere Metallothioneine, die neben der Bereitstellung von Metallionen einen Schutz vor metallischer Toxizität bieten können, sind betroffen. Zudem könnte der Lipidmetabolismus der Zellen unter Toleranzbedingungen dysreguliert sein, wie sich an veränderten Expressionsmustern von u.a. dem Fettsäure-bindenden Protein 4 sowie der Cholesterin 25 Hydroxylase zeigte.

Dieses Projekt wird derzeit weitergeführt, um die mit der Genexpressionsanalyse erhaltenen Ergebnisse funktionell in Zellkultursystemen zu reproduzieren.

■ Projektleiter: Brand; Förderung: DGKL

Eigene Literatur zu diesem Projekt: 1 Weber M, Sydlik C, Quirling M, Nothdurfter C, Zwergal A, Heiss P, Bell S, Neumeier D, Ziegler-Heitbrock HW, Brand K (2003). Transcriptional inhibition of interleukin-8 expression in tumor necrosis factor-tolerant cells: evidence for involvement of C/EBP beta. *J Biol Chem* 278:23586-93.

2 Zwergal A, Quirling M, Saugel B, Huth KC, Sydlik C, Poli V, Neumeier D, Ziegler-Heitbrock HW, Brand K (2006). C/EBP beta blocks p65 phosphorylation and thereby NF-kappa B-mediated transcription in TNF-tolerant cells. *J Immunol* 177:665-72.

Weitere Forschungsprojekte

Regulation NF KB-assoziierter Signalübertragung durch C/EBPβ

■ Projektleiter: Brand; Förderung: DGKL

Rolle von C/EBPβ bei akuter Leukämie

■ Projektleiter: Brand; Förderung: DGKL, Wilhelm Sander-Stiftung

Matrix-degradierende Proteasen (MMPs, ADAMs) und ihre spezifischen Inhibitoren und ihre Bedeutung für die Pathophysiologie der Leberfibrose.

■ Projektleiter: Lichtinghagen, Schwettmann und Wehmeier mit Bahr (Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie)

Nachweis disseminierter Tumorzellen bei Patienten mit rezidivierenden Schilddrüsenkarzinomen

■ Projektleiter: Lichtinghagen, Wehmeier mit Petrich (Abteilung Nuklearmedizin)

Epigenetisches Monitoring von Prostata- und Nierenkarzinomen

■ Projektleiter: Lichtinghagen mit Serth (Abteilung Urologie)

Die klinische Bedeutung genetischer Polymorphismen

1. Familie inflammatorischer Zytokine und MMPs bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen

2. genetische Untersuchungen (Cytochrom P-450) bei Patienten in der psychiatrischen Klinik.

■ Projektleiter: Lichtinghagen mit Bahr1 (Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie) sowie te Wildt2 (Abteilung Klinische Psychiatrie und Psychotherapie), Stichtenoth (Abteilung Klinische Pharmakologie), Kropp 2 (Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Asklepios Fachklinikum Teupitz) und Schneider2 (Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie, Krankenhaus Lübbecke); Förderung: KKH

Untersuchungen zur klinischen Bedeutung der neuen klinisch-chemischen Messgröße NT-proBNP (brain natriuretic peptide)

NT-proBNP bei Herceptintherapie als Marker der Kardiotoxizität

■ Projektleiter: Lichtinghagen mit Knobloch (Abteilung THG-Chirurgie); Förderung: Roche Diagnostics

Originalpublikationen

Cappello C, Saugel B, Huth KC, Zwergal A, *Krautkrämer M*, Furman C, Rouis M, Wieser B, Schneider HW, Neumeier D und **Brand K** (2007). Ozonized low density lipoprotein (ozLDL) inhibits NF- κ B and IRAK-1-associated signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:226-32.

Huth KC, Saugel B, Jakob FM, **Cappello C**, Quirling M, Paschos E, Ern K, Hickel R und **Brand K** (2007). Effect of aqueous ozone on the NF- κ B system. *J Dent Res* 86:451-6.

Schmitt B, Wolters M, Kressel G, Hülsmann O, Ströhle A, Kühn-Velten WN, **Lichtinghagen R**, Bub A, Barth SW, Stichtenoth DO, Hahn A (2007). Effects of a combined supplementation with B vitamins and antioxidants on plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in subjects with elevated risk for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 193:168-76.

Knobloch K, Tepe J, **Lichtinghagen R**, Luck HJ, Vogt PM (2007). Monitoring of cardiotoxicity

during immunotherapy with Herceptin using simultaneous continuous wave Doppler depending on N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Clin Med* 7:88-9.

Eilers T, Machtens S, Tezval H, Blaue C, **Lichtinghagen R**, Hagemann J, Jonas U, Serth J (2007). Prospective diagnostic efficiency of biopsy washing DNA GSTP1 island hypermethylation for detection of adenocarcinoma of the prostate. *Prostate* 15; 67:757-763.

Knobloch K, Tepe J, **Lichtinghagen R**, Luck HJ, Vogt PM (2007). Simultaneous hemodynamic and serological cardiotoxicity monitoring during immunotherapy with trastuzumab. *Int J Cardiol.* März 30.

Knobloch K, Tepe J, Rossner D, **Lichtinghagen R**, Luck HJ, Busch KH, Vogt PM (2007). Combined NT-pro-BNP and CW-Doppler ultrasound cardiac output monitoring (USCOM) in epirubicin and liposomal doxorubicin therapy. *Int J Cardiol.* August 15.

Eilers T, Machtens S, Tezval H, Blaue C, **Lichtinghagen R**, Hagemann J, Jonas U, Serth J (2007). Nachweis hypermethylierter Genpromotoren zur Diagnostik des Prostatakarzinoms. *Urologe A*. 46:1077.

Vidal C and Skripuletz T (2007). Bupropion interference with immunoassays for amphetamines and LSD. *Ther Drug Monit* 29:373-5.

Huisman W, Horvath AR, Burnett D, Blaton V, Czikkely R, Jansen RT, Kallner A, Kenny D, Mesko P, Plebani M, Queralto J, **Schumann G**, Sprongl L, Vitkus D, Wallinder H, Zerah S (2007). Accreditation of medical laboratories in the European Union. *Clin Chem Lab Med* 45:268-75.

Abstracts

2007 wurde insgesamt 6 Abstract publiziert.

Promotionen

Katharina Plenagl (Dr. med.): Charakterisierung von IKK-Subkomplexen in monozytären Zellen.

Andreas Zwergal (Dr. med.): Molekulare Mechanismen der TNF-induzierten Toleranz.

Bernd Christopher Saugel (Dr. med.): Modulation von NF- κ B durch Ozon und ozonierete Lipoproteine.

Wissenschaftspreise

Ralf Lichtinghagen (Prof. Dr. rer. nat.): KKH-Innovationspreis 2007 für Früherkennung und Prävention zum Thema `Individualisierung der Arzneimitteltherapie bei stationären psychiatrischen Patienten zur Optimierung der Behandlung und zur Kostenersparnis im Gesundheitswesen`.

Stipendiaten

Omnia El Bendary (Dr. med.), Kairo: Stipendium über die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Korbinian Brand (Prof. Dr. med.): Gutachter für folgende Zeitschriften: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology; Acta Biochimica et Biophysica Sinica*.

Ralf Lichtinghagen (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für folgende Zeitschriften: *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; Clinical Laboratory; Journal of Clinical Virology; Journal of Internal Medicine*.

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

■ Direktor: Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Tel.: 0511 / 532-6769 • E-Mail: suerbaum.sebastian@mh-hannover.de • www: <http://www.mh-hannover.de/mikrobiologie.html>

Forschungsprofil

Die Hauptaufgaben des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der MHH (IMMKH) sind Forschung über Infektionskrankheiten (Infektionserreger und Infektabwehr), die Labor-diagnostik von Infektionen durch Bakterien, Pilze und Parasiten, die Beratung der behandelnden Ärzte bei der Diagnostik, Therapie und Prävention von Infektionskrankheiten, die Krankenhaushygiene und die Lehre für Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Biologie und anderer Fachrichtungen.

Das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene hat seit vielen Jahren eine zentrale Stellung in der Forschungslandschaft der MHH, der Lehre und der klinischen Versorgung inne, die sich beispielsweise darin widerspiegelt, dass Mitarbeiter des Instituts als Teilprojektleiter in drei Sonderforschungsbereichen vertreten sind.

Prof. Dr. Sebastian Suerbaum leitet das Institut seit dem 01.07.2003. Neben seiner Arbeitsgruppe, deren Schwerpunktthemen die genetische Variabilität von *Helicobacter pylori* sowie die molekulare Pathogenese der *Helicobacter hepaticus*-Infektion sind, bestehen am Institut zurzeit sechs wissenschaftliche Arbeitsgruppen, die ausnahmslos international angesehen und in bestehende Forschungsverbünde der MHH eingebunden sind. Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Franz-Christoph Bange untersucht die Mechanismen der Persistenz von *Mycobacterium tuberculosis*. Prof. Dr. Jan Buer, der zum 01.09.2007 als Direktor die Leitung des Instituts für Medizinische Mikrobiologie der Universität Essen übernommen hat, leitete bis zum 31.08.2007 die Arbeitsgruppe Mukosale Immunität am Institut und gleichzeitig eine Arbeitsgruppe Mukosale Immunität am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig.. Die Arbeitsgruppe von Frau PD Dr. Christine Josenhans untersucht Erreger-Wirtsinteraktionen und angeborene Immunantwort in den Modellsystemen der chronischen *Helicobacter pylori*- und *Helicobacter hepaticus*-Infektion. Prof. Dr. Andreas Klos charakterisiert mit seiner Gruppe Pathomechanismen von obligat intrazellulären Chlamydien sowie die Immunbiologie der Anaphylatoxine und ihrer Rezeptoren. Der von Frau Prof. Dr. Petra Gastmeier geleitete Arbeitsbereich Krankenhaushygiene führt Forschungsarbeiten zur Epidemiologie nosokomialer Infektionen und zur Transmission nosokomialer Krankheitserreger durch. Zum 01.05.2007 wechselte Prof. Dr. Mathias Hornef von der Universität Freiburg ans Institut und hat eine W2-Schwerpunktprofessur „Molekulare Medizinische Mikrobiologie“ übernommen. Schwerpunkt seiner Forschungsarbeiten ist das angeborene Immunsystem des Darms.

Forschungsprojekte

Die bakterielle Nase für Energie oder: Wie gelangt *Helicobacter pylori* in den Magenschleim?

In diesem Projekt beschäftigen wir uns mit den bakteriellen und Wirtsvoraussetzungen, die *Helicobacter pylori* die Transmission und die initiale Infektion des menschlichen Magenschleims ermöglichen.

H. pylori ist einer der häufigsten bakteriellen Krankheitserreger weltweit. *H. pylori* verursacht Magen- und Duodenalulzera in etwa 10-15% der infizierten Personen, und die Infektion ist mit einem zum Teil mehr als 10-fach erhöhten Risiko vergesellschaftet, an Magenadenokarzinom und MALT-Lymphom zu erkranken. *H. pylori* kolonisiert chronisch etwa 50% der Weltbevölkerung. Wird die Infektion nicht behandelt, bleibt sie in vielen Fällen lebenslang bestehen. Dabei ist die Inzidenz der *H. pylori*-Infektion in Entwicklungsländern (z.B. Afrika, Südamerika und weiten Teilen Asiens) insgesamt höher als in hoch entwickelten Ländern (z. B. Mitteleuropa, Nordamerika und Australien). Es hat sich auch ein so genannter Kohorteneffekt gezeigt, das heißt, dass in älteren Generationen (über 60 Jahre) der hiesigen Bevölkerung eine *H. pylori*-Infektion wesentlich häufiger vorliegt als in den jüngeren Bevölkerungsgruppen. Wie man mittlerweile in großen epidemiologischen prospektiven Studien herausgefunden hat, liegt dies jedoch nicht daran, dass sich Erwachsene mit zunehmendem Alter zunehmend mit *H. pylori* anstecken. Im Gegenteil, es konnte gezeigt werden, dass die Infektionswahrscheinlichkeit im Erwachsenenalter selbst bei sehr engem Kontakt mit einer infizierten Person weniger als ein Prozent pro Jahr beträgt. Wie und unter welchen Umständen man sich mit *H. pylori* infizieren kann, gehört seit der Entdeckung des Bakteriums zu einer der interessantesten Fragestellungen mit weitreichenden Implikationen für die Prophylaxe und Therapie. Es hat sich schon seit etwa 15 Jahren herauskristallisiert, dass die Infektion unter niedrigen Hygienestandards und unter Wohnbedingungen mit vielen Personen auf engem Raum leichter übertragen wird. Trotzdem weisen die epidemiologischen Daten darauf hin, dass die Übertragung nicht primär von der Trinkwasserversorgung oder anderen Umwelt- und Ernährungsgewohnheiten abhängt und das Bakterium sehr wahrscheinlich in fast allen Fällen direkt von Mensch zu Mensch übertragen wird. Der eigentliche Prozess der Übertragung (Transmission) ist immer noch unzureichend verstanden. Fäkal-orale Übertragung sowie vor allem oral-orale Übertragung (durch ausgeschiedenen Magensaft nach Regurgitation und durch Vomit) werden mittlerweile als wahrscheinlichste Übertragungswege angesehen. Der oral-orale Übertragungsweg wird auch durch die extrem hohe Infektionshäufigkeit in bestimmten Gesellschaften unterstützt, in denen Eltern Nahrung vor der Verabreichung an ihre Kleinkinder vorkauen. Mehr Licht ins Dunkel der *H. pylori*-Übertragung konnte in neuerer Zeit durch Untersuchungen mit Methoden der molekularen Epidemiologie gebracht werden. Eine Schwierigkeit der Transmissionsuntersuchungen hatte sich anfänglich aus der Tatsache ergeben, dass jeder einzelne *H. pylori*-Stamm, der aus einem Patienten isoliert worden war, einen einzigartigen genetischen Fingerabdruck hat und es keine einfache Typisierungsmöglichkeit gibt. Man konnte zu Beginn keine Klonalität der Bakterien erkennen, die die Aufklärung von Transmissionsereignissen erleichtert hätte. Es musste zuerst die Methode der molekularen Typisierung durch Multilokussequenzanalyse erfunden und in großem Maßstab angewandt werden. Auch wenn mit dieser

Methode in großen Stammsammlungen aus Patienten insgesamt wenige direkte epidemiologische Zusammenhänge gefunden werden konnten, war es damit erstmals möglich, bei aus eng verwandten Familienmitgliedern isolierten *H. pylori*-Stämmen eine enge Verwandtschaft unterschiedlicher Isolate aufzuklären. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Übertragung hauptsächlich innerhalb von Familien von Eltern, Großeltern oder anderen sehr engen Verwandten auf die Kinder oder zwischen Kindern erfolgt war. Mittlerweile konnte durch groß angelegte Studien im pädiatrischen Umfeld (z. B. in Deutschland, Japan, Südamerika) bestätigt werden, dass die Infektion mit *H. pylori* meist im Kleinkindalter zwischen einem und fünf Jahren erfolgt. In Ländern mit hoher Infektionsinzidenz sind meist schon vor dem fünften Lebensjahr zwischen 60% und 80% aller Kinder infiziert.

Eigene Arbeiten aus jüngster Zeit:

Weiterhin offene Fragen waren daher, unter welchen Bedingungen *H. pylori* übertragen werden kann, welche Bedingungen Kinder besonders empfänglich für die *H. pylori*-Infektion machen, bzw. weshalb sich Erwachsene nur mit geringer Wahrscheinlichkeit mit *H. pylori* infizieren. Um diese Fragen zu

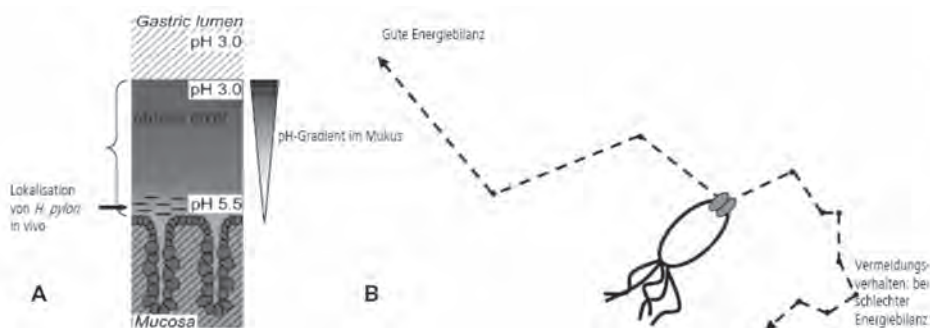


Abb. 1: A: Lokalisation von *H. pylori* im Mucus des Magens in vivo. Die Lokalisation der Bakterien in der Tiefe des Mucus wird durch Energie-Taxis und Ausrichtung an einem pH-Gradienten im Mucus ermöglicht (modifiziert nach Schreiber et al., PNAS 2004). B: Schematische Darstellung von *H. pylori* mit polar angeordneten Tip Sensormolekülen, die es den Bakterien z.B. ermöglichen, auf verschiedene Energiebedingungen zu reagieren.

beantworten, ist eine nähere Beschäftigung mit den physiologischen Bedingungen im Magen unumgänglich. Normalerweise ist das Magenlumen vor allem postprandial sehr stark angesäuert, was im Zusammenwirken mit dem Magenenzym Pepsin eine wirksame Infektionsbarriere gegenüber vielen Krankheitserregern darstellt. Wir konnten in Zusammenarbeit mit PD Dr. Sören Schreiber aus dem Institut für Physiologie der Ruhr-Universität Bochum in Vorarbeiten zeigen, dass *H. pylori* in den tiefen Schichten des Magenschleims nahe der Mukosa persistiert, wo der pH-Wert nahezu neutral und Pepsin nicht aktiv ist. Dafür wurde von Sören Schreiber ein Tiermodell entwickelt, welches es ermöglicht, im Magen des anästhesierten mongolischen Gerbils das Verhalten von *H. pylori* in situ zu beobachten und dort Proben im Nanoliter-Bereich zu entnehmen (Schreiber et al., PNAS 2004).

Es konnte im Rahmen dieser Kooperation ebenfalls gezeigt werden, dass im Magenlumen bei saurem pH-Wert *H. pylori* nur für wenige Minuten in der Lage ist, aktiv beweglich und lebensfähig zu bleiben (Bücker et al., Infection & Immunity, 2005). Für *H. pylori* ist es also während der initialen Infektion von

größter Bedeutung, sehr schnell in den Magenschleim einzudringen und gezielt die tieferen Schichten des Mukus zu erreichen, wo es vor Säure und Pepsin geschützt ist. Eine sich direkt daran anschließende Frage war, wie sich *H. pylori* in vivo orientiert, um die tieferen Schichten des Mukus zu finden und dort zu persistieren. Viele Bakterien besitzen zur Orientierung ein Signaltransduktionssystem, das es ihnen erlaubt, Signale aus der Umgebung aufzunehmen und direkt an den bakteriellen Bewegungsapparat (Flagellen) weiterzuleiten. An der Basis des Flagellenapparats wird das Signal in eine Richtungsänderung umgesetzt, die die Bakterien dazu befähigt, ungünstige Umgebungsbedingungen, z. B. bestimmte Giftstoffe, zu meiden, und günstige Bedingungen, z. B. eine nährstoffreiche Umgebung, aktiv aufzusuchen. Diese Fähigkeiten werden als (Chemo-)Taxis bezeichnet. Auch *H. pylori* besitzt Signaltransduktionsmoleküle, die für diese Art von gerichteter Bewegung zuständig sein können. Die Funktion dieser Signaltransduktionsmoleküle in der Infektion ist jedoch noch weitgehend unbekannt. Nachdem in Kooperation mit Sören Schreiber gezeigt worden war, dass der pH-Gradient im Magenschleim ganz wesentlich die Orientierung der Bakterien in vivo bestimmt (Schreiber et al., PNAS 2004), begannen wir, den Beitrag von definierten *H. pylori*-Signaltransduktionsmolekülen zur pH-Orientierung genauer zu untersuchen. pH-Orientierung gehört zu den energetaktischen Fähigkeiten von Bakterien, die eine gezielte Orientierung in Umgebungsbedingungen mit unterschiedlicher Energiebilanz erlauben. Wir stellten Bakterien her, denen von vier spezifischen Rezeptormolekülen, TlpA, B, C und D, jeweils eines, zwei, drei oder alle Moleküle fehlten, und untersuchten die Fähigkeiten der so mutierten Bakterien. Wir konnten zeigen, dass Bakterien, denen alle Rezeptormoleküle fehlten, nicht mehr in der Lage waren, sich gerichtet zu bewegen. Für die Orientierung in Umgebungsbedingungen schlechter Energiebilanz konnte besonders einer der vier Rezeptoren (TlpD) verantwortlich gemacht werden. Bakterien waren in Abwesenheit dieses Rezeptors nicht mehr in der Lage, gezielt Bedingungen zu vermeiden, unter denen es zu einer schlechten Energiebilanz kommt (Schweinitzer et al., J. Bacteriology, im Druck). Wir vermuten daher, dass auch an der Orientierung in einem mukosalen pH-Gradienten, der aufgrund der Beeinflussung des bakteriellen Elektronentransports zu unterschiedlicher Energiebilanz des Bakteriums führt, TlpD maßgeblich beteiligt ist. Mit diesen Erkenntnissen können nicht nur die Voraussetzungen auf bakterieller und Wirtsseite für die *H. pylori*-Infektion besser verstanden werden, sondern auch der Therapieerfolg von Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) in Kombination mit Antibiotika gegen die *H. pylori*-Infektion. Vermutlich beeinträchtigen PPIs die Orientierung von *H. pylori* und damit sein Überleben im Mukus, da sie die Ausbildung des für die Bakterien notwendigen mukosalen pH-Gradienten hemmen. Weitere Untersuchungen beschäftigen sich mit den Bedingungen in vivo, unter denen die initiale Kolonisierung durch *H. pylori* begünstigt wird, und mit der Rolle des TlpD-Rezeptors in der akuten und chronischen Infektion.

■ Verantwortlich: P.D. Dr. Christine Josenhans. Mitarbeiter im genannten Projekt: Dipl.-Biol. Tobias Schweinitzer, Daniela Göppel (MTA); Mitarbeiter in anderen Projekten: Dipl.-Biol. Patrick Olbermann, Dipl.-Biol. Melanie Rust, Dipl.-Biol. Anna Leibo, Dipl.-Biol. Nina Lotzing, Dipl.-Biol. Eugenia Gripp, Dipl.-Biol. Lucie Bartonickova, B. Sc. Wiebke Behrens, Dr. rer. nat. Torsten Sterzenbach.

Kooperationspartner (im beschriebenen Projekt): Prof. Dr. Sebastian Suerbaum (MHH); P.D. Dr. Sören Schreiber (Ruhr-Universität Bochum); Prof. Dr. Barry Taylor, Prof. Dr. Mark Johnson, Dr. Kylie Watts (alle: Loma Linda University, Loma Linda U.S.A.); Prof. Dr. Shin-Ichi Aizawa (Hiroshima University,

Japan); Prof. Dr. Tomoko Mizote (Yamaguchi Prefectural University, Japan); Förderung von Projekten durch DFG, BMBF, EU.

Weitere Forschungsprojekte

Bedeutung des Stickstoffmetabolismus und der Zellwandsynthese von *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium bovis* BCG für die Entzündungsreaktion in der Lunge

■ Projektleiter: Franz-Christoph Bange; Förderung: DFG, SFB 587, Teilprojekt A11

Role of the thioredoxin system in stress response of *Mycobacterium tuberculosis*

■ Projektleiter: Franz-Christoph Bange; Förderung: DFG, IRTG 1273

TypA als globaler Regulator des Metabolismus von *Mycobacterium tuberculosis* und seine Bedeutung für die Pathogenese der Tuberculose

■ Projektleiter: Franz-Christoph Bange; Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie

Tuberkulose: Pathogenese und Diagnostik

■ Projektleiter: Franz-Christoph Bange; Förderung: Niedersächsischer Verein zur Bekämpfung der Tuberkulose, Lungen- und Bronchialerkrankungen e. V.

Charakterisierung und Beeinflussung immunologischer Reaktionen bei CD4+ T-Zell-vermittelter Erkrankung der Lunge

■ Projektleiter: Dunja Bruder, Jan Buer; Förderung: DFG, SFB 587, Teilprojekt B12

Entwicklung und Testung neuer Strategien zur spezifischen Modulation des mukosalen Immunsystems

■ Projektleiter: Jan Buer, Dunja Bruder; Förderung: DFG, SFB621, Teilprojekt A4

Molekulare Grundlagen und konsekutive Therapieansätze beim hepatozellulären Karzinom

■ Projektleiter: Christian P. Straßburg, Jan Buer; Förderung: DFG, Klinische Forschergruppe 119

Functional characterization of pathogen-induced regulatory T cells in chronic inflammation

■ Projektleiter: Jan Buer; Förderung: DFG, IRTG 1273

DIADDEC – Treatment of type 1 diabetes by in vivo induction of tolerance via DEC-205 mediated antigen delivery

■ Projektleiter: Jan Buer, Karsten Mahnke, Elmar Jaeckel, Dunja Bruder; Förderung: BMBF-Innovative Therapieverfahren auf molekularer und zellulärer Basis

Transcriptional control of T cell differentiation by γ c cytokines

■ Projektleiter: Jan Buer, James P. DiSanto (Institut Pasteur, Paris); Förderung: DAAD

Gestörte Wechselwirkung von mucosalen T-Zellen und mikrobieller Normalflora

■ Projektleiter: Jan Buer; Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie, Land Niedersachsen

Charakterisierung und Beeinflussung immunologischer Reaktionen bei CD4+ T-Zell-vermittelter Erkrankung der Lunge

■ Projektleiter: Jan Buer, Dunja Bruder; Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie, Hirte Stiftung

Assoziation von MRSA-Raten mit Parametern der Struktur- und Prozessqualität der Krankenhäuser

■ Projektleiter: Iris F. Chaberny ; Förderung: Bundesärztekammer

Spread of infections and resistant pathogens in intensive care units (SIR3), Teilprojekt 3: Transmission von nosokomialen Infektionen auf Intensivstationen

■ Projektleiter: Petra Gastmeier; Förderung: Infektionsepidemiologisches Netzwerk des BMBF

Krankenhaus-infektions-Surveillance-System (KISS), Nationales Referenzzentrum für die Surveillance von nosokomialen Infektionen

■ Projektleiter: Petra Gastmeier, Franz Daschner, Henning Rüden; Förderung: BMG

Die Rolle antimikrobieller Peptide bei der Etablierung und Erhaltung der Darm-homöostase

■ Projektleiter: Mathias Hornef; Förderung: DFG, SFB621, Teilprojekt A12

Schutzmechanismen gegenüber der Toll-like Rezeptor 4-vermittelten Erkennung der Normalflora durch das intestinale Epithel

■ Projektleiter: Mathias Hornef; Förderung: DFG NV

Die Rolle des Immunrezeptors NOD2 bei der Pathogenese entzündlicher Darm-erkrankungen

■ Projektleiter: Mathias Hornef; Förderung: Fritz Thyssen Stiftung

Die Rolle von Darmepithelzellen bei der Erregerabwehr und Wirtsempfindlichkeit gegenüber Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis

■ Projektleiter: Mathias Hornef; Förderung: BMBF, ZooMAP-Verbundprojekt

The role of polarisation and horizontal communication during proinflammatory stimulation of epithelial cells

■ Projektleiter: Mathias Hornef; Förderung: Exzellenzinitiative, Promotionsstipendium im Studiengang Infektionsbiologie / HBRS

Mechanisms of orientation and targeted distribution of pathogenic *Helicobacter* species in the gastrointestinal mucosa

■ Projektleiter: Christine Josenhans; Förderung: DFG, Graduiertenkolleg 745 „Mucosal Host-Pathogen-Interactions“

Immunomodulatory effects of *Helicobacter* infection and gastrointestinal colonization by other bacteria: the role of TRAF6 and ubiquitylation

■ Projektleiter: Christine Josenhans; Förderung: DFG, IRTG 1273

Charakterisierung exportrelevanter Proteine und Proteininteraktionen des flagellären Typ III-Sekretionssystems von *H. pylori*

■ Projektleiter: Christine Josenhans; Förderung: DFG NV

Strain diversity and host reaction of *Helicobacter pylori* (ERA-NET Pathogenomics/ Verbund HELDIVNET)

■ Projektleiter: Christine Josenhans; Förderung: BMBF, Projektträger Jülich

Determinanten der Wirtsspezifität und Pathogenese von human- und tierkolonisierenden *Campylobacter*-Spezies

Projekt im Netzwerk Food-Borne zoonotic infections of humans (FBI-Zoo) zur Epidemiologie, Pathogenese und Wirtsspezifität von bakteriellen zoonotischen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

■ Projektleiter: Christine Josenhans; Förderung: BMBF, DLR

INCA: The role of chronic INfections in the development of CAncer: Escape of *H. pylori* from the innate immune system

■ Projektleiter: Christine Josenhans; Förderung: EU-IP 6. Rahmenprogramm

Immune evasion, suppression, and polarization by pathogenic *Helicobacter* species

■ Projektleiter: Christine Josenhans; Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie über Hirte-Stipendium

Functional characterization of the type IV/type VI secretion system and secreted effectors of *Helicobacter hepaticus*

■ Projektleiter: Christine Josenhans; Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie über Lichtenberg Fellowship

Zytokine als Regulatoren der Anaphylatoxinwirkung

■ Projektleiter: Andreas Klos; Förderung: DFG, SFB 566, Teilprojekt A4

Effector-protein dependent signaling pathways and host responses in chlamydial persistence

■ Projektleiter: Andreas Klos; Förderung: DFG, IRTG 1273

Identifizierung von Chlamydia pneumoniae-Isolaten mit unterschiedlicher Virulenz im Pneumonie-Mausmodell

■ Projektleiter: Andreas Klos; Förderung: Exzellenzinitiative, Promotionsstipendium im MD/PhD-Studiengang / HBRS; HiLF

Die Rolle des Komplementsystems bei der Chlamydia pneumoniae-Infektion im Mausmodell

■ Projektleiter: Andreas. Klos; Förderung: Exzellenzinitiative, Promotionsstipendium im MD/PhD-Studiengang / HBRS; HiLF

Charakterisierung eines potentiellen chlamydialen Toxins

■ Projektleiter: Andreas Klos; Förderung: Exzellenzinitiative, Promotionsstipendium im Studiengang Infektionsbiologie / HBRS

Die Rolle von C5a / C5a-Rezeptor bei entzündlichen Darmerkrankungen im Tiermodell

■ Projektleiter: Andreas. Klos; Förderung: BMBF/Industriepartner innerhalb einer Kooperation mit BioProfil Nutrigenomik Berlin-Brandenburg

Molekulare Grundlagen der Pathogenität von Helicobacter hepaticus in murinen Modellen chronisch entzündlicher Darmerkrankung

■ Projektleiter: Sebastian Suerbaum; Förderung: DFG, SFB 621, Teilprojekt B8

Mutation und Rekombination während der chronischen Kolonisation mit Helicobacter pylori

■ Projektleiter: Sebastian Suerbaum; Förderung: DFG NV

Genetic adaption of H. pylori to the host individual

■ Projektleiter: Sebastian Suerbaum; Förderung DFG, IRTG 1273/1

INCA: The role of chronic INfections in the development of CAncer: Predictive bacterial markers of tumorigenic potential in Helicobacter pylori

■ Projektleiter: Sebastian Suerbaum; Förderung: EU-IP 6. Rahmenprogramm

Genomic diversity of Helicobacter pylori

■ Projektleiter: Sebastian Suerbaum: Förderung: EU NoE-Europathogenomics 6. Rahmenprogramm

Parasite and host genetic diversity in Helicobacter infections (ERA-NET Pathogenomics/ Verbund HELDIVNET)

■ Projektleiter: Sebastian Suerbaum; Förderung: BMBF, Projektträger Jülich

Food-Borne zoonotic infections of humans (FBI-Zoo) zur Epidemiologie, Pathogenese und Wirtsspezifität von bakteriellen zoonotischen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

■ Projektleiter: Sebastian Suerbaum; Förderung: BMBF, DLR

Diversity of Helicobacter pylori in human populations of Central Asia

■ Projektleiter: Sebastian Suerbaum, Mark Achtman; Förderung: Volkswagen-Stiftung

Ohne externe Förderung

Erstellung eines webbasierten Ausbruchregisters für Ausbrüche nosokomialer Infektionen

■ Projektleiter: Petra Gastmeier, Henning Rüden

Kosten von nosokomialen MRSA-Infektionen

■ Projektleiter: Petra Gastmeier

Genom- und Postgenom-Untersuchungen an Bakterien (in Zusammenarbeit mit SFB621, Pathobiologie der intestinalen Mukosa, Projekt B8)

■ Projektleiter: Christine Josenhans

Antimikrobielle Imprägnierung von Kunststoffen für die Infektionsprävention

■ Projektleiter: Axel Kola

Retrospektive Analyse der Voriconazol-Prophylaxedaten bei lungentransplantierten Patienten aus den Jahren 2001 – 2005

■ Projektleiter: Frauke Mattner

Untersuchung der Filtrationsleistung von wiederaufbereitbaren Wasserfiltern

■ Projektleiter: Ralf-Peter Vonberg

Originalpublikationen

Alyamani EJ, Brandt P, Pena JA, Major AM, Fox JG, Suerbaum S, Versalovic J. Helicobacter hepaticus catalase shares surface-predicted epitopes with mammalian catalases. Microbiology 2007;153:1006-16.

Balke B, Schmoldt S, Häuàler S, Suerbaum S, Heesemann J, Hogardt M. A German external quality survey of diagnostic microbiology of respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2007 Jul 18; [Epub ahead of print]

- Bartels DB, Schwab F, Geffers C, Poets CF, **Gastmeier P**. Nosocomial infection in small for gestational age newborns with birth weight <1500 g: a multicentre analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92(6):F449-53.
- Blaich A, Babikir R, Daschner F, Schweins M, Lambert J, Ingenhoven E, **Gastmeier P**, Dettenkofer M. [Quality assurance and infection control in outpatient surgery] *Chirurg* 2007;78(7):630-6. German.
- Bohn G, Allroth A, Brandes G, Thiel J, Glocker E, Schaffer AA, Rathinam C, Taub N, Teis D, Zeidler C, Dewey RA, Geffers R, **Buer J**, Huber LA, Welte K, Grimbacher B, Klein C. A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14. *Nat Med* 2007;13(1):38-45.
- Brümmer S, Sohr D, Rüden H, **Gastmeier P**. [Surgical site infection rates using a laparoscopic approach: results of the German national nosocomial infections surveillance system] *Chirurg* 2007;78(10):910-4. German.
- Chaberny IF**, Sohr D, Rüden H, **Gastmeier P**. Development of a surveillance system for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in German hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(4):446-52.
- Chassin C, **Hornef MW**, Bens M, Lotz M, Goujon JM, Vimont S, Arlet G, Hertig A, Rondeau E, Vandewalle A. Hormonal control of the renal immune response and antibacterial host defense by arginine vasopressin. *J Exp Med* 2007;204(12):2837-52.
- Choudhury AR, Ju Z, Djojotubroto MW, Schienke A, Lechel A, Schatzlein S, Jiang H, Stepczynska A, Wang C, **Buer J**, Lee HW, von Zglinicki T, Ganser A, Schirmacher P, Nakauchi H, Rudolph KL. Cdkn1a deletion improves stem cell function and lifespan of mice with dysfunctional telomeres without accelerating cancer formation. *Nat Genet* 2007;39(1):99-105.
- Coldewey SM, Hartmann M, Schmidt DS, Engelking U, **Ukena SN**, **Gunzer F**. Impact of the rpoS genotype for acid resistance patterns of pathogenic and probiotic *Escherichia coli*. *BMC Microbiol* 2007;7:21.
- Eickhoff M, **Thalmann J**, **Hess S**, **Martin M**, Laue T, Kruppa J, Brandes G, **Klos A**. Host cell responses to *Chlamydia pneumoniae* in gamma interferon-induced persistence overlap those of productive infection and are linked to genes involved in apoptosis, cell cycle, and metabolism. *Infect Immun* 2007;75(6):2853-63.
- Engelmann I, Gottlieb J, Meier A, Sohr D, Ruhparwar A, Henke-Gendo C, **Gastmeier P**, Welte T, Schulz TF, **Mattner F**. Clinical relevance of and risk factors for HSV related tracheobronchitis or pneumonia: results of an outbreak investigation. *Crit Care* 2007;11(6):R119.
- Fabry J, Morales I, Metzger MH, Russell I, **Gastmeier P**. Quality of information: a European challenge. *J Hosp Infect* 2007;65 Suppl 2:155-8.
- Gastmeier P**, Geffers C. Prevention of ventilator-associated pneumonia: analysis of studies published since 2004. *J Hosp Infect* 2007;67(1):1-8.
- Gastmeier P**, Menzel K, Sohr D, Rüden H. Usefulness of severity-of-illness scores based on admission data only in nosocomial infection surveillance systems. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(4):453-8.
- Gastmeier P**, Sohr D, Geffers C, Behnke M, Rüden H. Risk factors for death due to noso-

comial infection in intensive care unit patients: findings from the Krankenhaus Infektions Surveillance System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(4):466-72.

Gereke M, Gröbe L, Prettin S, Kasper M, Deppenmeier S, Gruber AD, Enelow RI, **Buer J, Bruder D**. Phenotypic alterations in type II alveolar epithelial cells in CD4+ T cell mediated lung inflammation. *Respir Res* 2007;8:47.

Hansen S, Stamm-Balderjahn S, Zuschneid I, Behnke M, Rüden H, **Vonberg RP, Gastmeier P**. Closure of medical departments during nosocomial outbreaks: data from a systematic analysis of the literature. *J Hosp Infect* 2007;65(4):348-53.

Hansen W, Westendorf AW, Reinwald S, Bruder D, Deppenmeier S, Groebe L, Probst-Keppler M, Gruber AD, Geffers R, **Buer J**. Chronic antigen stimulation in vivo induces a distinct population of antigen-specific Foxp3-CD25- regulatory T cells. *J Immunol* 2007;179(12):8059-68.

He F, **Buer J**, Zeng AP, Balling R. Dynamic cumulative activity of transcription factors as a mechanism of quantitative gene regulation. *Genome Biology* 2007;8(9):R181.

Heuer W, Elter C, Demling A, **Neumann A, Suerbaum S**, Hannig M, Heidenblut T, Bach FW, Stiesch-Scholz M. Analysis of early biofilm formation on oral implants in man. *J Oral Rehabil* 2007;34(5):377-82.

Holl-Wieden A, **Suerbaum S**, Girschick HJ. Seronegative Lyme arthritis. *Rheumatol Int* 2007;27(11):1091-3.

Jablonska J, Dittmar KE, Kleinke T, **Buer J**, Weiss S. Essential role of CCL2 in clustering of splenic ERTR-9+ macrophages during infection of BALB/c mice by *Listeria monocytogenes*. *Infect Immun* 2007;75(1):462-70.

Kaakoush NO, **Sterzenbach T**, Miller WG, **Suerbaum S**, Mendz GL. Identification of disulfide reductases in Campylobacteriales: a bioinformatics investigation. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2007;92(4):429-41.

Kohlenberg A, Schwab F, Geffers C, Behnke M, Rüden H, **Gastmeier P**. Time-trends for Gram-negative and multidrug-resistant Gram-positive bacteria associated with nosocomial infections in German intensive care units between 2000 and 2005. *Clin Microbiol Infect* 2007 Nov 22; [Epub ahead of print]

Kola A, Gastmeier P. Efficacy of oral chlorhexidine in preventing lower respiratory tract infections. Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Infect* 2007;66(3):207-16.

Kola A, Holst M, **Chaberny IF, Ziesing S, Suerbaum S, Gastmeier P**. Surveillance of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and routine use of contact isolation: experience from a three-year period. *J Hosp Infect* 2007;66(1):46-51.

Kola A, Kirschner P, Gohrbandt B, **Chaberny IF, Mattner F**, Struber M, **Gastmeier P, Suerbaum S**. An infection with linezolid-resistant *S. aureus* in a patient with left ventricular assist system. *Scand J Infect Dis* 2007;39(5):463-5.

Kola A, Maciejewski O, Sohr D, **Ziesing S, Gastmeier P**. Clinical impact of infections caused by ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*. *Scand J Infect Dis* 2007;39(11):975-82

Kulick S, Moccia C, Kraft C, Suerbaum S. The *Helicobacter pylori* mutY homologue HP0142 is an antimutator gene that prevents specific C to A transversions. *Arch Microbiol* 2007 Nov 8; [Epub ahead of print]

Lichtinger M, Ingram R, **Hornef M**, Bonifer C, Rehli M. Transcription factor PU.1 controls transcription start site positioning and alternative TLR4 promoter usage. *J Biol Chem* 2007;282(37):26874-83.

Linz B, Balloux F*, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, Falush D, Stamer C, Prugnolle F, van der Merwe S, Yamaoka Y, Graham DY, Perez-Trallero E, Wadstrom T, **Suerbaum S***, Achtman M*. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007;445(7130):915-8. (* Korrespondenz-Autoren)

Lotz M, König T, Ménard S, **Gütle D**, Bogdan C, **Hornef MW**. Cytokine-mediated control of lipopolysaccharide-induced activation of small intestinal epithelial cells. *Immunology* 2007;122(3):306-15.

Manniën J, van den Hof S, Brandt C, Behnke M, Wille JC, **Gastmeier P**. Comparison of the National Surgical Site Infection surveillance data between The Netherlands and Germany: PREZIES versus KISS. *J Hosp Infect* 2007;66(3):224-31.

Masse GX, Corcuff E, Decaluwe H, Sappey O, Bommhardt U, Lantz O, **Buer J**, Di Santo JP. g-c cytokines provide multiple homeostatic signals to naïve CD4+ T cells. *European Journal of Immunology* 2007;37:2606-16.

Mattner F, Bitz F, Goedecke M, Viertel A, **Kuhn S**, **Gastmeier P**, Mattner L, Biertz F, Heim A, Henke-Gendo C, Engelmann I, Martens A, Strüber M, Schulz TF. Adverse effects of rabies pre- and postexposure prophylaxis in 290 health-care-workers exposed to a rabies infected organ donor or transplant recipients. *Infection* 2007;35(4):219-24.

Mattner F, Fischer S, **Weissbrodt H**, **Chaberny IF**, Sohr D, Gottlieb J, Welte T, Henke-Gendo C, **Gastmeier P**, Strueber M. Post-operative nosocomial infections after lung and heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(3):241-9.

Mattner F, Henke-Gendo C, Martens A, Drossten C, Schulz TF, Heim A, **Suerbaum S**, **Kuhn S**, **Bruderek J**, **Gastmeier P**, Strueber M. Risk of rabies infection and adverse effects of postexposure prophylaxis in healthcare workers and other patient contacts exposed to a rabies virus-infected lung transplant recipient. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(5):513-8.

Mattner F, **Rüden AS**, Mattner L, **Chaberny IF**, **Ziesing S**, Strueber M, **Gastmeier P**. Thoracic organ transplantation may not increase the risk of bacterial transmission in intensive care units. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210(2):139-45.

McMillan DJ, Geffers R, **Buer J**, Vlamincx BJ, Sriprakash KS, Chhatwal GS. Variations in the distribution of genes encoding virulence and extracellular proteins in group A streptococcus are largely restricted to 11 genomic loci. *Microbes Infect* 2007;9(3):259-70.

Meyer E, Buttler J, Schneider C, Strehl E, Schroeren-Boersch B, **Gastmeier P**, Ruden H, Zentner J, Daschner FD, Schwab F. Modified guidelines impact on antibiotic use and costs: duration of treatment for pneumonia in a neurosurgical ICU is reduced. *J Antimicrob Chemother* 2007;59(6):1148-54.

Meyer E, Schwab F, **Gastmeier P**. Use of very old and very new antibiotics in intensive care units in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(6):1413-5.

- Meyer E, Schwab F, **Gastmeier P**, Ruden H, Heining A. Antifungal use in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(3):619-24.
- Schrader AJ, Hegele A, Olbert P, **Buer J, Jeron A**, Hofmann R. Observational study of Sorafenib in papillary renal cell carcinoma. *Urologe* 2007;A 46,1291.
- Schrader S, **Klos A, Hess S**, Zeidler H, Kuipers JG, Rihl M. Expression of inflammatory host genes in Chlamydia trachomatis-infected human monocytes. *Arthritis Res Ther* 2007;9(3):R54.
- Schwab F, Geffers C, Bärwolff S, Rüdén H, **Gastmeier P**. Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system. *J Hosp Infect* 2007;65(4):319-25.
- Stecher B, Robbiani R, Walker AW, **Westendorf AM**, Barthel M, Kremer M, Chaffron S, Macpherson AJ, **Buer J**, Parkhill J, Dougan G, von Mering C, Hardt WD. Salmonella enterica serovar typhimurium exploits inflammation to compete with the intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007;5(10):2177-89.
- Sterzenbach T**, Lee SK, **Brenneke B, von Goetz F**, Schauer DB, Fox JG, **Suerbaum S***, **Josenhans C***. Inhibitory effect of enterohepatic Helicobacter hepaticus on innate immune responses of mouse intestinal epithelial cells. *Infect Immun* 2007;75(6):2717-28. (* Korrespondenz-Autoren)
- Sürken M, Keller C, Röhker C, Ehlers S, **Bange FC**. Anaerobic arginine metabolism of Mycobacterium tuberculosis is mediated by arginine deiminase (arcA), but is not essential for chronic persistence in an aerogenic mouse model of infection. *Int J Med Microbiol* 2007 Nov 19; [Epub ahead of print]
- Suessmuth S, **Bange FC**, Gappa M. Multidrug resistant tuberculosis in a 6 year old child. *Pediatr Respir Rev* 2007;8(3):265-8.
- Suetens C, Morales I, Savey A, Palomar M, Hiesmayr M, Lepape A, **Gastmeier P**, Schmit JC, Valinteliene R, Fabry J. European surveillance of ICU-acquired infections (HELICS-ICU): methods and main results. *J Hosp Infect* 2007;65 Suppl 2:171-3.
- Ukena SN**, Singh A, Dringenberg U, Engelhardt R, Seidler U, **Hansen W**, Bleich A, **Bruder D**, Franzke A, Rogler G, **Suerbaum S, Buer J, Gunzer F, Westendorf AM**. Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity. *PLoS ONE* 2007;2(12):e1308.
- Vonberg RP**, Behnke M, Rüdén H, **Gastmeier P**. [Costs due to urinary tract infections in Germany : An estimation based on the data from the German National Nosocomial Infections Surveillance System.] *Urologe A* 2007 Nov 29; [Epub ahead of print] German.
- Vonberg RP, Chaberny IF, Kola A, Mattner F**, Borgmann S, Dettenkofer M, Jonas D, Fahr AM, Klare I, Werner G, Weist K, Wendt C, **Gastmeier P**. German Society for Hygiene. [Prevention and control of the spread of vancomycin-resistant enterococci: results of a workshop held by the German Society for Hygiene and Microbiology] *Anaesthesist* 2007;56(2):151-7. German.
- Vonberg RP, Gastmeier P**. Quality of outbreak descriptions in medical literature. *Lancet Infect Dis* 2007;7(11):699-700.
- Vonberg RP**, Schwab F, **Gastmeier P**. Clostridium difficile in discharged inpatients, Germany. *Emerg Infect Dis* 2007;13(1):179-80.

Vonberg RP, Sedlacek L, *Chaberny IF*, Suerbaum S, *Gastmeier P*, Linde HJ. [Multiple abscesses in immunocompetent patients caused by Panton-Valentine leukocidin positive *Staphylococcus aureus*.] *Hautarzt* 2007 Jul 25; [Epub ahead of print] German.

Vonberg RP, *Wolter A*, *Chaberny IF*, Kola A, *Ziesing S*, Suerbaum S, *Gastmeier P*. Epidemiology of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria: Data from a university hospital over a 36-month period. *Int J Hyg Environ Health* 2007 Oct 31; [Epub ahead of print]

Vonberg RP, *Wolter A*, Kola A, *Ziesing S*, *Gastmeier P*. The endemic situation of *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*: you will only discover what you are looking for. *J Hosp Infect* 2007;65(4):372-4.

Wrann CD, Tabriz NA, Barkhausen T, *Klos A*, van Griensven M, Pape HC, Kendoff DO, Guo R, Ward PA, Krettek C, Riedemann NC. The phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway exerts protective effects during sepsis by controlling C5a-mediated activation of innate immune functions. *J Immunol* 2007;178(9):5940-8.

Ye F, Brauer T, Niehus E, Drlica K, *Josenhans C*, Suerbaum S. Flagellar and global gene regulation in *Helicobacter pylori* modulated by changes in DNA supercoiling. *Int J Med Microbiol* 2007;297(2):65-81.

Zuschneid I, Geffers C, Sohr D, Kohlhasse C, Schumacher M, Ruden H, *Gastmeier P*. Validation of surveillance in the intensive care unit component of the German nosocomial infections surveillance system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(4):496-9.

Zuschneid I, Schwab F, Geffers C, Behnke M, Ruden H, *Gastmeier P*. Trends in ventilator-associated pneumonia rates within the German nosocomial infection surveillance system (KISS). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(3):314-8.

Übersichtsarbeiten

Chaberny IF, *Gastmeier P*. [How to present MRSA data most appropriately?]. *Hyg Med* 2007;32:10-14.

Gastmeier P. European perspective on surveillance. *J Hosp Infect* 2007;65 Suppl 2:159-64. Review.

Gastmeier P. Evidence-based infection control in the ICU (except catheters). *Curr Opin Crit Care* 2007;13(5):557-62. Review.

Gastmeier P. Surveillance von nosokomialen Infektionen in Europa. *Hyg & Med* 2007;32:64-68.

Gastmeier P, *Chaberny IF*. [Which rate describes the MRSA situation appropriately?] *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132(27):1480-2. German.

Gastmeier P, Loui A, Stamm-Balderjahn S, Hansen S, Zuschneid I, Sohr D, Behnke M, Obladen M, *Vonberg RP*, Ruden H. Outbreaks in neonatal intensive care units - they are not like others. *Am J Infect Control* 2007;35(3):172-6. Review.

Johswich K, *Klos A*. C5L2 - an anti-inflammatory molecule or a receptor for acylation stimulating protein (C3a-desArg)? *Adv Exp Med Biol* 2007;598:159-80. Review.

Josenhans C, Beier D, Linz B, Meyer TF, Suerbaum S. Pathogenomics of *Helicobacter*. *Int J Med Microbiol* 2007;297:589-600.

Lotz M, Ménard S, **Hornef M**. Innate immune recognition on the intestinal mucosa. *Int J Med Microbiol* 2007;297(5):379-92.

Mattner F, Chaberny IF, Mattner L, **Gastmeier P**, Tessmann R, Strüber M. [Infection control measures and surveillance of patients with ventricular assist devices] *Anaesthesist* 2007;56(5):429-36. Review.

Meyer E, **Gastmeier P**. [Surveillance of antibiotic use and resistance] *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2007;42(2):116-20. Review.

Reichardt C, Chaberny IF, Kola A, Mattner F, Vonberg RP, Gastmeier P. [Dramatic increase of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Germany: has the new strain PCR-ribotype 027 already reached us?] *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132(5):223-8. Review.

Suerbaum S, Josenhans C. *Helicobacter pylori* evolution and phenotypic diversification in a changing host. *Nat Rev Microbiol* 2007;5(6):441-52. Review.

Vonberg RP, Gastmeier P. Aspergillen im Krankenhaus. *Krh-Hyg + Inf. Verh.* 2007;29:8-14.

Vonberg RP, Gastmeier P. Hospital-acquired infections related to contaminated substances. *J Hosp Infect* 2007;65(1):15-23. Review.

Buchbeiträge, Monographien, Herausgeberschaft von Büchern

Gastmeier P, Coignard B, Horan T. Surveillance for healthcare-associated infections. In: M'ikanatha N, Lynfield R, Van Beneden CA, de Valk H. *Infectious Disease Surveillance*. Blackwell Publishing 2007.

Gastmeier P. Infektionen durch intravasale Katheter. In: Van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M, Welte T. *Intensivmedizin*. Georg Thieme Verlag KG 2007.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 68 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Frauke Mattner (PD Dr.): Infektionen in der Posttransplantationsphase bei Lungentransplantierten: Epidemiologie, Risikofaktoren und Einfluss von Transmissionen und Spenderbesiedlungen.

Ralf-Peter Vonberg (PD Dr.): Ausbrüche nosokomialer Infektionen und ihr Beitrag zur Infektionsprävention.

Promotionen

Marc Holst (Dr. med. dent.): Surveillance von ESBL-produzierenden Bakterien und der routinemäßige Einsatz von Kontaktisoliationsmaßnahmen: Erfahrungen aus einer dreijährigen Untersuchungsperiode.

Oliver Maciejewski (Dr. med.): Klinische und ökonomische Konsequenzen von ESBL-Infektionen: Eine Fall-Kontroll-Studie an der MHH.

Susanne Pförtner (Dr. rer. nat.): Molecular characterization of human regulatory T cells in health and disease.

Anneke Wolter (Dr. med.): Epidemiologie und Transmissionen von multiresistenten gramnegativen Erregern an einem Universitätsklinikum.

Diplome etc.

Wiebke Behrens (BSc.): Funktionelle Charakterisierung des flagellären Sigma-Faktors Flia von *Helicobacter hepaticus*.

Katrin Janik (Dipl.-Biol.): Expression G-Protein gekoppelter Rezeptoren mittels eines retroviralen Gentransfer- und Expressionssystems.

Merle Nebel (Dipl.-Biochem.): Austestung potenzieller chlamydialer Effektorproteine.

Wissenschaftspreise

Iris F. Chaberny (Dr. med.), Petra Gastmeier (Prof. Dr. med.): Hygiene-Preis der Rudolf-Schülke-Stiftung für die Arbeit „Development of a Surveillance System for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in German Hospitals“ (MRSA-KISS Modul).

Christine Josenhans (PD Dr. rer. nat.): Förderpreis der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie.

Sebastian Suerbaum (Prof. Dr. med.): Behring Lecture-Preis der Philipps-Universität Marburg; Eva und Klaus Grohe-Preis der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften.

Stipendiaten

Lucie Bartonickowa: Stipendium über das Zentrum Infektionsbiologie (ZIB).

Tamas Dolowschiak: Stipendium über das Zentrum Infektionsbiologie (ZIB).

Sarah Horst: Stipendium über die Deutsche Forschungsgesellschaft (DFG), International Research Training Group 1273.

Katrin Janik: Stipendium über die Deutsche Forschungsgesellschaft (DFG), International Research Training Group 1273.

Kay Johswich: Stipendium zu 50 % über das Zentrum Infektionsbiologie (ZIB).

Stefanie Kuhn: Stipendium über die Deutsche

Forschungsgesellschaft (DFG), International Research Training Group 1273.

Stefan Kulick: Stipendium über die Deutsche Forschungsgesellschaft (DFG), Graduiertenkolleg 745.

Anna Leybo: Stipendium über das Zentrum Infektionsbiologie (ZIB).

Nina Lotzing: Stipendium über die Deutsche Forschungsgesellschaft (DFG), International Research Training Group 1273.

Julia Micklinghoff: Stipendium über das Zentrum Infektionsbiologie (ZIB).

Claudia Moccia: Stipendium über den Deutschen Akademischen Austauschdienst (DAAD).

Lynn Schwarzer: Stipendium über die Deutsche Forschungsgesellschaft (DFG), International Research Training Group 1273.

Dr. Kirsten Sommer, Stipendium zu 50 % über das MD/PhD Programm.

Jessica Thalmann: Stipendium über das Zentrum Infektionsbiologie (ZIB).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Sebastian Suerbaum (Prof. Dr. med.): Gewähltes Mitglied des DFG-Fachkollegiums „Mikrobiologie, Virologie, Immunologie“; Schriftführer der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Gutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft in allen Förderverfahren, der Studienstiftung des deutschen Volkes, des Wellcome Trusts, des Medical Research Council (U.K.), des Biotechnology and Biological Sciences Research Council (U.K.), des Medical Research Council (Irland), der Wilhelm-Sander-Stiftung, der German-Israeli Foundation for Scientific Research

and Development (G.I.F.) und von Genome Canada. Sprecher des IRTG 1273 „Strategies of human pathogens to establish acute and chronic infections“ der MHH und des Karolinska-Instituts, Stockholm; Koordinator im BMBF-Verband HELDIVNET im ERA-NET PathoGenomics; Editor, Archives of Microbiology; Mitglied des Editorial Boards, International Journal of Medical Microbiology. Gutachtertätigkeit u. a. für Science, PNAS, Nature Struct. Mol. Biol., Mol. Microbiol., Cell. Microbiol., Gastroenterology.

Franz-Christoph Bange (Prof. Dr. med.): Gutachter für Infection and Immunity, FEMS Immunology and Medical Microbiology, Molecular Microbiology, Microbiology, International Journal of Medical Microbiology.

Jan Buer (Prof. Dr. med.): Gutachter für die DFG, die Deutsche Krebshilfe, den Wellcome Trust, die Israel Science Foundation, die Irish Science Foundation, das IZKF Münster. Gutachter für Blood, Trends in Immunology, Journal of Immunology, European Journal of Immunology, Journal of Investigative Dermatology, Experimental Dermatology.

Iris F. Chaberny (Dr. med.): Gutachterin für Clinical Infectious Diseases, Clinical Microbiology and Infection, Emerging Infectious Diseases, Hygiene + Medizin, International Journal of Hygiene and Environmental Health, Journal of Antimicrobial Chemotherapy.

Petra Gastmeier (Prof. Dr. med.): Vizepräsidentin der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Sprecherin AG Allg. und Krankenhaushygiene der DGHM; Mitglied der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention des RKI und der Kommission für Infektionsepidemiologie des RKI, Mitglied

des Editorial Boards Infection Control of Hospital Epidemiology, International Journal of Hygiene and Environmental Health, Hygiene + Medizin. Gutachterin für Lancet, Lancet Infectious Diseases, Clinical Infectious Diseases, Intensive Care Medicine, Infection, American Journal of Infection Control, Journal of Infection, Pediatric Infectious Disease Journal, Gutachterin für den Wissenschaftsrat.

Mathias Hornef (Prof. Dr. med.): Mitglied des Editorial Boards Microbes and Infection. Gutachtertätigkeit für das Journal of Experimental Medicine, Journal of Immunology, Journal of Biological Chemistry, Infection and Immunity, Gut, Journal of Bacteriology, FEBS, Journal of Bacteriology, Journal of Molecular Medicine, Immunological Letters, Microbes and Infection, Journal of Investigative Dermatology, Journal of Cellular Microbiology, Pediatric Research and Journal of Leukocyte Biology.

Christine Josenhans (PD Dr. rer. nat.): Gutachterin für die DFG und für ein Drittmittelverfahren für das Health Research Board Ireland (HRBI); Mitglied im Vorstand des Graduiertenprogramms ZIB (Zentrum für Infektionsbiologie) der Hannover Biomedical Research School (im Exzellenzcluster HBRS-MHH); Mitglied im Vorstand des Graduiertenkollegs (DFG) IRTG 1273; Gutachterin für die internationalen Fachzeitschriften Cellular Microbiology, Infection and Immunity, Journal of Bacteriology, APMIS, International Journal for Medical Microbiology, Microbiology, European Journal of Biochemistry, Helicobacter, Research in Microbiology.

Andreas Klos (Prof. Dr. med.): Gutachter für Archives of Microbiology, BMC Microbiology, Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology (CDLI), European Journal of Clinical Microbiolo-

gy & Infectious Diseases, FEMS Immunology & Medical Microbiology, Infection and Immunity, Immunology Letters, Journal of Bacteriology, The Journal of Infectious Diseases.

Axel Kola (Dr. med.): Gutachter für Intensive Care Medicine.

Frauke Mattner (PD Dr. med.): Gutachter für Infection, Pediatrics International, Transplant Infectious Disease.

Institut für Molekularbiologie

■ **Direktor: Prof. Dr. Achim Gossler**

Tel.: 0511 / 532-4322 • E-Mail: gossler.achim@mh-hannover.de • [www: mh-hannover.de/218.html](http://www.mh-hannover.de/218.html)

Forschungsprofil

Der Arbeitsschwerpunkt der Abteilung liegt auf der Analyse molekularer Mechanismen, die der Ausbildung des Körperplans sowie der Differenzierung und Organogenese zugrunde liegen. Innerhalb dieser Thematik werden grundlegende musterbildende Prozesse einerseits, die Entwicklung einzelner Organe und ihrer differenzierten Zelltypen andererseits mit molekularbiologisch-molekulargenetischen Techniken untersucht. Darüber hinaus sind grundsätzliche Fragen und Mechanismen der Zellzykluskontrolle, auch im Hinblick auf ihre Bedeutung für die Tumorentstehung, zentrale Themen einer Arbeitsgruppe, die in Kooperation mit der Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie besteht. Als Modellorganismus dient die Maus. Transgene Mäuse sowie durch homologe Rekombination hergestellte Mutanten sind wesentlicher Bestandteil aller bearbeiteten Fragenkomplexe und werden in der Abteilung hergestellt.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Inhibition proteolytischer Mechanismen des Abbaus von Zellzyklusinhibitoren (p27) zur Hemmung von Tumorwachstum und -progression

Die erheblichen Fortschritte im Bereich der Molekular- und Zellbiologie haben in den letzten Jahren zu einem Paradigmenwechsel in der Medizin geführt. Die klassischen, auf empirischen Untersuchungen beruhenden Behandlungskonzepte beginnen neuen Therapieansätzen zu weichen, die mit hoher Spezifität molekulare Mechanismen der Krankheitsentstehung beeinflussen und bereits zu grundlegenden Verbesserungen der Therapie einiger menschlicher Erkrankungen, wie zum Beispiel von Leukämien (Glivec), geführt haben.

Die Herstellung von neuen molekularen Pharmazeutika, welche Phase I/II Studien der klinischen Erprobung erreichen, erscheint vor diesem Hintergrund von besonderem Interesse.

Ein für translationale Arbeiten besonders wichtiger Bereich medizinischer Grundlagenforschung umfasst die Kontrolle zellulärer Wachstums- und Teilungsprozesse. Cyclin und ihre Bindungspartner die Cyclin-abhängigen Kinasen (cyclin dependent kinase, cdk) sind grundlegende Regulatoren der Zellproliferation. Nach Aktivierung dieser Kinasen beginnt die Zelle mit der Replikation der zellulären DNA und initiiert die Zellteilung. Alle menschlichen Tumoren weisen Veränderungen in der Expression und Aktivität dieser Proteinkomplexe auf. Aufgrund der erheblichen Bedeutung der Expression von Cyclin/Kinase-Komplexen für die Kontrolle der Zellteilung steht die Aktivität dieser Enzyme unter der direkten Kontrolle einer Gruppe von Proteinen, die als Cyclin/Kinase-Inhibitoren (CKI) bezeichnet

wird. Diese Proteine können durch direkte Bindung an CDKs die katalytische Aktivität der Kinase inhibieren und hierdurch die Teilung der Zelle verhindern. Aufgrund dieser Funktion wirken einige CKI Proteine (p19 und p27) als außerordentlich potente Tumorsuppressorproteine, deren Expression in vielen Tumoren deutlich vermindert ist.

Ein besonders stark als Tumorsuppressorprotein wirkendes CKI stellt das p27kip1 Protein dar. Die Expression von p27 ist in praktisch allen bislang untersuchten Tumoren deutlich vermindert (Darm, Magen, Leber, Brust, Pankreas, Prostata, Lymphome, verschiedene Leukämien) und korreliert direkt mit der Prognose der Patienten. Gleichzeitig weisen Mäuse, in denen das p27 Protein deletiert wurde (p27^{-/-}), eine erhöhte Tumoranfälligkeit nach Behandlung mit chemischen Karzinogenen in praktisch allen Organen auf. Bedeutend ist hierbei, dass der Verlust von p27 mit der Aktivierung anderer, wichtiger an der Tumorentstehung beteiligter Onkogene kooperiert. Hierzu zählen das Pten (Prostata), Retinoblastoma (Hypophyse), Inhibin (Gonaden), APCmin (Kolon) und Eμ-myc (Lymphom) Gen. Es gilt daher als gesichert, dass der Verlust von p27 eines der zentralen Ereignisse in der Entstehung einer Vielzahl menschlicher Tumoren darstellt.

Bemerkenswerterweise und im Gegensatz zu vielen anderen Tumorsuppressorproteinen sind bislang praktisch keine Mutationen des genomischen p27 Locus identifiziert worden. Der zentrale Mechanismus, der zur verminderten Expression des p27 Proteins in menschlichen Tumoren führt, ist der erhöhte, proteolytische Abbau des Proteins durch Multiubiquitylierung und nachfolgende Degradation durch das Proteasom. Kontrolliert wird der Abbau von p27 durch Phosphorylierung des Proteins an einem konservierten Threonin (T187 in Maus und Mensch), welches nach Phosphorylierung die Bindung von p27 an das F-Box Protein skp2 ermöglicht. Skp2 ist Bestandteil eines sog. E3 Ligase Komplexes, welcher die Polyubiquitylierung und damit den Abbau des Proteins induziert. Dieser enge Zusammenhang zwischen gesteigertem Abbau, verminderter Expression und schlechter Prognose des Patienten führte zu der Hypothese, dass durch Verhinderung des p27 Abbaus die Teilung von Tumorzellen verhindert werden könnte. Im Gegensatz zur somatischen Gentherapie ist hierfür jedoch nicht die Einschleusung eines „gesunden“ Gens in die Tumorzelle notwendig. Vielmehr sollte durch die Blockade der enzymatischen Prozesse, die zum Abbau des Proteins führen, eine Stabilisierung der Expression erreicht werden. Das p27 Protein und die Prozesse, die zu seinem Abbau führen, sind somit geeignete Angriffspunkte für eine „pharmakologische Gentherapie“.

Voraussetzung für die Untersuchung dieser Hypothese ist die Erzeugung geeigneter Tiermodelle, in denen die Auswirkung eines verzögerten oder blockierten Abbaus des p27 Proteins auf die Tumorentstehung untersucht werden kann. Derartige Tiermodelle sind in unserer Arbeitsgruppe etabliert worden. In einem dieser Modellsysteme ist der Abbau des p27 Proteins durch Phosphorylierung an T187 durch Mutation in T187A blockiert. Darüber hinaus haben unsere Arbeiten belegt, dass der skp2 vermittelte Abbau von p27 in Leber, Lungen und Nierenepithelien einen zentralen Mechanismus zur Kontrolle von Zellteilung und Zellwachstum darstellt. Des Weiteren gelang die biochemische Beschreibung eines weiteren Abbaumechanismus des p27 Proteins, der die Stabilität des Proteins insbesondere in ruhenden Zellen kontrolliert. In aktuellen Arbeiten zeigt die Arbeitsgruppe, dass der Abbau von p27 die Adenom-Karzinom-Sequenz von intestinalen Tumoren kennzeichnet und dass die Stabilisierung von p27 (durch Verhinderung des Phosphorylierungs-induzierten Abbaus) die Tumorprogression an

diesem kritischen Übergang hemmt. Diese Arbeiten belegen den „proof of principle“ für einen neuen Therapieansatz, in dem die Verhinderung des proteolytischen Abbaus von p27 zu einer Blockade der Tumorprogression führt.

Basierend auf diesen Ergebnissen hat unsere Arbeitsgruppe zelluläre Assaysysteme etabliert, mit deren Hilfe Substanzen identifiziert werden können, die den Abbau des p27 Proteins blockieren. Eines dieser Assaysysteme beruht auf der stabilen Expression eines p27-GFP Fusionsproteins in menschlichen Tumorzelllinien. Nach Behandlung der p27-GFP positiven Zellen mit Substanzen, die den Abbau von p27 hemmen, kommt es zu einer Zunahme der Fluoreszenz, was mit Hilfe eines automatisierten Systems detektiert werden kann. Dieses Assaysystem ist bereits zur Analyse von mehr als 8000 Wirkstoffkandidaten sowie einer Sammlung von Naturstoffen am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) eingesetzt worden.

Im Rahmen dieser Untersuchungen sind mehrere Wirkstoffkandidaten identifiziert worden, die zu einer Stabilisierung des p27 Proteins in Tumorzellen führen. Diese Substanzen befinden sich derzeit in verschiedenen Phasen der präklinischen Entwicklung.

HZI150006 reveals a critical role for the tumor suppressor protein p27kip1 in mediating anti-tumor activities in response to proteasome inhibition. Irina Nিকেleit, Steffen Zender, Florenz Sasse, Robert Geffers, Gudrun Brandes, Inga Sörensen, Heinrich Steinmetz, Stefan Kubicka, Teresa Carlomagno, Dirk Menche, Jan Buer, Achim Gossler, Michael P. Manns, Markus Kalesse, Ronald Frank and Nisar P. Malek (in revision).

■ Projektleiter: Nisar P. Malek; beteiligte Wissenschaftler: Irina Nিকেleit; Steffen Zender; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Weitere Forschungsprojekte

Identifizierung des molekularen Mechanismus durch den p27kip1 die Differenzierung von Kolonkarzinom beeinflusst

■ Projektleiter: Nisar P. Malek; Förderung: DFG (Einzelantrag)

Hepatozelluläres Karzinom: Kontrolle proteolytischer Mechanismen zur Aufrechterhaltung der Gewebshomöostase in Leberepithelien

■ Projektleiter: Nisar P. Malek; Förderung: DFG (KFG)

Gentherapeutische Strategien zur Verbesserung der Hepatozyten-Transplantation

■ Projektleiter: Nisar P. Malek; Förderung: DFG (SFB 738)

Das F-Box Protein skp2 als potentiell Target innovativer Tumorthapien

■ Projektleiter: Nisar P. Malek; Förderung: Deutsche Krebshilfe im Rahmen des Max-Eder-Programmes

Exzellenzinitiative an der MHH (REBIRTH)

■ Leiter der AG Zellproliferationskontrolle: Nisar P. Malek; Förderung: DFG

Mechanismen der Cyclin E induzierten genetischen Instabilität in der Entstehung maligner Tumoren

■ Projektleiter: Nisar P. Malek; Förderung: Sander-Stiftung

Identifizierung, funktionelle Analyse und Entwicklung von medizinischen Wirkstoffkandidaten

■ Projektleiter: Nisar P. Malek; Förderung: BioRegio Förderung des BMBF

Molekulargenetische Analyse des Homeoboxtranskriptionsfaktors Noto: Regulation und Zielgene

■ Projektleiter: Achim Gossler; Förderung: DFG

Analyse der biochemischen Äquivalenz der Notchliganden Dll1 und Dll3

■ Projektleiter: Achim Gossler; Förderung: DFG

Struktur-Funktionsanalysen des Notchliganden Dll1

■ Projektleiter: Achim Gossler; Förderung: DFG

Analyse der Rolle von Notch Signalen im paraxialen Mesoderm mittels konditioneller Notchaktivierung

■ Projektleiter: Achim Gossler; Förderung: Grundausrüstung

Untersuchungen zur Funktion des Notchliganden Dll1 im vaskulären Endothel

■ Projektleiter: Achim Gossler; Förderung: DFG (KFG)

Exzellenzinitiative an der MHH (REBIRTH)

Untersuchungen zur Funktion der Notchsignalübertragung im Lungenepithel

■ Projektleiter: Achim Gossler; Förderung: DFG

Funktionelle Charakterisierung spezifisch im Darmepithel exprimierter Gene

■ Projektleiter: Achim Gossler; Förderung: DFG (GK705), Grundausrüstung

Die Funktion von Uncx4.1 in der anterior-posterioren Polarisierung der Somiten der Maus

■ Projektleiter: Andreas Kispert; Förderung: DFG

Funktionelle Analyse des Tbx18 Gens in der Somitogenese der Maus

■ Projektleiter: Andreas Kispert; Förderung: DFG

Analyse der funktionellen Redundanz der T-Box-Transkriptionsfaktoren Tbx15 und Tbx18 in der Entwicklung der Gliedmaßen in der Maus

■ Projektleiter: Andreas Kispert; Förderung: DFG

Funktionelle Analyse des Tbx20 Gens in der Herzentwicklung der Maus

■ Projektleiter: Andreas Kispert; Förderung: EU

Funktionelle Analyse von T-Box Genen in der Entwicklung des Innenohrs der Maus

■ Projektleiter: Andreas Kispert; Förderung: DFG, Grundausrüstung

Funktionelle Analyse von Tbx18 in der Entwicklung des Ureters der Maus

■ Projektleiter: Andreas Kispert; Förderung: DFG

Funktionelle Analyse des Tbx18 Gens in der Entwicklung des Herzens der Maus

■ Projektleiter: Andreas Kispert; Förderung: EU

Funktionelle Charakterisierung des Tbx8 Gens der Maus

■ Projektleiter: Andreas Kispert; Förderung: DFG

Biochemische Charakterisierung von Tbx18

■ Projektleiter: Andreas Kispert; Förderung: DFG, Grundausrüstung

Exzellenzinitiative an der MHH (REBIRTH):

Funktionelle Analyse von T-Box Genen in der Leberentwicklung

■ Projektleiter: Andreas Kispert; Förderung: DFG

Exzellenzinitiative an der MHH (REBIRTH):

Genetische Analyse der Epikardentwicklung in der Maus

■ Projektleiter: Andreas Kispert; Förderung: DFG

Originalpublikationen

Airik R, Kispert A. Down the tube of obstructive nephropathies: the importance of tissue interactions in ureter development. *Kidney Int* 2007; 72:1459-67.

Andreou AM, Pauws E, Jones MC, **Singh MK, Bussen M**, Doudney K, Moore GE, **Kispert A**, Brosens JJ, Stanier S. TBX22 missense mutations found in X-linked cleft palate (CPX) patients affect DNA binding, sumoylation and transcriptional repression. *Am J Hum Genet.* 2007; 81:700-12.

Beckers A, Alten L, Viebahn C, Andre P, **Gossler A.** The mouse homeobox gene *Noto* regulates node morphogenesis, notochordal ciliogenesis, and left-right patterning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:15765-70.

Cheng H-T, Kim M, Valerius MT, Surendran K, **Schuster-Gossler K, Gossler A**, McMahon AP, Kopan R. Notch2, but not Notch1, is required for proximal fate acquisition in the mammalian nephron. *Development* 2007; 134:801-11.

Estrach S, **Cordes R**, Hozumi K, **Gossler A**, Watt FM. Role of the Notch ligand *Delta1* in embryonic and adult mouse epidermis. *J Invest Dermatol* 2007; 1523-1747 (electronic).

Farin HF, Bussen M, Schmidt MK, Singh MK, Schuster-Gossler K, Kispert A. Transcriptional repression by the T-box proteins *Tbx18* and *Tbx15* depends on *Groucho* corepressors. *J Biol Chem* 2007; 282:25748-59.

Geffers I, Serth K, Chapman G, Jaekel R, **Schuster-Gossler K, Cordes R**, Sparrow DB, Kremmer E, Dunwoodie SL, Klein T, **Gossler A.** Divergent functions and distinct localization of the Notch ligands *DLL1* and *DLL3* in vivo. *J Cell Biol* 2007; 178:465-76.

Kaelin RE, Kretz MP, Meyer AM, **Kispert A**, Heppner FL, Brändli AW. Paracrine and autocrine mechanisms of apelin signaling govern embryonic and tumor angiogenesis. *Dev Biol* 2007; 305:599-614.

Kirchhoff TD, Bleck JS, Dettmer A, Chavan A, Rosenthal H, Merkesdal S, Frericks B, Zender L, **Malek NP**, Greten TF, Kubicka S, Manns MP, Galanski M. Transarterial chemoembolization using degradable starch microspheres and iodized oil in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: evaluation of tumor response, toxicity, and survival. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6(3):259-66.

Limbourg A, Ploom M, Elligsen D, **Sörensen I**, Ziegelhoeffer T, **Gossler A**, Drexler H, Limbourg FP. The Notch ligand *Delta-like 1* (*Dll1*) is essential for postnatal arteriogenesis. *Circ Res* 2007; 100:363-71.

McEvoy JD, **Kossatz U, Malek N**, Singer, JD. Constitutive turnover of cyclin E by *Cul3* maintains quiescence. *Mol Cell Biol* 2007; 27(10):3651-66.

Reggiani L, Raciti D, **Airik R, Kispert A**, Brändli AW. The prepattern transcription factor *Ir3* directs nephron segment identity. *Genes Dev* 2007; 21:2358-70.

Schuster-Gossler K, Cordes R, Gossler A. Premature myogenic differentiation and depletion of progenitor cells cause severe muscle hypotrophy in *Delta1* mutants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:537-42.

Teppner I, Becker S, Hrabe de Angelis M, **Gossler A**, Beckers J. Compartmentalised expression of *Delta-like 1* in epithelial somites is required for

the formation of intervertebral joints. *BMC Dev Biol* 2007; 7:68.

Wittler L, Shin E-H, Grote P, **Kispert A, Beckers A, Gossler A**, Werber M, Herrmann BG. Expression of *Msgn1* in the presomitic mesoderm is controlled by synergism of WNT signaling and *Tbx6*. *EMBO Rep* 2007; 8:784-9.

Yamanaka Y, Tamplin OJ, **Beckers A, Gossler A**, Rossant J. A changing genetic hierarchy regulates morphogenesis in three regions of the mouse notochord. *Dev Cell* 2007; 13:884-96.

Übersichtsarbeiten

Kossatz U, Malek NP. p27: tumor suppressor and oncogene ...? *Cell Res* 2007; 17:832-3.

Malek NP, Greten T, Kubicka S. [Systemic treatment of liver and biliary tumors]. *Internist (Berl)* 2007; 48:46-9.

Nickeleit I, Zender S, Kossatz U, Malek NP. p27kip1: a target for tumor therapies? *Cell Div* 2007; 2:13.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 17 Abstracts veröffentlicht.

Habilitationen

Nisar Peter Malek (PD Dr. med.) (Venia Legendi für das Fach Innere Medizin): Regulation und Funktion des Tumorsuppressorproteins p27kip1 in der Organregeneration und der Entstehung maligner Tumoren.

Promotionen

Anja Beckers (Dr rer. nat.): Funktionelle Analyse des murinen Homeobox Transkriptionsfaktors Noto.

Uta Kossatz-Böhlert (Dr. rer. nat.): Die Funktion von Cyclin E und Skp2 in der Regulation der Proliferation und genetischen Instabilität in Hepatozyten der Maus.

Aravind Sekhar (PhD): Functional analysis of genes specifically expressed in the intestinal epithelium.

Diplom- und Bachelorarbeiten

Anna Trincone (Dipl.-Biol.): Expressionsanalyse potentieller Zielgene des Homöobox-Transkriptionsfaktors Noto.

Simon Danisch (B.Sc. Biologie): Expressionsanalyse der Komponenten des Wnt-Signalwegs in der Innenohrentwicklung der Maus.

Wissenschaftspreise

Juliane Feller (Dipl.-Biol.): Posterpreis bei der 17. Jahrestagung der Gesellschaft für Entwicklungsbiologie (GfE) in Marburg zum Thema "Is Notch1 the generator of the segmentation clock? "

Mark-Oliver Trowe (Dipl.-Biol.): Posterpreis bei der 17. Jahrestagung der Gesellschaft für Entwicklungsbiologie (GfE) in Marburg zum Thema "Deafness caused by *Tbx18* deficiency".

Reena Singh (M.Sc.): Posterpreis beim Retreat des MD/PhD-Programms "Molecular Medicine" der MHH zum Thema "Functional and biochemical analysis of *Tbx20* in cardiac development".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Achim Gossler (Prof. Dr. rer. nat.): Fachgutachter für das Fach "Entwicklungsbiologie" im Fachkollegium "Grundlagen der Biologie und Medizin" der DFG; Reviewertätigkeit für die Zeitschriften *Development*, *Genes and Development*, *Nature*, *Science*.

Andreas Kispert (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter der DFG; Gutachtertätigkeit für die Zeitschriften Proceedings of the National Academy of Science U S A, Journal of Clinical Investigation, Development, European Journal of Human Genetics, Gene Expression Patterns.

Nisar P. Malek (PD Dr. med): Gutachter der DFG und der Robert Bosch Stiftung; Reviewer für die Zeitschriften: EMBO Journal, Molecular Biology of the Cell, Oncogene, EMBO Reports, Glia, Cell Cycle.

Institut für Transfusionsmedizin

■ **Direktor: Prof. Dr. Rainer Blasczyk**

Tel.: 0511 / 532-6700 • E-Mail: blasczyk.rainer@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/217.html

Forschungsprofil

Am Institut für Transfusionsmedizin bestehen die Forschungsschwerpunkte molekulare Immungenetik, molekulare Immunhämatologie, Zelltherapie und Zytapheresetechniken. Der Schwerpunkt molekulare Immungenetik befasst sich mit der allogenen Stammzelltransplantation und der zentralen Fragestellung, wie die unerwünschten Graft versus Host und Host versus Graft Reaktionen (GvHR und HvGR) abgeschwächt werden können und wie die in der allogenen Immuntherapie erwünschte Graft versus Leukemia Reaktion (GvLR) selektiv genutzt werden kann. In mehreren Projekten werden daher auf genomischer und proteomischer Ebene sowohl MHC als auch MHC-vermittelte non-MHC Effekte untersucht. Die zelltherapeutischen Forschungsprojekte befassen sich mit Strategien zur Toleranzinduktion für ein verbessertes Engraftment von Stamm- und Vorläuferzellen im Rahmen allogener regenerativer Therapiekonzepte. Zudem werden gentechnische Stammzellmodifikationen untersucht, unter anderem um über eine in vivo Selektion adulter Stammzellen das Engraftment zu verbessern. Der Schwerpunkt Molekulare Immunhämatologie befasst sich mit erythrozytär exprimierten Proteinen in diagnostisch und therapeutisch relevanten Fragestellungen. Ziele der Projekte in diesem Schwerpunkt konzentrieren sich auf genomische Charakterisierungen und Profiling erythrozytär exprimierter Gene sowie die Charakterisierung und Beeinflussung der erythrozytären Protein-Expression. Zytaphereseverfahren kommen bei der Bereitstellung definierter Zielzellen (Stammzellen, Granulozyten, Thrombozyten) zum Einsatz. Im Rahmen klinischer Studien wird untersucht, inwieweit der Zellertrag dieser Verfahren für Granulozyten, Stammzellen und Thrombozyten gesteigert werden kann bei gleichzeitiger Verminderung der Belastungen für gesunde Blutspender.

Forschungsprojekte

Genetische Korrektur des PIG-A Gendefekts bei der Paroxysmalen Nächtlichen Hämoglobinurie (PNH)

Die beiden großen Herausforderungen, die zu lösen sind, um die Stammzellgentherapie therapeutisch einsetzen zu können, sind die niedrige Gentransfereffizienz, die mit den derzeit zur Verfügung stehenden Vektorsystemen erreicht wird, und das Risiko der Insertionsmutagenese durch die Integration des Vektors in das Genom der Zielzelle. Für eine erfolgreiche Gentherapie vieler Erkrankungen ist daher ein Wachstumsvorteil für korrigierte Zellen vorteilhaft oder sogar notwendig. In Anbetracht dessen, dass bei der klinisch erfolgreichen X-SCID Studie keine Konditionierungstherapie angewandt wurde, ist es vorstellbar, dass die Dosis der Konditionierungsbehandlung bei Vorhandensein eines zusätzlichen

Selektionsvorteils reduziert und so die begleitende Toxizität verringert werden kann.

Die Expression eines Chemotherapieresistenzgens hat prinzipiell zwei klinische Anwendungsbereiche: Zum einen erlaubt es eine intensivere und früher nach Transplantation einsetzende Chemotherapie bei refraktärer oder rezidivierender Erkrankung, zum anderen kann es das Engraftment nach reduzierter Konditionierung durch in vivo Selektion der Spender-Hämatopoese verbessern. Diese Fähigkeit zur in vivo Selektion erlaubt für die Stammzellgentherapie möglicherweise eine Limitierung der Zahl zu transduzierender Stammzellklone und dadurch auch eine Verringerung des Risikos einer Insertionsmutagenese.

Die Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine erworbene klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen (HSC), bei der es durch eine somatische Mutation im sog. PIG-A Gen zu einem Defekt der Glykosylphosphatidyl (GPI)-verankerten Oberflächenproteine kommt. Vorarbeiten anderer Arbeitsgruppen legen nahe, dass die PNH prinzipiell durch einen stabilen Transfer der humanen PIG-A cDNA in HSC therapiert werden kann. Da PIG-A defiziente HSC gegenüber normalen bzw. gen-korrigierten HSC jedoch einen Wachstumsvorteil aufweisen, ist eine in vivo Selektionsstrategie zugunsten genkorrigierter Zellen bei der PNH für einen Therapieerfolg notwendig. Die PNH eignet sich besonders gut als Modellerkrankung zur Evaluation von in vivo Selektionsstrategien, da bei dieser Erkrankung immer ein Chimärismus von gesunden und erkrankten (GPI-defizienten) Zellen vorliegt. Dabei haben die GPI-defizienten Zellen einen Überlebensvorteil. Dementsprechend wäre eine Korrektur aller erkrankten HSC notwendig, um eine klinische Heilung zu erreichen. Da eine derartig effiziente Genkorrektur nicht realistisch ist und eine derart starke Konditionierung, die alle GPI-defizienten HSC eliminieren, zu toxisch wäre, muss man den genkorrigierten HSC einen effizienteren Wachstumsvorteil verschaffen.

Bicistronische Vektoren, die eine IRES (internal ribosomal entry site) enthalten, erlauben die gleichzeitige Expression von zwei Transgenen in einer Zielzelle. Wie oben beschrieben, kann ein selektiver Wachstumsvorteil für genkorrigierte Zellen entscheidend für einen klinisch-therapeutischen Erfolg sein. Eine besonders aussichtsreiche Variante eines Resistenzgens ist O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT). MGMT schützt die DNA vor alkylierenden Substanzen wie BCNU (Carmustin).

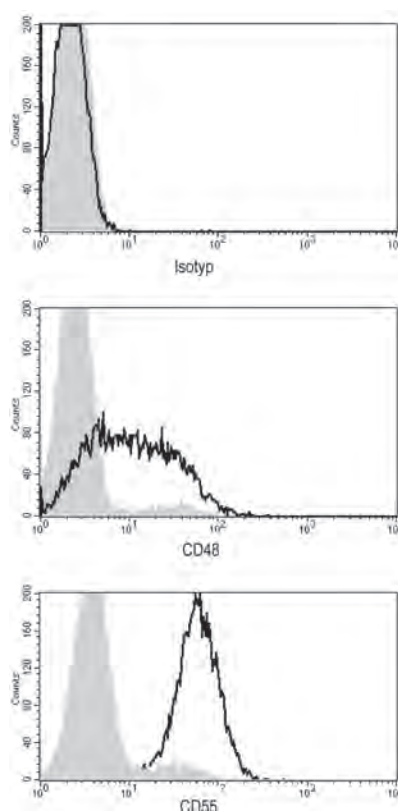


Abb.1: Expressionsstärke von CD48 und CD55 nach Selektion mit O6BG und BCNU (vergleiche in grau: unkorrigierte J7X)

Allerdings wird MGMT durch O6-Benzylguanin (BG) irreversibel inaktiviert. Eine mutierte Form, MGMT P140K, ist resistent gegenüber O6-Benzylguanin-vermittelter Inaktivierung. Hämatopoetische Zellen, welche ein Reporter gen und diese MGMT-Variante nach Transduktion mit einem gammaretroviralen Vektor exprimieren, konnten nach mehrmaliger Gabe von BG/BCNU im Mausmodell zu über 90% angereichert werden. Auch im Hundemodell war eine Selektion mit MGMT erfolgreich.

Ein sehr wichtiger Aspekt der Effizienz der Selektion mit MGMT ist, dass das zur Selektion eingesetzte Chemotherapeutikum (BCNU) tatsächlich auf Stammzellen und nicht erst (wie viele andere Chemotherapeutika) auf spätere Progenitoren toxisch wirkt. Der auf MGMT beruhende Selektionsmechanismus basiert demnach auf einem Überlebensvorteil der korrigierten Zellen und vermittelt nur einen indirekten Wachstumsvorteil. Es ist daher unwahrscheinlich, dass MGMT ein unkontrolliertes Wachstum vermittelt. Der vielversprechendste Ansatz für eine Gentherapie der PNH ist demnach die Koexpression des Chemoresistenzgens MGMT, zusammen mit dem korrigierenden PIG-A Gen.

Ein selektiver Wachstumsvorteil für genkorrigierte Zellen kann entscheidend für einen klinisch-therapeutischen Erfolg sein. Hämatopoetische Zellen, welche ein Reporter gen und mutiertes MGMT nach Transduktion mit einem gammaretroviralen Vektor exprimieren, konnten nach mehrmaliger Gabe von BG/BCNU im klinisch relevanten Hundemodell in vivo auf bis zu 98% angereichert werden. Wir konnten in dieser Studie weiterhin erstmals zeigen, dass eine allogene Transplantation gammaretroviral transduzierter hämatopoetischer Stammzellen durchführbar ist. Die Expression der P140K-Mutante des DNA Reparaturenzym MGMT bietet einen effizienten Schutz der Hämatopoese vor einer kombinierten Chemotherapie mit O6-Benzylguanin (BG) und O6-alkylierenden Substanzen (hier: BCNU) und erlaubt eine sehr effiziente Anreicherung genetisch veränderter Zellen und damit verbunden eine gezielte Beeinflussung des Chimärismus.

Zur Translation dieser Ergebnisse auf die PNH wurden PIG-A defiziente J7X Zellen mit einem PIG-A und GFP oder einem PIG-A und MGMTp140k koexprimierenden Vektor mit einem niedrigen MOI transduziert. Die initiale Gentransfereffizienz, gemessen als Differenz des Anteils CD48-exprimierender Zellen zwischen J7X und J7X-PIGAgfp oder J7X-PIGA-mgmt vor Behandlung, lag bei etwa 2,5%. Anschließend wurden die Zellen über 3 Wochen wöchentlich mit 20 µM O6-Benzylguanin (O6BG), gefolgt von 20 µM BCNU behandelt. Diese Zellen lassen sich durch dreimalige O6BG/BCNU-Behandlung auf über 95% CD48 und CD55-exprimierende Zellen anreichern (Abbildung 1). Die Gesamtzahl vitaler Zellen nimmt in allen Behandlungsgruppen deutlich ab, nur die MGMTp140k-exprimierenden Zellen proliferieren nach der dritten Behandlung weiter.

War der Anteil CD48 und CD55 positiver Zellen an der Gesamtpopulation der MGMTp140k tragenden Konstrukte vor der BCNU Behandlung niedrig (2,5%), so konnte der Anteil durch die Behandlung deutlich gesteigert werden (> 95%). Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass das Resistenzgen MGMTp140k in der Lage ist, den Zellen eine Resistenz gegenüber alkylierenden Substanzen wie BCNU zu vermitteln. Damit ist ein „proof of principle“ zur effizienten und stabilen Selektion genkorrigierter Zellen mit einem PIG-A Gendefekt gelungen.

■ Mitarbeiter: Horn PA, Elger K, Fleischmann G, Wurm M, Figueiredo C, Blasczyk R; Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

Molekulare Immunogenetik und Zelltherapie

Prozessierung rekombinanter humaner MHC-Proteine

■ Projektleiter: B. Eiz-Vesper; Förderung: BMBF/Industrie

Identifizierung immuntherapeutisch relevanter Minor Histokompatibilitätsantigen-Kandidaten

■ Projektleiter: B. Eiz-Vesper; Förderung: Stiftung

Verbesserung des Engraftments zellulärer Therapeutika

■ Projektleiter: A. Seltsam; Förderung: DFG im Rahmen der Exzellenzinitiative REBIRTH

Systematische Charakterisierung der Allogenität von HLA Klasse I Mismatches im artifiziell allogenen System

■ Projektleiter: R. Blasczyk; Förderung: Stiftung

Reduktion der Immunogenität von Vorläuferzellen durch Regulation der MHC-Expression

■ Projektleiter: A. Seltsam; Förderung: DFG, DAAD

Entwicklung eines Wissensmanagementsystems für die Stammzellbiologie

■ Projektleiter: R. Blasczyk; Förderung: BMBF (StemNet)

Computationally managing genetic diversity to find personalized GVL ligands

■ Projektleiter: D.S. DeLuca; Förderung: EU (AlloStem)

Genetische Korrektur des PIG-A Gendefekts bei PNH

■ Projektleiter: P. Horn, Förderung: Stiftung

Entwicklung eines bicistronischen Vektors zur Korrektur der PNH

■ Projektleiter: P. Horn, Förderung: Stiftung

SU ‚Embryonic Stem Cells‘

■ Projektleiter: P. Horn; Förderung: DFG im Rahmen der Exzellenzinitiative REBIRTH

Molekulare Immunhämatologie

Multicenterstudie zur systematischen Erfassung von Sequenzvariationen am ABO-Genort in der deutschen Bevölkerung

■ Projektleiter: A. Seltsam; Förderung: Industrie

Arzneimittelherstellung

Der Zellseparator COM.TEC und das Thrombozytenverfahren mit dem Set C5L im klinischen Einsatz: Beeinflußung von Apheresecharakteristika wie Sammeleffizienz oder Apheresezeit mit-tels Variation der ACD-A Zugabe

■ Projektleiter: H.-G. Heuft; Förderung: Industrie

Originalpublikationen

Ahrens J, Heuft H-G, *Goudeva Lilia*, Przemek M. Rhesus immune globulin fails to prevent immunization after rhesus incompatible blood transfusion. *Transfusion and Apheresis Science* 2007; 36: 139-42.

Alkharsah KR, Dedicoat M, **Blasczyk R**, Newton R, Schulz TF. Influence of HLA Alleles on Shedding of Kaposi's Sarcoma Herpesvirus in Saliva in an African Population. *J Infect Dis* 2007; 195: 809-16.

Bade-Doeding Christina, DeLuca DS, **Seltsam A**, **Blasczyk R**, *Eiz-Vesper Britta*. Amino acid 95 causes strong alteration of peptide position PÜ in HLA-B*41 variants. *Immunogenetics* 2007; 59: 253-9.

DeLuca DS, *Khattab Barbara*, **Blasczyk R**. A Modular Concept of HLA for Comprehensive Peptide Binding Prediction. *Immunogenetics* 2007; 59: 25-35.

Eiz-Vesper Britta, **Blasczyk R**, **Horn PA**. Description of the first HLA-DRB1 null allele. *Immunogenetics* 2007; 59: 507-10.

Eiz-Vesper Britta, **Blasczyk R**, **Horn PA**. Haplotype-specific amplification and nucleotide sequencing reveal the novel allele HLA-B*080104. *Tissue Antigens* 2007; 70: 71-2.

Eiz-Vesper Britta, **Deluca DS**, **Blasczyk R**, **Horn PA**. The nature of recombination in HLA-B*4207. *Tissue Antigens* 2007; 70: 164-8.

Elamin Nadra E, Elbashir MI, Elkhidir IM, Elghazali G, **Blasczyk R**, **Horn PA**. Identification of four new HLA-Cw alleles in the Sudanese population. *Tissue Antigens* 2007; 69: 270-2.

Elsner HA, *Eiz-Vesper Britta*, **Blasczyk R**, *Bade-Doeding Christina*. Allele-specific peptide presentation of human leukocyte antigens: implications for tumor immunotherapy. *Anticancer Res* 2007; 27: 2075-7.

Emmerich F, Schönemann C, Diederich G, **Horn PA**, Salama A. Identification of a novel HLA-DQB1 allele, HLA-DQB1*0632. *Tissue Antigens* 2008; 71: 94-5.

Figueiredo Constanca, **Horn PA**, **Blasczyk R**, **Seltsam A**. Regulating MHC expression for cellular therapeutics. *Transfusion* 2007; 47: 18-27.

Hahn U, Wermter J, **Blasczyk R**, **Horn PA**. Text mining: powering the database revolution. *Nature* 2007; 448: 130.

Horn PA, *Albis-Camps Marta*, *Verboom Murielle*, Bunce M, Yousaf K, Williams S, **Blasczyk R**. The nature of diversity of HLA-DRB1 exon 3. *Tissue Antigens* 2007; 70: 335-7.

Horn PA, Blasczyk R. Severe Combined Immunodeficiency-repopulating Cell Assay May Overestimate Long-term Repopulation Ability. *Stem Cells*. 2007; 25(12): 3271-2

Horn PA, Hallensleben M, Eiz-Vesper Britta, Blasczyk R. Sequence analysis of the new allele HLA-A*020112. *Tissue Antigens* 2007; 69: 361-2.

Movassaghi K, Jaques G, **Schmitt-Thomssen Angela**, Fischer EG, Paulus M, **Heuft H-G**, Schwella N. Evaluation of the COM.TEC cell separator in predicting the yield of harvested CD34+cells. *Transfusion* 2007; 47: 824-831.

Paine A, Oelke M, Blasczyk R, Eiz-Vesper Britta. Expansion of human cytomegalovirus-specific T lymphocytes from unfractionated peripheral blood mononuclear cells with artificial antigen-presenting cells. *Transfusion* 2007; 47: 2143-52.

Seltsam A, Grueger Daniela, Blasczyk R. Prokaryotic versus eukaryotic recombinant Lutheran blood group protein for antibody identification. *Transfusion* 2007; 47: 1630-6.

Seltsam A, Strigens Susanne, Levene C, Yahalom V, Moulds M, Moulds JJ, Hustinx H, Weisbach V, Figueroa D, **Bade-Doeding Christina, DeLuca DS, Blasczyk R.** The molecular diversity of Sema7A, the semaphorin that carries the JMH blood group antigens. *Transfusion* 2007; 47: 133-46.

Seltsam A, Wagner FF, Grueger Daniela, Das Gupta C, Bade-Doeding Christina, Blasczyk R. Weak blood group B phenotypes may be caused by variations in the CCAAT-binding factor/NF-Y enhancer region of the ABO gene. *Transfusion* 2007; 47: 2330-5.

Verboom Murielle, Hallensleben M, Horn PA, Blasczyk R. Bioinformatic integration of biomechanics makes HLA sequencing universally applicable. *Tissue Antigens* 2007; 70: 338-9.

Übersichtsarbeiten

DeLuca DS, Blasczyk R. The immunoinformatics of cancer immunotherapy. *Tissue Antigens* 2007; 70: 265-71.

Horn PA, Figueiredo Constanca, Kiem HP. Gene therapy in the transplantation of allogeneic organs and stem cells. *Curr Gene Ther* 2007; 7: 458-68.

Oudshoorn M, **Horn PA**, Tilanus M, Yu N. Typing of potential and selected donors for transplant: methodology and resolution. *Tissue Antigens*. 2007; 69: 10-12.

Buchbeiträge

DeLuca DS, Blasczyk R. Implementing the Modular MHC Model for Predicting Peptide Binding. In: Darren R. Flower, ed., *Immunoinformatics*, Humana Press, 2007, pp. 261-271.

DeLuca DS, Blasczyk R. Histocheck. In: Darren R. Flower, ed., *Immunoinformatics*, Humana Press, 2007, pp. 395-405.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 46 Abstracts publiziert.

Habilitationen

B. Eiz-Vesper (Prof. Dr.): HLA und HLA-restringierte Peptide in der allogenen Transplantation hämatopoetischer Stammzellen – Perspektiven für die adaptive Immuntherapie (Transfusionsmedizin)

Promotionen

Daubert C. (Dr. med.): Induktion von spezifischen zytotoxischen T-Zellen gegen das Minorhistokompatibilitätsantigen HA-1 und Identifizierung potenziell immunogener Peptide zur Induktion des Graft versus Leukämie Effektes.

Bade-Döding C. (Dr. rer. nat.): Analyse der Peptidmotive von molekulargenetisch definierten HLA-A*66 Varianten: Einfluss von allelischen Aminosäureaustauschen auf Peptid-Ankerpositionen.

Strigens S. (Dr. med.): Molekulare Diversität des JMh-Blutgruppensystems.

Kollmann A. (Dr. med.): Genetische Diversität und Diversifizierung des ABO-Blutgruppensystems.

Wissenschaftspreise

Bade-Döding C, Eiz-Vesper B, Figueiredo C, Selt-sam A, Blasczyk R. Best Abstract Award of the European Federation for Immunogenetics (EFI) für die Arbeit 'Impact of amino acid substitutions at position 156 on T-cell recognition determined by lentivirally transducing selected HLA class I alleles in dendritic cells'.

DeLuca, D. EFI Bursary for the 21st European Immunogenetics and Histocompatibility Conference.

Kollmann A (Dr. med.) Promotionspreis der Medizinischen Hochschule Hannover zum Thema 'Genetische Diversität und Diversifizierung des ABO-Blutgruppensystems'.

Stipendiaten

Jaimes Yarúa (Dipl. Biol.), Stipendium über den Deutschen Akademischen Austauschdienst (DAAD).

Patente

Horn, P. A.: Verfahren und Stoffgemisch zur Verbesserung eines in vivo Gentransfers Aktenzeichen des DPMA: 10 2006 051 623.0.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

R. Blasczyk (Prof. Dr.): Fachgutachter des Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM, Frankreich), Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik, Vorstandsmitglied der European Federation for Immunogenetics, Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Cytonet Hannover GmbH, Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Cytonet GmbH & Co KG, Mitglied des Editorial Boards der Zeitschrift Tissue Antigens, Mitglied des Editorial Boards der Zeitschrift Transfusion Medicine and Hemotherapy, sowie für zahlreiche Zeitschriften gutachterlich tätig.

H.-G. Heuft (PD Dr.): Vorsitzender der Sektion Präparate und therapeutische Hämapherese der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) und ist gutachterlich für die DGTI und für zahlreiche wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig. Er hat im Jahre 2007 für die Arbeitsgemeinschaft der staatlichen und kommunalen Bluttransfusionsdienste (StKB) zwei wissenschaftliche Symposien ausgerichtet.

P. Horn (PD Dr.): Fachgutachter für die International Association for the Promotion of co-operation with scientists from the New Independent States of the Former Soviet Union (INTAS) und für die Research and Development Agency of Slovakia. Er ist Mitglied des Editorial Boards der Zeitschriften The Open Hematology Journal, The Open Tissue Engineering & Regenerative Medicine Journal und International Journal of Molecular Medicine and Advances. Er ist Editor-in-Chief des Internet

Journal of Hematology und er war gutachterlich für zahlreiche Zeitschriften tätig.

A. Seltsam(Prof. Dr.): Associate Editor des Internet Journal of Hematology und war gutachterlich für die Zeitschriften Blood, Transfusion, Vox Sanguinis, Eur J Haematol, Inter J Immunogenetics, Internet Journal of Hematology und BMC Genetics tätig.

Institut für Versuchstierkunde

■ **Direktor: Prof. Dr. Hans-Jürgen Hedrich**

Tel.: 0511 / 532-6567 • E-Mail: hedrich.hans@mh-hannover.de • [www:http://www.mh-hannover.de/219.html](http://www.mh-hannover.de/219.html)

Forschungsprofil

Das Fach Versuchstierkunde deckt ein breites Spektrum an Fragestellungen ab, wobei die Hauptaufgabe in der permanenten Optimierung der Tierhaltung für experimentelle Zwecke besteht. Neben den sich ständig ändernden Anforderungen des Tierschutzes müssen auch die experimentellen Erfordernisse eine weitestgehende Berücksichtigung finden. Eine besondere Rolle spielt hierbei die perioperativen Minderung von Schmerzen und Leiden der Versuchstiere über geeignete Narkoseverfahren und eine angepasste Analgesie. Weiterhin beeinflussen sowohl Mikroflora als auch genetische Faktoren das Reaktionsmuster der Versuchstiere in nicht unerheblichem Maße. In letzter Zeit bereiten insbesondere virale und parasitäre Infekte den Versuchstierhaltungen durch den intensiven Austausch von (gentechnisch modifizierten) Mausstämmen zunehmend Probleme. Dies bedeutet, dass die mikrobiologische und genetische Überwachung von Versuchstierpopulationen effizient gestaltet und permanent optimiert werden muss. Speziell der sichere Nachweis von Parvoviren der Maus ist aufgrund äußerst variabler Mausstamm-spezifischer Eigenschaften in der Routinediagnostik schwierig (Projekt: Mice Minute Virus). Wie mit den in Maushaltungen verbreiteten Norovirus-Infektionen umzugehen ist und ob sie Experimente beeinflussen ist bislang unklar. Die große Zahl gentechnisch modifizierter Stämme mit identischer Fellfarbe mit nicht selten segregierendem genetischem Hintergrund kann leicht zu unbewussten genetischen Kontaminationen durch Fehlverpaarungen führen. Hier müssen nicht nur für die zentralen, sondern auch für die experimentellen Zuchten praktikable und ökonomisch tragbare Lösungen erarbeitet und bereitgestellt werden.

Generell fungiert die Versuchstierkunde als Mittlerin zwischen Human- und Veterinärmedizin mit spezifischen Projekten der vergleichenden Medizin, wie der Suche nach neuen Tiermodellen, die pathophysiologische Prozesse beim Menschen 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 Mutationen mit dem Restgenom und/oder Umweltfaktoren, wie der mikrobiellen Umwelt. Es ist daher ein besonderes Anliegen der Versuchstierkunde gezielt nach neuen (genetisch determinierten) pathophysiologischen Versuchstiermodellen zu suchen und sie zu beforschen.

Forschungsprojekte

Untersuchungen zur Rolle von Dnd1 in der Entwicklung von Keimzelltumoren in der Ratte

Hodenkrebs ist eine der häufigsten Krebsformen bei Männern zwischen 15 und 35 Jahren. 95% dieser Neoplasien sind Keimzelltumore (TGCT: testicular germ cell tumor), von denen 3% als Teratome charakterisiert wurden. Die Inzidenz von Teratomen ist mit 38% der testikulären Keimzelltumoren bei Kindern wesentlich höher. Mit einem Anteil von nur 5% stellen die malignen Keimzelltumore des Ovars (OGCT: ovarian germ cell tumor) dagegen eine seltene Krebsformen dar.

In der 129-ter Maus führt eine Punktmutation im Exon 3 (C zu T) des Dnd1- Gens zur Einführung eines vorzeitigen Stopcodons (R178X) und einer c-terminalen Trunkierung des Proteins um 200 Aminosäuren. Die Mutation des Dnd1-Proteins verursacht in männlichen 129-ter/ter Mäusen Sterilität

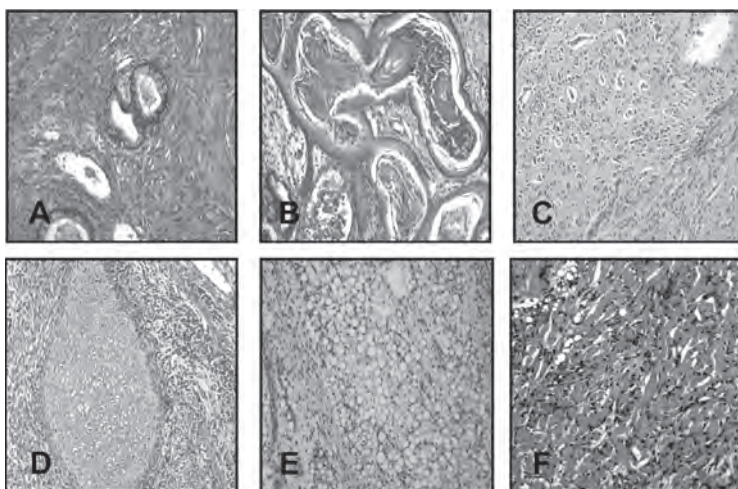


Fig1: Reife Gewebe in Teratomen von WKY-Dnd1ter-Ratten; Entodermal: A Drüsengewebe; Ektodermal: B Plattenepithel, C Neuronales Gewebe; Mesodermal: D Knorpel, E Fettgewebe, F Herzmuskelstrukturen

durch Verlust der primordialen Keimzellen (PGC: primordial germ cells) während der Ontogenese. Zugleich entwickeln 94% der männlichen 129-ter/ter Mäuse und 17% der 129-ter/+ Männchen TGCTs, die histologisch als Teratoma klassifiziert wurden. In heterozygoten Männchen 129-ter/+ führt ein translational silencing zu endgültigen Inaktivierung von Dnd1. Kürzlich haben Bhattacharya und Kollegen zeigen können, daß im embryonalen Hoden der Maus exklusiv die Isoform Dnd1- α exprimiert wird, deren trunkierte Form die neoplastische Transformation der primordialen Keimzellen initiiert. Im adulten Hoden wird dagegen neben der Isoform Dnd1- α auch die Spleißvariante Dnd1- β (Wildtyp) gebildet, die ausschließlich in Keimzellen exprimiert wird. Kürzlich haben Kedde und Kollegen gezeigt, dass das Dnd1-Protein an den 3'UTR-Bereich der mRNAs von p27, Lats2, Connexin 43, nanos 1 und TDRD7 bindet und die miRNA vermittelte Repression dieser Gene inhibiert. Verlust von Dnd1 bewirkt eine signifikante Reduktion der Expression von p27, Lats2 und Connexin 43.

Wir haben kürzlich eine spontane Mutation, ter, in WKY-Dnd1ter/Ztm-Ratten beschrieben, die in

homozygoten Tieren Teratome induziert. Während für die Maus gezeigt werden konnte, dass das *ter*-Allel, sowohl im Hinblick auf Keimzellzahl als auch die Inzidenz der Teratokarzinome, codominant wirkt, ist es in der Ratte rezessiver Natur und betrifft beide Geschlechter. Histologisch stellten sich diese Keimzelltumoren als partiell unreife Teratome dar, die aus reifen Geweben aller drei Keimblätter mit geringen Anteilen undifferenzierter pluripotenter Stammzellen bestehen (Fig.1). Bei männlichen Nachkommen sind Teratome im Alter von 14-224 Tagen, bei weiblichen Tieren zwischen 21 und 63 Tagen diagnostizierbar. Dieser signifikante Unterschied in der Tumorprogression ist wahrscheinlich auf den Einfluß geschlechtsspezifischer Hormone und parakriner Faktoren zurückzuführen. Während nahezu alle Weibchen bilateral Tumoren entwickeln, zeigen 50% der Männchen ein unilaterales Vorkommen. Histologisch betrachtet handelt es sich um partiell undifferenzierte Teratokarzinome (Länger et al, 2004). In Kooperation mit E. Cuppen, Hubrecht Laboratory, Institute for Developmental Biology, Utrecht, NL, konnten wir über eine Koppelungsanalyse an 44 Tieren einer WKY-*ter* x SPRD-Cu3 F2 Population das *ter* Allel mit Hilfe von 52 polymorphen Mikrosatellitenmarkern

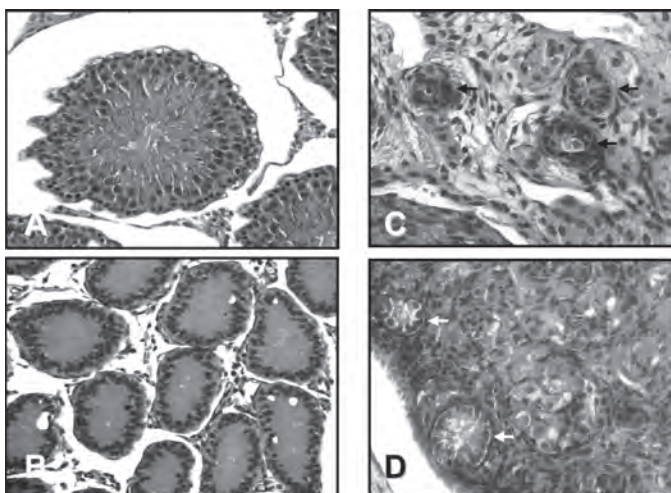


Fig.2: Hoden von 6 Wochen alten Ratten A Wildtyp B *ter/ter*; Ovarien von 6 Wochen C wt; schwarze Dreiecke: Primärfollikel mit primären Oocyten; *ter/ter*; weiße Dreiecke: degenerierte Primärfollikel

(LOD=3,25) und anschließender Kartierung mit 64 polymorphen SNP-Markern auf Chromosom 18p11 lokalisieren. Die nachfolgende Sequenzierung zeigte, dass analog zu den Ergebnissen zur *ter*-Mutation in der Maus im Ratten-Stamm WKY-Dnd1*ter*/Ztm eine Punktmutation im Exon 4 (G zu A) ein vorzeitiges Stopcodon (W288X) generiert mit Verlust von 62 Aminosäuren am *c*-Terminus des Proteins. Diese stark konservierte Region, die durch Punktmutationen sowohl in der Maus und auch in Ratte eliminiert wird, ist als *ter*- Domäne essentiell für die Funktionsfähigkeit von Dnd1.

Mittels RT-PCR-Untersuchungen und Sequenzierung konnte gezeigt werden, dass in der Ratte in embryonalen Keimdrüsen und im adulten Ovar nur die Wildtyp-Form von Dnd1 exprimiert wird. Im adulten Hoden wurde zusätzlich die alternativ gespleißte Isoform Dnd1- γ , die durch Verlust der Exons 2 und Exon 3 gekennzeichnet ist, detektiert.

Präparationen von Nebenhoden und histologische Untersuchungen des Hodengewebes von *ter/ter*-Ratten im Vergleich zu Wildtyp-Tieren im Alter von 6 und 9 Wochen zeigten, dass die ho-

mozygote Dnd1-Mutation Sterilität verursacht. Weder in den Samenkanälchen nicht-neoplastischen Hodengewebes, noch im Nebenhoden von ter/ter-Ratten konnten Spermatozyten, Spermatisden oder Spermien nachgewiesen werden. Histologische Befunde an Ovarien im Alter von 3 bis 9 Wochen belegen, dass in Wildtyp-Weibchen eine normale Entwicklung der Follikel bis zur Geschlechtsreife abläuft. Im Gegensatz dazu konnten in den ter/ter-Tieren keine primären Oocyten bei gleichzeitigen Fehlbildungen der Follikel nachgewiesen werden. Analog zu den Erkenntnissen zu Dnd1-Mutationen in Maus und Zebrafisch ist auch in der Ratte von einem Verlust der primordialen Keimzellen während der Embryonalentwicklung auszugehen. Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass Dnd1 als Survival-Faktor und potentiell Tumorsuppressorgen in Keimzellen fungiert.

Wir haben darüber hinaus begonnen, congenetische Dnd1ter-Stämme mit distinktem genetischem Hintergrund (DA, LEW, BN) zu generieren, um die Modulation des Phänotyps der ter-Mutation durch Modifier-Gene untersuchen zu können. Desweiterhin wurden ein Projekt begonnen, um die Inaktivierung von Dnd1 in ter/ter-Ratten aus WKY-Dnd1ter/Ztm durch ein induzierbares transgenes Wildtyp-Dnd1 phänotypisch zu rekonstituieren, um den kausalen Zusammenhang von Keimzelltumorbildung und Dnd1-Mutation darzustellen. primordialer Keimzellen zu gewinnen.

Die daraus gewonnenen Erkenntnisse sollen helfen, die molekularen Grundlagen der neoplastischen Transformation und der Tumorprogression von Keimzelltumoren aufzuklären. Außerdem sollen diese Ergebnisse der Etablierung der WKY-Dnd1ter/Ztm-Ratte als Modellorganismus für die Untersuchung der molekularen Mechanismen der Entwicklung von humanen Keimzelltumoren dienen.

Weitere Forschungsprojekte

Entwicklung, Zucht und Haltung keimfreier Mausstämmen und Durchführung gnotobiotischer Experimente

■ Projektleiter: H. J. Hedrich, M. Dorsch; Förderung: SFB 261, Projekt Z1

Biomethylierung Bismut-haltiger Pharmazeutika im Darm keimfreier Mäuse

■ Projektleiter: H. J. Hedrich, M. Dorsch; Kooperation mit der Universität Duisburg-Essen, Prof. Hensel

Endometriose und Krebs

■ Projektleiter: M. Dorsch; Kooperation mit der Florida State University, Prof. K. Berkley

Hyperovulation von Meerschweinchen sowie Kryokonservierung und Embryotransfer präimplantatorischer Embryonen

■ Projektleiter: M. Dorsch

Therapie des caninen Prostatakarzinoms durch Hemmung des Gens HMGA2 im Mausmodell

■ Projektleiter: H. Jürgen Hedrich; Förderung: Rebirth; Kooperation mit der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Prof. Nolte und Universität Bremen

Minute Virus of Mice

Gefahr der Erregerübertragung beim Embryotransfer und Sensitivität der serologischen Diagnostik in Abhängigkeit vom Stamm der zu untersuchenden Mäuse und der Infektionsdauer

■ Projektleiter: A. Bleich; Förderung: Gesellschaft für Versuchstierkunde

Etablierung eines virologischen Untersuchungspanels für Gerbils

■ Projektleiter: A. Bleich; Förderung: Gesellschaft für Versuchstierkunde

Cd14 als Kandidatengen für experimentelle chronisch entzündliche Darmerkrankungen

■ Projektleiter A. Bleich; Förderung: HILF

Sensibilität gegenüber Escherichia coli Nisse 1917 in Abhängigkeit von Mausstamm und Umweltfaktoren

■ Kooperation innerhalb des SFB621

Rolle bakterieller DNA-Sequenzen bei experimenteller Colitis

■ Projektleiter A. Bleich; Kooperation: F. Obermeier (Klinikum der Universität Regensburg; Förderung: DFG

Charakterisierung des Hauptsuszeptibilitätslocus Cdc51 für chronisch entzündliche Darmerkrankungen

■ Projektleiter A. Bleich

Intraoperative EEG-Analyse bei großen Versuchstieren: Untersuchungen zur Entstehung traditioneller und paradoxer Weckreaktionen während der chirurgischen Manipulation und zur Beziehung zwischen Veränderungen der EEG-Spektralparametern und autonomen nozizeptiven Reaktionen

■ Projektleiter: K. Otto; Förderung: Eclam-Eslav-Foundation

Postoperative Schmerzbeurteilung bei Versuchstieren Bestimmung speziesspezifischer Verhaltensmuster für die Identifikation und Behandlung postoperativer Schmerzzustände

■ Projektleiter: K. Otto

Etablierung bildgebender Verfahren mit Hilfe des IVIS System 200

■ Projektleiter: Dr. Dirk Wedekind, Dr. Eva Bleich; Kooperation mit den Arbeitsgruppen des SFB 261 und des SFB 566; Förderung: DFG

Funktionelle und genetische Charakterisierung der LEW.1AR1-iddm Ratte. Ein Tiermodell für den Diabetes mellitus Typ1

■ Projektleiter: Prof. Hans Jürgen Hedrich, Dr. Dirk Wedekind; Kooperation: Abteilung Klinische Biochemie der MHH, Prof. Lenzen; Förderung: DFG

Funktionelle und genetische Charakterisierung der LEW-Myo15ci2 Ratte. Ein Tiermodell für Syndromale Taubheit

■ Projektleiter: Prof. Hans Jürgen Hedrich, Dr. Dirk Wedekind, Nadine Held; Kooperation: Frau Dr. Birgit Weinhold aus der Abteilung Zelluläre Chemie der MHH; Förderung: DFG

Charakterisierung des C5a-Rezeptors im Tiermodell mittels humanisierter C5a-Rezeptor knock-in Mäuse

■ Projektleiter: Dr. Dirk Wedekind; Kooperation: Prof. Andreas Klos aus der Abteilung Medizinische Mikrobiologie der MHH; Förderung: DFG: SFB 566 Teilprojekt A04

Etablierung eines Infektionsmodells unter Einsatz eines transgenen Mausmodells für Cystische Fibrose

■ Projektleiter: Dr. Dirk Wedekind; Kooperation: PD Ulrich Baumann, Kinderklinik der MHH Pneumologische Ambulanz; Förderung: DFG: GRK1441

MHC silencing durch stabile RNA Interferenz in allogenen Zelltransplantaten

■ Projektleiter: Prof. Hans Jürgen Hedrich, Dr. Dirk Wedekind; Kooperation: Prof. Rainer Blascyk, Dr. Constanca Figueriedo, Abteilung Transfusionsmedizin der MHH

Originalpublikationen

Dorsch MM, Wedekind D, Kamino K, Hedrich HJ. Cryopreservation and orthotopic transplantation of rat ovaries as a means of gamete banking. *Lab Anim.* 2007 Apr;41(2):247-54.

Glage S, Kamino K, Jörns A, Hedrich HJ, Wedekind D. Hereditary hyperglycaemia and pancreatic degeneration in Guinea Pigs. *J Exp Anim Sci,* 2007;43:309-17.

Glage S, Dorsch M, Hedrich HJ, and Bleich A. Rederivation of Helicobacter hepaticus-infected gerbils by cesarian section and cross fostering to rats and mice. *Lab Anim.* 2007;41:103-10.

Bleich A, Sundberg JP, Smoczek A, von Wasielewski R, de Buhr MF, Janus LM, Julga G, Ukena S, Hedrich HJ, and Gunzer F. Sensitivity

to *Escherichia coli* Nissle 1917 in mice is dependent on environment and genetic background. *Int J Exp Path*, 2007 (OnlineEarly)

Ukena SN, Singh A, Dringenberg U, Engelhardt R, Seidler U, Hansen W, **Bleich A**, Bruder D, Franzke A, Rogler G, Suerbaum S, Buer J, Gunzer F, and Westendorf AM. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity. *PLoS ONE*, 2:e1308, 2007. Available from: <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0001308>. eISSN-1932-6203.

Ruelicke T, Montagutelli X, Pintado B, Thon R, **Hedrich HJ**. FELASA guidelines for the production and nomenclature of transgenic rodents. *Lab Anim*. 2007;41:301-311, 2007.

Buchbeiträge, Monographien, Herausgeberschaft von Büchern

Gärtner K, Glage S, Huaroto-Levy I. Die Tierversuchsforderung für medizinische Forschung in der Helsinki-Deklaration: Kontroversen zu Tierethik-Konzepten. In: Frewer A, Schmidt U, Hrsg. *Standards der Forschung – Historische Entwicklung und ethische Grundlagen klinischer Studien*, Band 1. Frankfurt: Peter Lang; 2007. p. 115-34.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 6 Abstracts publiziert.

Promotionen

Nadine Held (Dr. med. vet.): Strukturelle, funktionelle und genetische Analyse der LEW/Ztm-ci2 Ratte - ein Tiermodell für syndromale Taubheit. http://elib.tiho-hannover.de/dissertations/heldn_ss07.pdf.

Stipendiaten

Maike de Buhr (PhD, MHH): Stipendium der MHH im Rahmen des ZIB-Programms.

Lydia Janus (PhD, MHH): Wilhelm Hirte Stipendium.

Gwen Julga (PhD TiHo): Studienstiftung des Deutschen Volkes.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hans J. Hedrich (Prof. Dr. med. vet.): ECLAM (European College of Laboratory Animal Medicine), Mitglied des Beirats, Mitglied des Examination Committees, Chief Examiner, Präsident des Colleges (Januar 2005-2008), Mitglied der Tierschutzkommission beim BMELV (seit 1996), Tierärztekammer Niedersachsen: Vorsitzender der Prüfungskommission für die Prüfung zum Fachtierarzt für Versuchstierkunde; Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS): Mitglied des Beirats, Mitglied des Ausschusses für Versuchstierzucht und Genetik; ESLAV (European Society of Laboratory Animal Veterinarians): Mitglied des Beirats; Gesellschaft zur Förderung der biomedizinischen Wissenschaft (GFBF): Mitglied des Beirats & Vorsitzender; Mitglied, Intl. Rat Genome and Nomenclature Committee (RGNC); Fachgutachter der DFG sowie weiterer Forschungsförderungseinrichtungen; Editor JEAnS, *Laboratory Animals*; Tierschutzbeauftragter der MHH.

Klaus Otto (Prof. Dr. med. vet.): ECVA (European College of Veterinary Anaesthetists), Vorsitzender der Prüfungskommission, Vice-President des Colleges (seit September 2005); ECLAM (European College of Laboratory Animal Medicine), Mitglied des Credentials Committee; Tierärztekammer Niedersachsen, Vorsitzender der Prüfungskommission für die Prüfung zum

Fachtierarzt für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie.; Reviewer, Laboratory Animals, Research in Veterinary Science, Veterinary Anaesthesia and Analgesia.

Dirk Wedekind (Dr. rer. nat.): Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS), Mitglied des Ausschusses für Versuchstierzucht und Genetik; Industrie und Handelskammer Hannover, Mitglied des Prüfungsausschusses der IHK Berufszweig Biologielaborant; stellvertretender Tierschutzbeauftragter der MHH; Reviewer JEAnS, Lab. Animals, Lab. Animal Sci., ILAR.

Martina Dorsch (Dr. rer. nat.): Mitglied des Vorstandes der Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS); Member of the Committee of Management and Executive Committee of Laboratory Animals Limited; stellvertretende Tierschutzbeauftragte der MHH; Reviewer JEAnS, Lab. Animals, Lab. Animal Sci.; Strahlenschutzbeauftragte für das ZTL; stellvertretende Beauftragte für gentechnische Sicherheit des ZTL.

André Bleich (PhD): Mitglied Hygieneausschuss der Gesellschaft für Versuchstierkunde.

Institut für Virologie

■ Direktor: Prof. Dr. Thomas F. Schulz

Tel.: 0511 / 532-6736 • E-Mail: schulz.thomas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/221.html

Forschungsprofil

Thematische Schwerpunkte des Instituts für Virologie sind die Pathogenese sowie die Mechanismen des Zelleintritts und der Latenz großer DNA-Viren (Herpes- und Adenoviren); weiterhin besteht ein Interesse an der Familie der Retro- und Enteroviren, am Hepatitis C Virus sowie an emerging viruses wie Filo- und Coronaviren. Infektionen mit Herpes- und Adenoviren stellen ein großes, teilweise sogar lebensbedrohliches Risiko für immunsupprimierte Patienten dar, eine für die MHH besonders wichtige Patientengruppe.

Das Institut verfügt über sieben Arbeitsgruppen, die von Prof. Dr. med. Thomas F. Schulz (Kaposi Sarcoma Herpesvirus/humanes Herpesvirus 8), Prof. Dr. rer. nat. Martin Messerle (Cytomegalovirus), Prof. Dr. rer. nat. Beate Sodeik (Herpes simplex-Virus), Prof. Dr. rer. nat. Stefan Pöhlmann (Retroviren, emerging viruses), PD Dr. med. Albert Heim (Adenoviren, Enteroviren), Dr. med. Benno Wölk (Hepatitis C Virus) und Dr. rer. nat. Jens Bohne (Retroviren) geleitet werden.

Substantielle, begutachtete Drittmittel in der Größenordnung von 1.2 Mio. kamen im Jahr 2007 von der DFG, EU, Land Niedersachsen, Volkswagen-Stiftung, Wilhelm-Sander-Stiftung, DAAD und BMBF. Das Institut ist an den DFG-Sonderforschungsbereichen SFB 566 (T. F. Schulz), SFB 587 (M. Messerle, S. Pöhlmann) und SFB 738 (M. Messerle) sowie an den beiden nationalen Schwerpunktprogrammen der DFG „Infektionen des Endothels“ (T. F. Schulz) und „Dynamics of cellular membranes and their exploitation by viruses“ (B. Sodeik) beteiligt. T. F. Schulz koordiniert das integrierte Programm der EU zu „Infection and Cancer“ (INCA). Wir nehmen weiterhin am DFG Graduiertenkolleg 745 teil (T. F. Schulz, M. Messerle, B. Sodeik), sowie am DFG IRTG 1273 (T.F. Schulz), am Graduiertenkolleg „Infektionsbiologie“ (T. F. Schulz, M. Messerle, B. Sodeik, A. Heim, B. Wölk, S. Pöhlmann) und dem MD/PhD Programm „Molecular Medicine“ (B. Wölk, S. Pöhlmann).

Das Institut verfügt über besondere Expertise in der molekularen Virologie (T. F. Schulz, M. Messerle, J. Bohne, S. Pöhlmann), der Zellbiologie von DNA- (B. Sodeik) und RNA-Viren (B. Wölk), modernen bildgebenden Verfahren zur Darstellung intrazellulärer Virusstrukturen (B. Sodeik, B. Wölk) und der molekularen Diagnostik von Virusinfektionen (A. Heim).

Forschungsprojekte

Analyse der Interaktion des humanen Immundefizienz-Virus mit Thrombozyten

Das humane Immundefizienz-Virus ist der Erreger der erworbenen Immunschwächekrankheit AIDS (acquired immunodeficiency syndrome). HIV und AIDS stellen eines der vordringlichsten Gesundheits-

probleme der Gegenwart dar. Im Jahr 2007 waren 33,2 Millionen Menschen mit HIV infiziert, davon 2,5 Millionen Kinder, und 2,1 Millionen verstarben an AIDS. Medikamente, die virale Enzyme inhibieren und die virale Vermehrung wirksam unterdrücken, sind erhältlich. Unerwünschte Nebenwirkungen, Resistenzentwicklung und Therapieversagen limitieren jedoch ihren Erfolg. Zudem erreichen diese Therapeutika aus Kostengründen nur einen Bruchteil der Infizierten. Ein wirksamer Impfstoff wird in absehbarer Zeit nicht zur Verfügung stehen.

Das virale Hüllprotein Env (envelope) wird in die virale Membran eingelagert und vermittelt die Anheftung an Rezeptoren auf Zielzellen. Das zelluläre Protein CD4 ist der Rezeptor für HIV, die Chemokin-Rezeptoren CCR5 und CXCR4 fungieren als Korezeptoren. Die Interaktion mit diesen Rezeptoren löst eine Membranfusionsaktivität in Env aus, die zur Verschmelzung von viraler und zellulärer Membran führt und damit das Einschleusen der viralen Erbinformation in das Zytoplasma ermöglicht.

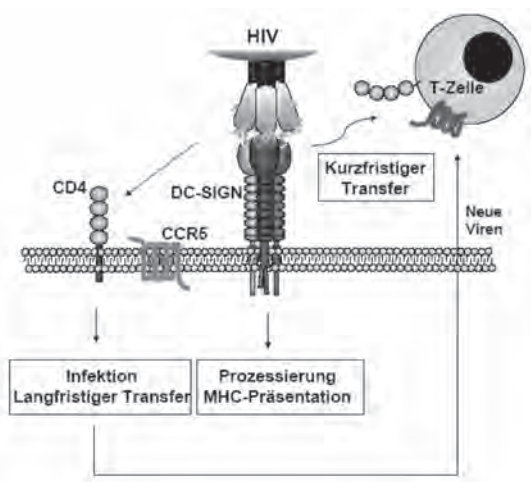


Abb. 1: Die Interaktion von HIV mit DC-SIGN auf dendritischen Zellen. DC-SIGN auf dendritischen Zellen bindet an Mannose-reiche Glykane auf der Oberfläche des HIV-Hüllproteins. Die HIV-Bindung an DC-SIGN hat verschiedene Konsequenzen. Ein Grossteil der Viren wird endozytiert, prozessiert und via MHC präsentiert. Ein kleiner Anteil der Viren kann innerhalb eines kurzen Zeitfensters (Stunden) auf T-Zellen übertragen werden. Schließlich verstärkt die Interaktion mit DC-SIGN den Rezeptor-vermittelten infektiösen Eintritt, und neu produzierte Viren können kontinuierlich auf permissive Zellen transmittiert werden. Abbildung abgewandelt aus: Pöhlmann and Tremblay. Attachment of human immunodeficiency virus to cells and its inhibition. In: Entry Inhibitors in HIV Therapy. J.D. Reeves, C.A. Derdeyn, Editoren. Birkhäuser; 2007

Die Bindung von HIV an CD4 und Korezeptor ist hochspezifisch, zelltypunabhängig und für den infektiösen Eintritt essentiell; sie stellt einen attraktiven Angriffspunkt für die therapeutische Intervention dar. Im Gegensatz dazu ist die Interaktion mit so genannten Anheftungsfaktoren in der Regel wenig spezifisch und für die Infektion verzichtbar, sie kann jedoch die Infektionseffizienz massiv erhöhen. So verstärkt die HIV-Anheftung an das zelluläre Lektin DC-SIGN (dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin) die virale Infektiosität und erlaubt den Eintritt in Zielzellen, die, aufgrund geringer Rezeptor-Expression, ansonsten für HIV nicht suszeptibel sind.

Das Calcium-abhängige Lektin DC-SIGN wird in hoher Kopienzahl auf dendritischen Zellen exprimiert und bindet an Mannose-reiche Glykane im HIV-Hüllprotein. Basierend auf den Beobachtungen, dass dendritische Zellen und DC-SIGN-exprimierende Zelllinien an HIV binden und die Infektion von benachbarten T-Zellen katalysieren, wurde durch Geijtenbeek und Kollegen im Jahr 2000 postuliert, dass DC-SIGN-positive dendritische Zellen in den anogenitalen Schleimhäuten die Ausbreitung von sexuell übertragenem HIV befördern könnten. Inzwischen ist jedoch etabliert, dass verschiedene Faktoren zur HIV-Anheftung an dendritische Zellen beitragen und dass die Mehrheit der HIV-Partikel

nach DC-SIGN-Bindung für die Antigen-Präsentation prozessiert wird (Abbildung 1). Darüber hinaus wurden Hinweise erbracht, dass der DC-SIGN-vermittelte HIV-Transfer ein relativ kurzfristiger Prozess ist. Die zuvor dokumentierte DC-SIGN-abhängige Erhaltung der viralen Infektiosität und die langfristige Transmission von Viren ist dagegen auf die ineffiziente Infektion der transmittierenden Zellen zurückzuführen (Abbildung 1). Andererseits zeigen genetische Analysen eine Korrelation zwischen Polymorphismen im DC-SIGN-Gen und dem Risiko einer HIV-Infektion, was die Frage aufwirft, ob außer dendritischen Zellen weitere Zelltypen DC-SIGN exprimieren und möglicherweise zur HIV-Ausbreitung beitragen.

Wir konnten DC-SIGN und das Lektin-ähnliche Protein CLEC-2 auf Megakaryozyten und Thrombozyten nachweisen und zeigen, dass Thrombozyten infektiöses HIV in einer DC-SIGN- und CLEC-2-abhängigen Weise an benachbarte T-Zellen weitergeben können (Abbildung 2). Eine Reihe von

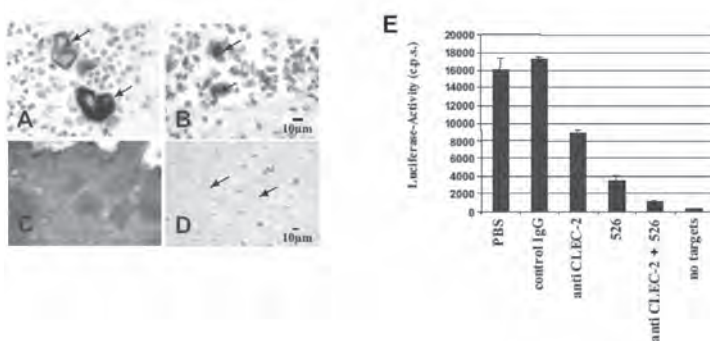


Abb. 2: Lektin-Expression und HIV-Transmission durch Thrombozyten. A-D, Analyse der Lektin-Expression. Die Expression von CLEC-2 in Megakaryozyten (A) und Thrombozyten (C), bzw. die Expression von DC-SIGN in Megakaryozyten (B) und Thrombozyten (D) wurde durch Immunohistochemie bestimmt. E, Beitrag von DC-SIGN und CLEC-2 zur HIV-Transmission durch Thrombozyten. Thrombozyten wurden mit den angegebenen Antikörpern prä-inkubiert (526, anti-DC-SIGN), mit HIV-1 NL4-3 Luziferase-Reporter-Viren inkubiert, gewaschen und mit der permissiven Zelllinie CEMx174 R5 kokultiviert. Die infizierten CEMx174 R5 Zellen wurden lysiert und die Luziferase-Aktivitäten in den Zellysaten bestimmt.

Beobachtungen weisen darauf hin, dass dieser Prozess zur HIV-Ausbreitung in infizierten Individuen beitragen könnte: Intaktes HIV wurde *in vitro* und *in vivo* in Thrombozyten nachgewiesen. In Zellkultur konserviert die Bindung an Thrombozyten die virale Infektiosität. Thrombozyten, die im Normalfall eine Lebensdauer von 5-10 Tagen aufweisen, könnten daher die Disseminierung von HIV über den Blutstrom befördern. Weiterhin wurde ein Zusammenhang zwischen der Anzahl an Blutplättchen und der Virus-Belastung bzw. der Progression zu AIDS beschrieben. Schließlich wurden Hinweise erbracht, dass ein substantieller Anteil der Viren im Blut HIV-infizierter Personen mit Blutplättchen assoziiert ist. Im Rahmen dieses Projektes soll daher der Mechanismus hinter der HIV-Transmission durch Thrombozyten analysiert und langfristig der Beitrag dieses Prozesses zur HIV-Ausbreitung bestimmt werden.

Die initialen Beobachtungen zur HIV-Interaktion mit Thrombozyten wurden hpts. mit dem Zellkultur-adaptierten HIV-1 NL4-3 Virus gemacht. Es soll daher zunächst analysiert werden, ob ein breites Spektrum an HIV-1-Isolaten sowie HIV-2 und das Affenimmundefizienz-Virus SIV (simian immunodeficiency virus) von Thrombozyten in einer DC-SIGN- und CLEC-2-abhängigen Weise auf T-Zellen

übertragen werden. Unsere Vorarbeiten zeigen, dass CLEC-2, im Gegensatz zu DC-SIGN, nicht mit dem viralen Hüllprotein interagiert, sondern wahrscheinlich an einen zellulären Faktor bindet, der bei der Freisetzung neuer Viren in die virale Membran inseriert wird. Die Identifikation und Charakterisierung dieses Faktors ist daher ein weiteres Ziel. Im Rahmen von Zellkulturstudien wurde sowohl intaktes als auch degradiertes HIV-1 in Thrombozyten nachgewiesen, interessanterweise in unterschiedlichen Kompartimenten. In wie weit DC-SIGN und CLEC-2 zur HIV-1-Aufnahme in Thrombozyten beitragen, und ob gebundene Viren unterschiedlich transportiert werden, soll daher ebenfalls geklärt werden. Weiterhin ist bekannt, dass CLEC-2 Signaltransduktion auslösen kann, die die Verklumpung von Thrombozyten induziert. Daher soll bestimmt werden, ob die HIV-1-Interaktion mit diesen Zellfragmenten ebenfalls Signalübertragung auslöst und welche Konsequenzen dies für die Thrombozytenfunktion hat. Schließlich möchten wir untersuchen, wie effizient HIV-1 im Blut infizierter Personen an Thrombozyten bindet, und ob dieser Prozess die Kinetik des Rückgangs der Virus-Beladung nach Beginn einer antiretroviralen Therapie beeinflusst. Diese Studien sollten wesentlich zum Verständnis der Rolle zellulärer Lektine in der HIV-Ausbreitung beitragen und könnten zur Identifikation neuer Ansatzpunkte für die therapeutische Intervention führen.

■ Projektleiter: Prof. Dr. Stefan Pöhlmann (T. Solomon-Tsegaye). Förderung: MD/PhD-Programm „Molecular Medicine“.

Weitere Forschungsprojekte

Die Funktion des latenten Membranproteins (TMP/K15) des Kaposi's Sarkoma Herpesvirus

■ Projektleiter: T. F. Schulz (B. Hillenbrand, M. Pietrek, A. Hävemeyer; Förderung: DFG; SFB 566 TP B11.

Die Infektion endothelialer Zellen mit dem Kaposi Sarkoma Herpesvirus/humanen Herpesvirus 8 (KSHV/HHV8): Mechanismen der Persistenz, Replikation und abnormaler Differenzierung

■ Projektleiter: T. F. Schulz (M. Weidner-Glunde, D. Pliquet, K. Alkharsah); Förderung: DFG, Schu 1436/2-1, 2-2 im Rahmen des DFG Schwerpunktprogramm SP 1130 „Infektionen des Endothels“; DAAD.

Die Rolle intrazellulärer Signalwege bei der Reaktivierung des KSHV/HHV8 aus der Latenz

■ Projektleiter: T. F. Schulz (S. Hartmann); Förderung: DFG GK 745; EU IP INCA.

Die Bedeutung von MeCP2 und DNA Methyltransferasen bei der Etablierung der Latenz des KSHV/HHV8

■ Projektleiter: T. F. Schulz (E. Gellermann, S. Kati); Förderung: EU IP INCA; Landesgraduiertenkolleg Infektionsbiologie

Die Bedeutung der Ubiquitin-spezifischen Protease USP7 in der Funktion des KSHV/HHV8 latenten nukleären Antigens

■ Projektleiter T.F. Schulz (E. Gellermann, W. Albrecht); Förderung EU INCA; Landesgraduiertenkolleg Infektionsbiologie

Die Rolle des brd2 Proteins bei der latenten Replikation des KSHV/HHV8

■ Projektleiter: T.F. Schulz (M. Weidner-Glunde); Förderung EU IP INCA.

Die Bedeutung von DNA mismatch Repair während der KSHV Latenz

■ Projektleiter: T.F. Schulz (S. Cordes); Förderung durch IRTG1273.

Risikofaktoren für die Übertragung von KSHV/HHV8 auf Kleinkinder im ländlichen Südafrika

■ Projektleiter: T. F. Schulz (K. Alkharsah, M. Dedicoat, C.Henke-Gendo); Förderung: DAAD.

The secondary envelopment of Herpes Simplex Virus in Neurons – Role of Autophagy

■ Projektleiter: B. Sodeik (K. Döhner, A. Binz, M. Sandbaumhüter, A. Binot); Förderung: DFG Sod 403/3; SPP1175 – Dynamics of Cellular Membranes and their exploitation by viruses.

Axonuclear communication in viral invasion of the nervous system using Herpes simplex virus as a model

■ Projektleiter: B. Sodeik (C.-H. Nagel, K. Radtke); Förderung: EU-NEST Axonuclear communication in Health and Disease. Kooperation mit dem Weizman Institute of Science, Israel und dem University College London, England.

Klonierung eines zweifarbigen Herpes-Simplex-Virus zur Analyse des viralen Infektionszyklusses in lebenden Zellen

■ Projektleiter: B. Sodeik (C.-H. Nagel, M. Fathollahy, C. Bohnen); Förderung: DFG Sod 403/2, SPP1068 – Molekulare Motoren.

Die Genom-Freisetzung von Herpes-Simplex-Virus an der Kernpore

■ Projektleiter: B. Sodeik (K. Rode, J. Schipke, A Binz); Förderung: DFG-GK745; Kooperation mit der Technion University, Haifa, Israel.

Identifizierung zellulärer Kinasen als potentielle Zielstrukturen für eine anti-virale Therapie von Herpes-Simplex-Virus-Infektionen

■ Projektleiter: B. Sodeik (T. Bosse, T. Koithan, U. Prank); Förderung: DFG-MHH-REBIRTH; Kooperation mit der ETH Zürich, Schweiz.

Die Aktivierung von Myosin-II beim Zelleintritt von Herpes-Simplex-Virus

■ Projektleiter: B. Sodeik (K. Theusner, T. Koithan, U. Prank); Förderung: MHH-Zentrum für Infektionsbiologie.

Biochemische Charakterisierung des Mikrotubuli-vermittelten Kapsidtransportes von Herpes-Simplex-Virus und die Funktion der inneren Tegumentproteine

■ Projektleiter: B. Sodeik (K. Radtke, J. Schipke); Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie; DFG Sod403/2, SPP1068 - Molekulare Motoren.

Analyse des Mikrotubuli-Transportes von Herpes-Simplex-Virus in Neuronen

■ Projektleiter: B. Sodeik (J. Janus, V. Rust); Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie.

Characterisierung des großen Tegumentproteins VP1-3 von Herpes-Simplex-Virus

■ Projektleiter: B. Sodeik (J. Schipke, C.-H. Nagel); Förderung: Volkswagenstiftung. Kooperation mit der Technion University, Israel.

Aufbau eines High-Throughput-Screening-Assays für die systembiologische Analyse des Zelleintritt von Herpes-Simplex-Virus

■ Projektleiter: B. Sodeik (T. Koithan, T. Bosse, K. Theusner, U. Prank); Förderung: MHH-Zentrum für Infektionsbiologie und DFG-MHH-REBIRTH.

Entwicklung neuer onkolytischer Herpes-Simplex-Viren und Biolumineszenz-basierte Prüfung für die Therapie von malignen Gliomen

■ Projektleiter: M. Messerle (N. Mütter); Förderung: Wilhelm-Sander-Stiftung; 2004.075.1.

Virale Faktoren für den Epithelzell-Tropismus von Cytomegalievirus

■ Projektleiter: M. Messerle (S. Sengstake); Förderung: DFG; Graduiertenkolleg 745.

Characterization of the essential cytomegalovirus protein pUL77 as basis for the development of new antivirals and of a replication-deficient CMV DISC-vaccine

■ Projektleiter: M. Messerle (M. Glaß); Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie; Wilhelm-Hirte-Stiftung.

In vivo monitoring of MCMV-mutants provoking an altered immune response

■ Projektleiter: M. Messerle (A. Dregger); Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie.

Interaktion von Cytomegalovirus mit der Funktion dendritischer Zellen: Charakterisierung der verantwortlichen viralen Gene

■ Projektleiter: M. Messerle (P. Kay-Jackson, L. Steinbrück); Förderung: DFG; ME1102/2-1.

Virale Faktoren des Lungenepithelzell-Tropismus und Mechanismen der Reaktivierung von Cytomegalovirus in der Lunge

■ Projektleiter: M. Messerle (A. Busche, C. Benkartek); Förderung: SFB 587 (DFG), Projekt A13.

Polymorphe Glykoproteine der CMV-RL11-Familie – Bedeutung für die CMV-Erkrankung bei Organtransplantierten

■ Projektleiter: M. Messerle (P. Kay-Jackson, L. Steinbrück); Förderung: SFB 738 (DFG), Projekt B6.

Novel Peptide Modulators of Viral Infection

■ Projektleiter: M. Messerle, T. F. Schulz (zus. mit Prof. Forssmann [IPF]) (E. Borst, K. Wagner); Förderung: Volkswagen-Stiftung

Molekulare Typisierung von klinischen Herpes simplex-Virusisolaten

■ Projektleiter: I. Engelmann (Steverding, T.).

Virale Infektionen bei Patienten nach Lungentransplantation

■ Projektleiter: I. Engelmann (Hesse, N.)

Das Wechselspiel zwischen KSHV Kaposin B und dem p38/MK2 Signalweg

■ Projektleiter: I. Engelmann, T. F. Schulz (W. Albrecht); Förderung: HiLF

Modulation der Induktion der zellulären Genexpression von Coxsackievirus B3 durch Cytokin-Antagonisten

■ Projektleiter: A. Heim (F. Rehren, B. Eckhardt).

Evolution der hypervariablen loops des Penton Proteins: Möglichkeiten für die Entwicklung von gewebspezifischen adenoviralen Vektoren

■ Projektleiter: A. Heim (I. Madisch, S. Hofmayer).

Molekulare Epidemiologie und Charakterisierung von europäischen Adenovirus Typ 31 Isolaten von immunsupprimierten Patienten

■ Projektleiter: A. Heim (S. Hofmayer, I. Madisch, G. Harste)

Vergleichende in vitro Untersuchungen zu Tropismus und Fiberschaftmotifen von Adenoviren

■ Projektleiter: A. Heim (S. Darr).

Quantitative Untersuchungen zu hepatischer Viruspersistenz und Replikation bei CMV-, EBV- und HHV6-Transplantathepatitis

■ Projektleiter: A. Heim (J. Gössling)

Einfluss von Polymorphismen inflammatorischer Gene auf KSHV-Infektion und Reaktivierung

■ Projektleiter: C. Henke-Gendo, T. F. Schulz; Förderung: EU INCA.

Charakterisierung des pulmonalen Mikrobioms in Gesundheit und Krankheit

■ Projektleiter: C. Henke-Gendo, T. F. Schulz.

Einfluss der Hepatitis B Viruslast auf das Langzeitüberleben von Nieren- und Herztransplantierten

■ Projektleiter: C. Henke-Gendo. Kooperation mit Prof. Tillmann, Universität Leipzig

Die Einfluss von 5' Spleißsignalen auf nukleäre Mechanismen der regulierten Genexpression bei Retroviren und zellulären Genen

■ Projektleiter: J. Bohne (D. Zychlinski, J. Langemeier); Förderung: DFG BO 2512/1-1

NL63 versus SARS-Coronavirus: Rezeptor-Interferenz als Pathogenesefaktor

■ Projektleiter: S. Pöhlmann (S. Bertram, I. Glowacka); Förderung: BMBF, 01 KI 0703

Interaktion des HIV-Hüllproteins mit zellulären Membranproteinen

■ Projektleiter: S. Pöhlmann; Förderung: SFB 587

Signal sequence of HIV-1 glycoprotein: A determinant of posttranslational processing, folding and function?

■ Projektleiter: S. Pöhlmann (I. Steffen); Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie

Interaktion von HIV mit Thrombozyten

■ Projektleiter: S. Pöhlmann (T. Solomon-Tsegaye). Förderung: MD/PhD-Programm „Molecular Medicine“.

Virus-Wirts-Interaktionen bei der Hepatitis C-Infektion

■ Projektleiter: B. Wölk; Förderung: MHH HiLF.

Viral factors required for hepatitis C virus replication complex formation and trafficking

■ Projektleiter: B. Wölk (R. Kollli); Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie.

Effects of host cell polarization on hepatitis C virus replication complex formation and viral protein trafficking

■ Projektleiter: B. Wölk (S. Ramachandran); Förderung: MD/PhD-Programm „Molecular Medicine“.

Angiopoietin-2 als Prädiktor für das Auftreten von Relapsen nach allogener Stammzell-Transplantation

■ Projektleiter: P. Kümpers, Abteilung Nephrologie der MHH, W. Verhagen

Originalpublikationen

Alkharsah KR, Dedicoat M, Blasczyk R, Newton R, **Schulz TF.** Influence of HLA Alleles on Shedding of Kaposi's Sarcoma Herpesvirus in Saliva in an African Population. *J Inf Dis* 2007 Mar 15;195(6):809-16.

Brinkmann M, Pietrek M, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, **Schulz TF.** Modulation of host gene expression by the K15 protein of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus *J Virol* 2007 Jan;81(1):42-58.

Bohne J*, Schambach A, Zychlinski D. A new way of regulating alternative splicing in retroviruses: the promoter makes a difference. *J Virol* 2007;81(7):3652-6. *Corresponding author.

Borst E, Wagner K, Binz A, Sodeik B, Messerle M. The essential gene UL52 of human cytomegalovirus is required for cleavage-packaging of the viral genome. *J Virol* 2007; Epub Dec. 12.

Dierssen U, Rehren F, Henke-Gendo C, Harste G, Heim A. Rapid routine detection of enterovirus RNA in cerebrospinal fluid by a one-step real-time RT-PCR assay. *J Clin Virol* 2007; Epub Dec 26 doi:10.1016/j.jcv.2007.11.016.

Engelmann I, Gottlieb J, Meier A, Sohr D, Ruhparwar A, **Henke-Gendo C,** Gastmeier P, Welte T, **Schulz TF,** Mattner F. Clinical relevance of and risk factors for HSV related tracheobronchitis or pneumonia: results of an outbreak investigation. *Crit Care* 2007 Nov 8;11(6):R119.

Evans MJ, von Hahn T, Tscherne DM, Syder AJ, Panis M, **Wölk B,** Hatzioannou T, McKeating JA, Bieniasz PD, Rice CM. Claudin-1 is a Hepatitis C virus co-receptor for late step in entry. *Nature* 2007 Apr 12; 47(7137):343-5.

Fuller GL, Williams JA, Tomlinson MG, Eble JA, Hanna SL, **Pöhlmann S,** Suzuki-Inoue K, Ozaki Y, Watson SP, Pearce AC. The C-type lectin receptors CLEC-2 and Dectin-1, but not DC-SIGN, signal via a novel YXXL-dependent signalling cascade. *J Biol Chem* 2007 Apr 27;282(17):12397-409.

Gramberg T, Soilleux EJ, Fisch T, Lalor PF, Hofmann H, Wheeldon S, Cotterill A, Wegele A, Winkler T, Adams DH, **Pöhlmann S.** Interactions of LSECtin and DC-SIGN/DC-SIGNR with viral ligands: Differential pH-dependence, internalization and virion binding. *Virology* 2007; Epub Dec 14.

Hoffmann D, Bayer W, **Heim A,** Potthoff A, Nettelbeck DM, Wildner O. Evaluation of Twenty-One Human Adenovirus Types and One Infectivity-Enhanced Adenovirus for the Treatment of Malignant Melanoma. *J Invest Dermatol.* 2007; Epub Oct 25.

Hoffmann D, **Heim A,** Nettelbeck DM, Steinraessler L, Wildner O. Evaluation of Twenty Human Adenoviral Types and One Infectivity-Enhanced Adenovirus for the Therapy of Soft Tissue Sarcoma. *Hum Gene Ther* 2007 Jan;18(1):51-62.

Klenovsek K, Weisel F, Schneider A, Appelt U, Jonjic S, **Messerle M**, Bradel-Trethway B, Winkler TH, Mach M. Protection from CMV infection in immunodeficient hosts by adoptive transfer of memory B cells. *Blood* 2007 Nov 1;110(9):3472-9.

Lehmann U, Wingen LU, Brakensiek K, Wedemeyer H, Becker T, **Heim A**, Metzigg K, Hasemeier B, Kreipe H, Flemming P. Epigenetic defects of hepatocellular carcinoma are already found in non-neoplastic liver cells from patients with hereditary haemochromatosis. *Hum Mol Genet.* 2007 Jun 1;16(11):1335-42.

Madisch I, Heim A. Extent of circulation of incorrectly labeled adenovirus 50 and 51 prototype preparations. *J Clin Microbiol* 2007 Jun;45(6):2092.

Madisch I, Hofmayer S, Moritz C, Grintzalis A, Hainmueller J, Pring-Akerblom P, Heim A. Phylogenetic analysis and structural predictions of human adenovirus penton proteins as a basis for tissue-specific adenovirus vector design. *J Virol* 2007 Aug;81(15):8270-81.

Martró E, Esteve A, **Schulz TF, Sheldon J**, Gambús G, Muñoz R, Whitby D, Casabona J; Euro-Shaks study group. Risk factors for human Herpesvirus 8 infection and AIDS-associated Kaposi's sarcoma among men who have sex with men in a European multicentre study. *Int J Cancer* 2007 Mar 1;120(5):1129-35.

Marzi A, Mitchell DA, Chaipan C, Fisch T, Doms RW, Carrington M, Desrosiers RC, **Pöhlmann S.** Modulation of HIV and SIV neutralization sensitivity by DC-SIGN and mannose-binding lectin. *Virology* 2007 Nov 25;368(2):322-30.

Marzi A, Möller P, Hanna SL, Harrer T, Eisemann J, Steinkasserer A, Becker S, Baribaud F, **Pöhlmann S.** Analysis of the interaction between

Ebolavirus glycoprotein and DC-SIGN and DC-SIGNR. *J Infect Dis* 2007 Nov 15;196 Suppl 2: S237-S246.

Mattner F, **Henke-Gendo C**, Martens A, Drossten C, **Schulz TF, Heim A**, Suerbaum S, Kuhn S, Bruderek J, Gastmeier P, Strueber M. Risk of rabies infection and adverse effects of postexposure prophylaxis in healthcare workers and other patient contacts exposed to a rabies virus-infected lung transplant recipient. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007 May;28(5):513-8.

Mattner F, Bitz F, Goedecke M, Viertel A, Kuhn S, Gastmeier P, Mattner L, Biertz F, **Heim A, Henke-Gendo C, Engelmann I**, Martens A, Strüber M, **Schulz TF** Adverse effects of rabies pre- and postexposure prophylaxis in 290 health-care-workers exposed to a rabies infected organ donor or transplant recipients. *Infection* 2007 Jun;35(4):219-24.

Mattner F, Fischer S, Weissbrodt H, Chaberny IF, Sohr D, Gottlieb J, Welte T, **Henke-Gendo C**, Gastmeier P, Strueber M. Post-operative nosocomial infections after lung and heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007 Mar;26(3):241-49.

Münch J, Ständker L, Adermann K, Schulz A, Schindler M, Chinnadurai R, **Pöhlmann S**, Chaipan C, Biet T, Peters T, Meyer B, Wilhelm D, Lu H, Jing W, Jiang S, Forssmann WG, Kirchhoff F. Discovery and optimization of a natural HIV-1 entry inhibitor targeting the gp41 fusion peptide. *Cell* 2007 Apr 20; 129(2):263-75.

Nagel CH, Döhner K, Fathollahy K, Strive T, Borst E, Messerle M, Sodeik B. Nuclear egress and envelopment of Herpes Simplex Virus capsids analyzed with dual-color fluorescence HSV1(17+). *J Virol* 2007; Epub Dec. 26.

Pöhlmann S, Münch J, Aziz S, Reeves JD, Otto C, Leslie GJ, Hofmann H, Puffer BA, Baribaud F, Marzi A, Gramberg T, Chen Z, Stolte N, Haaft PT, Heeney JL, Stahl-Hennig C, Matz-Rensing K, Schneider T, Doms RW, Kirchhoff F. A simian immunodeficiency virus V3 loop mutant that does not efficiently use CCR5 or common alternative coreceptors is moderately attenuated in vivo. *Virology* 2007 Apr;10;360(2):275-85.

Powlesland AS, Fisch T, Smith DF, Tissot B, Dell A, **Pöhlmann S**, Drickamer K. A novel mechanism for LSECtin binding to Ebola virus surface glycoprotein through truncated glycans. *J Biol Chem* 2007; Epub. Nov 5.

Schrauder A*, **Henke-Gendo C***, Seidemann K, Sasse M, Cario G, Moericke A, Schrappe M, **Heim A**, Wessel A. Varicella vaccination in a child with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2007 Apr 7; 369(9568):1232. * equal contribution mark

Sinzger C, Hahn G, Digel M, Katona R, Laib-Sampaio K, **Messerle M**, Hengel H, Koszinowski U, Brune W, Adler B. Cloning and sequencing of human cytomegalovirus strain TB40/E: a strain combining endothelial cell tropism and high productivity. *J Gen Virol* 2007; in press.

Stuber G, Mattsson K, Flaberg E, **Kati E**, Markasz L, **Sheldon JA**, Klein G, **Schulz TF**, Szekely L. HHV-8 encoded LANA-1 alters the higher organization of the cell nucleus. *Mol Cancer* 2007 April 13;6:28.

Tacke F, Amini-Bavil-Olyae S, **Heim A**, Luedde T, Manns MP, Trautwein C. Acute hepatitis B virus infection by genotype F despite successful vaccination in an immune-competent German patient. *J Clin Virol* 2007 Apr;38(4):353-7.

Wang L, **Brinkmann MM**, **Pietrek M**, **Ottinger M**, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, **Schulz TF**. Functional characterisation of the M-type K15-encoded membrane protein of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J Gen Virol* 2007 Jun;88:1698-1707.

Übersichtsarbeiten

Broen K, Brustoski K, **Engelmann I**, Luty AJ. Placental Plasmodium falciparum infection: Causes and consequences of in utero sensitization to parasite antigens. *Mol Biochem Parasitol.* 2007 Jan;151(1):1-8.

Borst EM, **Benkartek C**, **Messerle M**. Use of bacterial artificial chromosomes in generating targeted mutations in human and mouse cytomegaloviruses. *Current Protocols in Immunology.* 2007; 10.32.1-25.

Wölk B, Wedemeyer H. Hepatitis C virus living off the fat of the land. *Hepatology* 2007; Epub Dec.

Buchbeiträge, Monographien, Herausgeberschaft von Büchern

Heim A. Adenovirus Erkrankungen. In: Hofmann, editor *Handbuch der Infektionskrankheiten*, Landsberg/Lech: ecomed Medizin; 2007. VIII-6.1, p. 1-11.

Gellermann, E., **Schulz, T.F.** Kaposi Sarcoma Herpesvirus/Human Herpesvirus 8: Molecular Biology. In: *Encyclopaedia of Virology*; 2007

Schulz, T.F., Chang, Y. KSHV gene expression and regulation. in: *Human Herpesviruses: Biology, Therapy and Immunoprophylaxis*. A. Arvin, G. Campadelli-Fiume, E. Mocarski, P.S. Moore, B. Roizman, R. Whitley, K. Yamanishi, eds. Cambridge University Press, 2007.

Übersichten in weiteren Zeitschriften

Sodeik B. The cell entry of herpes simplex virus. Zellbiologie aktuell 2007; 33:10-13.

Henke-Gendo C, Schulz TF. Kaposi-Sarkom des Gastrointestinaltraktes. Gastroenterologie up2date, 2007.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 50 Abstrakts publiziert.

Promotionen

Eva Gellermann (geb. Brüning) (PhD, HBRS Graduiertenkolleg Infektionsbiologie). Identification and functional characterization of intracellular interaction partners of the KSHV (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus) latency-associated nuclear antigen (LANA-1) protein.

Kathrin Rode (Dr. rer. nat., Leibniz-Universität Hannover). The role of the UL25 Protein of Herpes Simplex Virus 1 during Assembly, Cell Entry and Nuclear Import of the Viral Genome.

Jens Schumann (Dr. med.). Entwicklung eines NASBA-Protokolls zum Nachweis von Enterovirus RNA im Liquor.

Rüdiger Stock (Dr. med.). Ein schnelles und objektives in vitro Testsystem zeigt speziesspezifische Unterschiede in der Wirksamkeit von Ribavirin gegen Adenoviren.

Kristina Theusner (Dr. rer. nat., MHH-HBRS). Herpes Simplex Virus triggers Myosin II activation during cell entry.

Diplome

Wiebke Albrecht (Dipl. Biol., TU Braunschweig). Die funktionelle Bedeutung der Interaktion des Kaposi Sarkom-assoziierten Herpesvirus (KSHV)-

Proteins LANA-1 (Latenz-assoziiertes nukleäres Antigen 1) und USP7 (Ubiquitin-spezifische Protease 7).

Alexander Babizkij (Bachelor Life Sciences). Untersuchungen zur Aktivierung von Major Immediate-Early Promotoren der Cytomegaloviren.

Christof Bohnen (Dipl. Biochem., Leibniz-Universität Hannover). Charakterisierung zweier Glykoprotein-Deletionsmutanten von Herpes-Simplex-Virus Typ 1.

Ilona Glowacka (Dipl. Biol., Leibniz Universität Hannover). Funktionelle Bedeutung von zwei konservierten Sequenzmotiven im K15 Protein des Kaposi Sarkom-assoziierten Herpesvirus (KSHV).

Daniele Kieneke (Dipl. Biochem., Leibniz-Universität Hannover). Entwicklung eines ELISA-basierten Bindungsassays zur Untersuchung von Herpes-Simplex-Virus Typ1 Mikrotubuli-Motor-Interaktionen.

Thalea Koitan (Dipl. Biotech., TU Braunschweig). Analyse der transkriptionellen Reprimierung des latenten Replikationsursprungs durch das KSHV Latenz-assoziierte nukleäre antigen 1 (LANA-1).

Daniel Malouli (Dipl. Biochem.). Untersuchungen zur Beeinflussung der Oberflächenexpression von CD86 durch das murine Cytomegalovirus.

Wissenschaftspreise

Melanie Brinkmann (Dr. rer. nat.) Robert Koch Postdoktoranden Preis.

Katinka Döhner (Dr. rer. nat.), Travel fellowship der Internationalen Herpes Virus Conference 2007, Ashville, N.C., USA.

Jessica Janus (Dipl. Biol.), Travel fellowship und Posterpreis, Minerva - Weizmann Workshop „Moving Cells - from molecules to animals“, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel.

Daniela Zychlinski (Dipl. Biol.), Posterpreis beim jährlichen Meeting der Gesellschaft für Gentherapie/ Workshop virale Vektoren der Gesellschaft für Virologie.

Stipendiaten

Ilka Engelmann (Dr. med.), Post-Doc Stipendium der Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

J. Bohne: Leiter des Arbeitskreises virale Vektoren der Gesellschaft für Virologie. Gutachter für die Fachjournale Mol. Therapy und Gene Therapy.

I. Engelmann: Ad-hoc Reviewer für J. Med. Microbiology und BMC Immunology.

A. Heim: Mitglied im Editorial Board von J. Med. Microbiology, Reviewer für diverse virologische Fachzeitschriften, Gutachter für den Österreichischen Nationalfond.

M. Messerle: Adhoc-Gutachter der DFG für Einzelverfahren und für den kroatischen Unity through Knowledge Fund. Gutachter für die Fachjournale J. Virol., J. Gen. Virol., J. Clin. Virol., Med. Microbiol. Immunol., FEBS Letters und Virus Genes. M. Messerle ist Mitglied im Editorial Board von Virus Genes.

S. Pöhlmann: Adhoc-Gutachter für Fonds National de la Recherche, Luxemburg, Gutachter für die Fachzeitschriften Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Antiviral Research, Biological Chemistry, Cellular Microbiology, Clinical and Vaccine Immunology, Diseases Markers,

Expert Opinion on Pharmacotherapy, FEBS letters, Future HIV Therapy, Human Immunology, International Journal of Biochemistry & Cell Biology, Journal of Clinical Immunology, Journal of Infectious Diseases, Journal of Virology, Proceedings of the National Academy of Sciences, Scandinavian Journal of Infectious Diseases, Virology, Virus Research.

T. F. Schulz: Mitglied im Ausschuss für Angelegenheiten der Sonderforschungsbereiche der DFG; Mitglied im Bewilligungsausschuss der Sonderforschungsbereiche der DFG; Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat des Deutschen Primatenzentrums; Mitglied des Editorial Board von J. Gen. Virol.; Gutachter für diverse virologische und übergreifende Fachzeitschriften. Gutachter für DFG, Leukaemia Research Fund, Cancer Research UK, Bayerische Forschungsstiftung, Katholische Akademische Ausländerdienst.

B. Sodeik: Vorstandsmitglied im DFG-Graduiertenkolleg 745; Mitglied der MHH-Senatskommission für das MD/PhD-Programm „Molecular Medicine“; Mitglied der MHH-Forschungskommission; Mitglied im Editorial Board der Zeitschrift Cellular Microbiology; Fachgutachterin für die DFG, den BBSRC und den Wellcome Trust (United Kingdom) für Einzelverfahren; Gutachterin für die Fachzeitschriften Cellular Microbiology, Cell Motility & Cytoskeleton, J. Medical Microbiology, J. Virol., Traffic, Virology.

B. Wölk: Gutachter für Traffic und J. Med. Microbiology.

Institut für Allgemeinmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Eva Hummers-Pradier

Tel.: 0511 / 532-2744 • E-Mail: allgemeinmedizin@mh-hannover.de • [www: mh-hannover.de/allgemeinmedizin](http://www.mh-hannover.de/allgemeinmedizin)

Forschungsprofil

Das Institut für Allgemeinmedizin der MHH arbeitet an Themen aus dem Gebiet der Versorgungsforschung sowie klinischer Forschung im hausärztlichen Umfeld. Zur Anwendung kommen dabei qualitative und quantitative Methoden der empirischen Sozial- und klinischen Forschung.

Grundlage sind sowohl speziell für Forschungszwecke erhobene Daten (Interviews, Fragebögen, Protokolle) als auch Routine- bzw. Sekundärdaten aus der hausärztlichen Versorgung.

Wichtige Themenbereiche, denen sich auch die meisten der laufenden Doktorarbeiten zuordnen lassen, sind Gesundheit im Alter (hausärztliche Versorgung älterer Menschen, Prävention), die Entwicklung evidenzbasierter S3-Leitlinien für die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM) sowie Versorgungs- und Pharmakoepidemiologie in der Allgemeinmedizin, abgebildet durch die Behandlungsdatenträger-(BDT-)Routinedatenbank des Instituts, die derzeit pseudonymisierte Patientenakten von rund 163 Praxen und 1.250.000 Patienten umfasst. Des Weiteren wird eine randomisiert-kontrollierte doppelblinde Investigator - initiierte Arzneimittelstudie in hausärztlichen Praxen durchgeführt (s.u.).

Forschungsprojekte

Ciprofloxacin versus Ibuprofen in der Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfekte – eine doppelblinde, randomisiert-kontrollierte Arzneimittelstudie in hausärztlichen Praxen“ Bericht über eine laufende Studie

Hintergrund: Die Durchführung klinischer Arzneimittelstudien in hausärztlichen Praxen ist in Deutschland bisher nicht üblich. Meist werden klinische Studien in Kliniken oder hoch spezialisierten Fachpraxen - und demzufolge an selektioniertem Patientengut - durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien sind häufig nicht auf hausärztliche Patienten und deren Krankheitsbilder übertragbar. Zudem handelt es sich in den meisten Fällen um kommerzielle Studien, deren Zielsetzung von den Interessen der pharmazeutischen Industrie bestimmt wird.

Die vorliegende, vom BMBF geförderte Studie verfolgt nun zwei Ziele: Zum einen geht es darum, die Machbarkeit des Studiendesigns im hausärztlichen Umfeld anhand von 30 Praxen und einem geplanten Einschluss von ca. 100 Patientinnen zu belegen. Zum anderen geht es um erste Tendenzen bezüglich der Äquivalenz von Ciprofloxacin und Ibuprofen beim unkomplizierten Harnwegsinfekt. Im Anschluss ist eine größere Folgestudie geplant, um dann mit einer ausreichenden Fallzahl die Äquivalenz beider Behandlungsmethoden anhand des Symptomverlaufes beurteilen zu können.

Übergeordnetes Ziel ist es, randomisiert-kontrollierte Arzneimittelstudien als Forschungsinstrument in der Allgemeinmedizin zu etablieren, um die Grundlagen für allgemeinmedizinische Therapieempfehlungen zu verbessern. Voraussetzung hierzu ist neben einer Problemanalyse die Entwicklung von Strukturen, um den vielfältigen Bestimmungen für klinische Studien (Good Clinical Practice, Arzneimittelgesetz) gerecht zu werden und eine hohe Datenqualität zu gewährleisten. Im einzelnen sind hier zu nennen die Erarbeitung von internen standardmäßig auszuführenden Prozeduren (Standard Operating Procedures) bzw. von praxistauglichen Arbeitsabläufen sowie die Rekrutierung und Ausbildung hausärztlicher Praxen zu Prüfpraxen. -

Ablauf: Nach Erhalt der Finanzierungszusage durch das BMBF Ende 06 lag der Schwerpunkt zunächst auf der Erarbeitung der erforderlichen Studienunterlagen in Zusammenarbeit mit HCTC (Hannover Clinical Trial Center). Aufgrund der umfangreichen Regularien für klinische Studien (Good Clinical Practice, Arzneimittelgesetz) erwies sich die Umsetzung des Studiendesigns in praxisbezogene, einfach zu handhabende Abläufe und Unterlagen komplizierter als erwartet. Nach Genehmigung der Studie durch die Behörden (Ethikkommissionen, BfArM) begann im Juli 07 der Einschluss von Patientinnen in den Prüfpraxen. -

Der unkomplizierte Harnwegsinfekt ist eine typische Erkrankung im hausärztlichen Bereich. In den meisten Fällen wird gemäß der Empfehlung der allgemeinmedizinischen Leitlinien eine empirische antibiotische Therapie durchgeführt. Die Strategie vieler Hausärzte, zur Umgehung des wachsenden Resistenzproblems moderne Fluorochinolone oder andere hochpotente Breitspektrumantibiotika zu verordnen, leistet weiterer Resistenzentwicklung Vorschub. In Anbetracht der Häufigkeit von Harnwegsinfekten bei Frauen sind Alternativen wünschenswert. Bei hoher Selbstheilungstendenz und geringer Komplikationsrate ist eine antibiotische Behandlung möglicherweise überflüssig; eine symptomatische Behandlung mit entzündungshemmenden Medikamenten könnte bei vielen Patientinnen ausreichen. -

Durchführung: Die Rekrutierungsdauer beträgt in jeder Praxis 6 Monate. Eingeschlossen werden Patientinnen mit typischen HWI-Symptomen wie Pollakisurie oder Dysurie. Am Tag des Einschlusses in die Studie stuft die Patientin die Ausprägung der Symptome sowie den Grad der Beeinträchtigung im Alltag ein. Durch den Prüfarzt wird die verblindete Medikation (Ciprofloxacin 2x250 mg vs Ibuprofen 3x400 mg jeweils über drei Tage) ausgegeben. Nach 4, 7 und 28 Tagen erfolgt die erneute Symptomerhebung über Telefoninterviews. Während der Studiendauer werden alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert. -

Ergebnisse: Da die Studie noch nicht abgeschlossen ist, handelt es sich hier um vorläufige Angaben. Die Anzahl der rekrutierten Patientinnen bis Mitte Januar 08 betrug $n=67$ und entsprach damit annähernd den Erwartungen. Die Datenerhebung in den Prüfpraxen verlief bis auf wenige Ausnahmen unproblematisch. Allerdings ist auch festzustellen, dass der mit einer klinischen Studie verbundene Aufwand (Patientinnenrekrutierung, Dokumentation, Monitoring) in einigen Praxen eine eher ablehnende Haltung gegenüber dieser Forschungsmethode bewirkt. Die telefonisch erhobenen Follow-up-Daten (Symptomverlauf) konnten bei nahezu allen Patientinnen vollständig erhoben werden. -

Fazit: Die Durchführung einer doppelblinden Arzneimittelstudie in hausärztlichen Praxen ist durchaus möglich. Die umfangreichen Regularien für klinische Studien erschweren allerdings die praktische

Handhabung in den Praxen und erfordern hohes Engagement der Prüfpraxen.

Erste Trends bezüglich der Äquivalenz von Ciprofloxacin und Ibuprofen bei der Therapie unkomplizierter Harnwegsinfekte können erst nach Abschluss dieser Vorstudie benannt werden.

■ Projektleiter: (MHH): Dr. Jutta Bleidorn; Durchführung in Kooperation mit der Abteilung Allgemeinmedizin, Universitätsmedizin Göttingen und dem Hannover Clinical Trial Center (HCTC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF

Weitere Forschungsprojekte

Gesundheit im Alter

Vorbereitung zum Roll-Out des Step-Assessments durch die AOK Niedersachsen

■ Projektleiter: Dr. Ulrike Junius-Walker; Förderung: AOK-Niedersachsen

Altersschwindel in der hausärztlichen Versorgung: Behandlungsrealität, Behandlungsbedarf und Bedeutsamkeit des kardiovaskulären Risikos

■ Projektleiter: Dr. Carsten Kruschinski; Förderung: BMBF / Programm zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses in der Allgemeinmedizin

Das hausärztliche Assessment für ältere Menschen: Gesundheitsprioritäten des Patienten, Versorgungsbedarf aus ärztlicher Sicht und resultierende Interventionen als Teilvorhaben des universitätsübergreifenden Forschungsverbundes „PRISCUS“ – Gesundheit im Alter

■ Projektleiter: Dr. Ulrike Junius-Walker; Förderung: BMBF

PräCheck: Proaktive partizipative Behandlungsplanung mit chronisch kranken älteren Patienten

■ Projektleiter: Dr. Ulrike Junius-Walker; Kooperation mit dem Arbeitsschwerpunkt Patienten und Konsumenten, Prof. Dr. Marie-Luise Dierks; Förderung: BMBF

Ältere gezielt erreichen – Effektivität und Kosteneffektivität von Zugangswegen am Beispiel des präventiven Hausbesuchs

■ Projektleiter: Dr. Gudrun Theile, MPH; Kooperationsprojekt mit dem Stiftungslehrstuhl für Prävention und Rehabilitation, Prof. Dr. Ulla Walter; Förderung: BMBF

Notärztliche Versorgung geriatrischer Patienten in einem städtischen Großraum

■ Projektleiter: Dr. Daniela Langner; Förderung: Dorothea-Erxleben-Programm, Land Niedersachsen

Gesundheitsprioritäten im Alter: Stimmen Hausärzte und Patienten in der Festlegung der Gesundheitsprioritäten überein?

■ Projektleiter: Dr. Ulrike Junius-Walker, Dr. Gudrun Theile, MPH

Hausärztliche Besuche: eine qualitative Analyse zur Notwendigkeit und Entwicklung der Hausbesuchstätigkeit

■ Projektleiter: Dr. Gudrun Theile und Dr. Ulrike Junius-Walker

Das geriatrische Basisassessment durch Hausärzte: erste Erfahrungen durch Hausärzte seit der Einführung in 2005

■ Projektleiter: Dr. Ulrike Junius-Walker und Dr. Gudrun Theile

**Versorgungsforschung auf Basis hausärztlicher Routinedaten
Schwindel im Patientenkollektiv einer hausärztlichen Routinedatenbank**

■ Projektleiter: Dr. Carsten Kruschinski, Dipl.-Psych. Alf Breull

Unangemessene Medikation und Polypharmakotherapie bei älteren Patienten in Allgemeinarztpraxen

■ Projektleiter: Dr. K. Peter Mand, MPH

Hausbesuchstätigkeit von Allgemeinärzten: Umfang und Entwicklung

■ Projektleiter: Dr. Ulrike Junius-Walker

Influenza-Impfungen durch niedersächsische Hausärzte

■ Projektleiter: Dr. Johannes Hauswaldt

**Entwicklung evidenzbasierter S3-Leitlinien für die hausärztliche Versorgung
Entwicklung der DEGAM-Leitlinie „Demenz“**

■ Projektleiter: Dr. K. Peter Mand, MPH

**Revision und Neuauflage der DEGAM-Leitlinie „Brennen beim Wasserlassen“
und Entwicklung einer fachübergreifenden AWMF-S3-Leitlinie zum Thema Harnwegsinfekte**

■ Projektleiter: Dr. Guido Schmiemann, MPH

Inkongruenz der medikamentösen Behandlung; Konsequenzen und Interventionsmöglichkeiten in der hausärztlichen Versorgung. Prospektive, cluster randomisierte zweiarmlige Interventionsstudie in Hausarztpraxen

■ Projektleiter: Dr. Guido Schmiemann MPH; Förderung BMBF Förderkennzeichen 01GK0715

Palliativmedizin in der hausärztlichen Versorgung

■ Projektleiter: Dr. Carsten Kruschinski, Dipl.-Psych. Alf Breull

Hannover-Pro: Beobachtungsstudie zum Procalcitonin als Marker einer Antibiotika-indikation bei hausärztlichen Patienten mit Atemwegsinfekten

■ Projektleiter: Prof. Dr. Tobias Welte, Prof. Dr. Eva Hummers-Pradier; Kooperation mit der Abteilung für Pulmonologie

Hausärztliche Intuition und Entscheidungsfindung: Gut feeling in general practice in Europe. Ein internationales Kooperationsprojekt der European General Practice Research Network, EGPRN, Projektleiter: Erik Stolper, MD, Maastricht University

■ Projektleiter (MHH) : Dr. Johannes Hauswaldt

Aus- und Weiterbildung in der Allgemeinmedizin, Motivation von Lehrärzten, Erwartungen von Weiterbildungsassistenten

■ Projektleiter: Dr. K. Peter Mand, MPH, Dr. Christa Dörr, Dr. Carsten Kruschinski

Entwicklung des European Research Agenda for General Practice and Primary Care – ein internationales Kooperationsprojekt des European General Practice Research Network, EGPRN

■ Projektleiter: Prof. Dr. Eva Hummers-Pradier; Förderung: WONCA Europe (int. Fachgesellschaft der Allgemeinärzte)

Originalpublikationen

Bleeker F, Kruschinski C., Breull A., Berndt M., Hummers-Pradier E.: Charakteristika hausärztlicher Palliativpatienten Z All Med 2007, 83:477-482.

Junius-Walker U., Theile G., Hummers-Pradier E.: Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. Fam. Pract 2007, 24:14-19.

Snijder E.A., Kersting M., Theile G., Kruschinski, C., Koschack J., Hummers-Pradier E., Junius-Walker U.: Hausbesuche: Versorgungsforschung mit hausärztlichen Routinedaten von 158.000 Patienten. Gesundheitswesen 2007, 69: 679-685.

Theile G.: Präventive Hausbesuche: ein Baustein in der ambulanten Versorgung älterer Menschen. Public Health Forum 2007, 57: 22.

Übersichtsarbeiten

Hauswaldt J.: Bericht vom Herbsttreffen des EGPRN in Kavala 2006. Z Allg Med 2007; 83:133-134.

Hauswaldt J., Marx G.; Träder JM. „Genug? Viel? Viel zu viel?“ Polypharmazie in der Hausarztpraxis; Bericht vom 13. DEGAM-Forschungskurs Z Allg Med 2007; 83: 342-343.

Hummers-Pradier E.: Bericht der Sektionen: DEGAM Sektion Forschung Z Allg Med 2007; 83: 351.

Hummers-Pradier E.: Posterpreis auf dem DEGAM-Kongress 2007 in Berlin Z Allg Med 2007; 83:468-469.

Hummers-Pradier E.: Wie hilft man Patienten mit Halsschmerzen? Via medici 2007, Nr. 2.

Junius-Walker U., Theile G.: Die Behandlung chronischer Krankheiten bei alten Menschen – Ausgangslage und Entwicklungsperspektiven Z Allg Med 2007; 83:455-460.

Schmiemann G., Hummers-Pradier E.: Epidemiologie der Harnwegsinfekte. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2007, 36 252-257.

Schmiemann G., Hummers-Pradier E.: Schmerzen beim Wasserlassen. - Bei unkompliziertem Harnwegsinfekt genügt die Anamnese. MMW Fortschr Med. 2007; 149:34-35.

Schmiemann G. Herbsttreffen des EGPRN in Vilnius Z Allg Med 2007;83:440-441.

Theile G., Junius-Walker U. Das Ende der Toleranz? Z Allg Med 2007; 83:90-91.

Buchbeiträge, Monographien, Herausgeberschaft von Büchern

Kruschinski C., Hummers-Pradier E. Allgemeinärztliche Versorgung. In: Volkskrankheit Asthma/COPD, Hrsg.: Lingner, Schultz, Schwarz, Springer, Heidelberg 2007, 347-353 (Buchkapitel)

Hauswaldt J. Influenza-Impfungen durch niedersächsische Hausärzte 1995/1996, 2002/2003 und 2005/2006 Magisterarbeit (Public Health).

Abstracts

2007 wurden insgesamt 32 Abstracts publiziert.

Promotionen

Jan Peter Goltz (Dr. med.): Hausärztliche Versorgungsforschung anhand von Routinedaten aus der Praxen-EDV am Beispiel von Diagnostik und Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie.

Wissenschaftspreise

U. Junius-Walker et al: Posterpreis der DEGAM 2007: Der Hausarzt macht Hausbesuche: Wie viele, wie oft und bei wem?

J. Stöcker, T. Fischer, E. Hummers-Pradier: Posterpreis der DEGAM 2007: Welche Abstracts werden veröffentlicht? Publikationsrate deutscher allgemeinmedizinischer Forschung der Jahre 1999-2003.

Stipendiaten

Mitglied im europäischen SOKRATES-Network of Primary Health Care , Betreuung von 3 niederländischen Forschungsstudenten.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Eva Hummers-Pradier (Prof. Dr.) : Gastprofessur an der Université de Bretagne Occidentale, Brest, Frankreich (Département de Médecine Générale, chargée de recherche); Gutachterin im DFG-BMBF-Programm Clinical Trials; Sprecherin der Sektion Forschung im Präsidium der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM); Mitherausgeberin der Zeitschrift für Allgemeinmedizin

Vizepräsidentin des European General Practice Research Network (EGPRN); Vorsitzende des Research Strategy Committee des EGPRN; Mitglied im WONCA Europe Executive Board (Weltorganisation der Allgemeinärzte, europäische Sektion); Reviewerin für folgende Zeitschriften: British Medical Journal (BMJ), Journal of the American Medical Association (JAMA), Family Practice.

Guido Schmiemann (Dr., MPH), Ulrike Junius-Walker (Dr.), Gudrun Theile (Dr. MPH), Johannes Hauswaldt (Dr.): Reviewer für die Zeitschrift für Allgemeinmedizin.

Ulrike Junius-Walker (Dr.): Reviewer für Family Practice.

Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung

■ Direktor: Prof. Dr. Friedrich W. Schwartz

Tel.: 0511 / 532-4425 • E-Mail: burruano.larissa@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/epi.html

Forschungsprofil

Das Institut Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung im Zentrum für Öffentliche Gesundheitspflege beschäftigt sich aus bevölkerungsmedizinischer bzw. Public Health-Perspektive mit der Gesundheit der Gesamtbevölkerung oder ausgewählter Bevölkerungsgruppen, des Managements von Institutionen und Gesundheitssystemen (auch im internationalen Vergleich), der Qualität der gesundheitlichen Versorgung auf der Struktur-, Prozess- und Ergebnisebene einschließlich Fragen der Prävention und Rehabilitation, der Bewertung von Technologien, mit gesundheitsökonomischen Fragen und schließlich mit der Perspektive der Bürger, Versicherten und Patienten in den Strukturen und Einrichtungen des Gesundheitswesens.

Das von der Abteilung seit 1989 inaugurierte Public Health-Konzept führte zur Einrichtung eines 10-jährigen Förderschwerpunktes des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (von 1992-2001). Es führte ferner zur Entwicklung eines seit 1990 bestehenden eigenständigen Ergänzungsstudiengangs „Bevölkerungsmedizin und Gesundheitswesen (Public Health)“ am Zentrum für Öffentliche Gesundheitspflege (mit bis heute mehr als 200 ausgebildeten Absolventinnen und Absolventen) und ebenso zur Entwicklung eines englischsprachigen internationalen Studienangebots im Bereich von Health Management.

Seit 2004 ist der Stiftungslehrstuhl Prävention und Rehabilitation in der System- und Versorgungsforschung (Prof. Dr. Ulla Walter) am Institut angesiedelt.

Der Bereich „Public Health und Gesundheitssystemforschung“ wurde 2002 als einer von fünf profilbildenden Forschungsschwerpunkten der Medizinischen Hochschule Hannover in den Ziel- und Entwicklungsplan aufgenommen.

Forschungsprojekte

Effektivität und Kosteneffektivität des Zugangsweges über muttersprachliche Präventionsberater zur Optimierung des Gesundheitsverhaltens von Migranten

Hintergrund

Die Studienlage zur Gesundheit von Migranten in Deutschland ergibt ein uneinheitliches Bild: Studienergebnisse aus dem Jahr 1998 berichten von einem schlechteren Gesundheitszustand 11- bis 15-jähriger Migranten in Bezug auf angegebene körperliche Beschwerden (Settertobulte 2001), wogegen andere

Autoren konstatieren, dass die Gesundheitslage von Migranten häufig nicht schlechter als die der übrigen Bevölkerung ausfällt (Zeeb et al. 2004). Hermann und Mielck (2001) fanden im Mikrozensus eine bessere Gesundheit für ausländische als für deutsche Kinder bis zum Alter von neun Jahren.

Auch der selbsteingeschätzte Gesundheitszustand von Migranten differiert. Spätaussiedler bewerten ihren eigenen Gesundheitszustand im Vergleich zur deutschen Population schlechter (Wittig et al. 2004). Zeeb et al. (2004) finden dagegen keine erkennbaren Unterschiede zwischen Deutschen und Migranten hinsichtlich der Selbsteinschätzung ihres Gesundheitszustandes.

Unterschiede in der Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen durch Migranten im Vergleich zu Nicht-Migranten zeigen sich z.B. in einem geringeren Impfschutz und einer schlechteren Zahngesundheit ausländischer Kinder (Schenk 2002; Razum & Geiger 2003; Beauftragte der Bundesregierung für Ausländerfragen 2002).

Im Allgemeinen wird in der Gesundheits- und präventiven Versorgung von Migranten ein Bedarf an kulturspezifischen Behandlungsstrategien konstatiert (Borde et al. 2002; Machleidt & Calliess 2004). Dabei sind neben der sprachlichen Verständigung besonders die Kenntnis kultureller Rahmenbedingungen und ein niedrigschwelliger Zugang notwendig (Gardemann 2001).

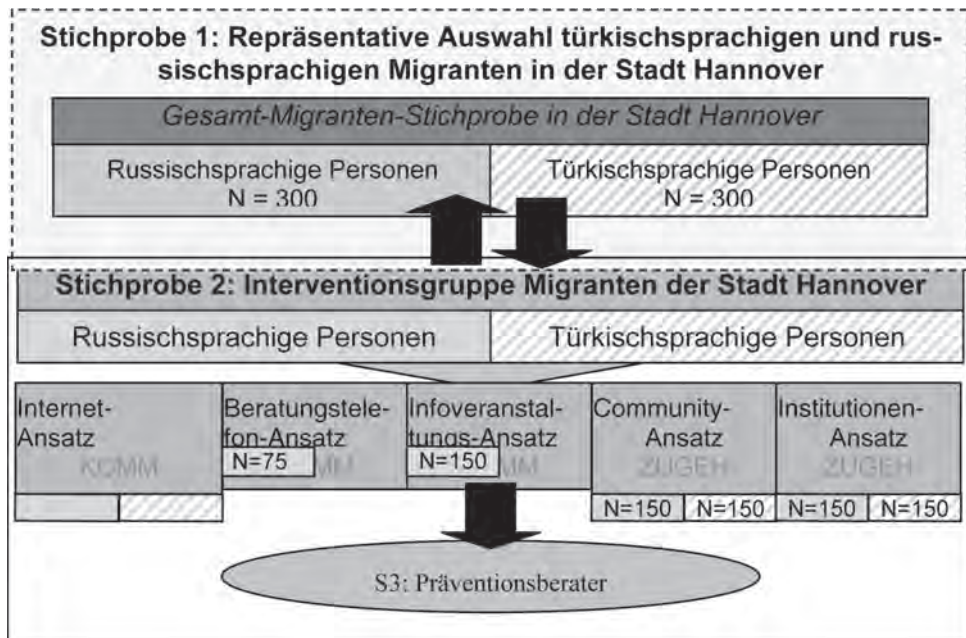


Abb.1: Untersuchungsdesign

Muttersprachliche Präventionsberater

Die Entwicklung und Umsetzung des Konzepts der „muttersprachlichen Präventionsberater“, die in der jeweiligen Zielgruppe integrierte und akzeptierte „Keypersons“ sind, wurde wesentlich durch das Ethno-Medizinische Zentrum e.V. in Hannover gefördert (Salman & Kimil 2003). Die muttersprachli-

chen Präventionsberater (interkulturelle Gesundheitsmediatoren), die der jeweiligen Migrantengruppe angehören und gute Deutschkenntnisse besitzen, geben im Rahmen kulturspezifischer Aufklärungsveranstaltungen in der jeweiligen Muttersprache Fachwissen weiter.

Ziele und Fragestellungen des Vorhabens

Ziel des Projekts ist die Evaluation der Erreichbarkeit von türkisch- und russischsprachigen Migranten durch muttersprachliche Präventionsberater über unterschiedliche Zugangswege am Beispiel der Suchtprävention. Aktive Zugangswege („Zugeh“-Struktur) und passive Zugangswege („Komm“-Struktur) werden hinsichtlich ihrer Effektivität und Kosteneffektivität evaluiert. Das Projekt soll Aufschluss geben über das Gesundheits- und Präventionsverhalten von Migranten sowie mögliche Barrieren und ihre Überwindung.

Fragestellungen des Projektes sind u.a.:

1. Welche Charakteristika weisen Migranten hinsichtlich des Gesundheitszustands, der Wahrnehmung und Inanspruchnahme präventiver Informationen und Maßnahmen sowie des präventiven Verhaltens auf?
2. Wie hoch ist der Anteil von Migranten, die durch passive „Komm“-Strukturen vs. aktive „Zugeh“-Strukturen erreicht werden? Welche Charakteristika weisen Migranten auf, die durch muttersprachliche Präventionsberater erreicht werden?
3. Welche Barrieren bestehen bei Migranten in Bezug auf gesundheitsfördernde und präventive Maßnahmen? Wie könnten Sie überwunden werden?
4. Wie hoch sind die Kosten der unterschiedlichen Zugangswege und wie kosteneffektiv sind sie?

Untersuchungsdesign

Untersuchungsregion ist die Stadt Hannover als Einzugsbereich der durch das Ethno-Medizinische Zentrum angebotenen Suchtpräventionsveranstaltungen für russisch- und türkischsprachige Personen.

In die Studie einbezogen werden folgende drei Populationen (s. Abb. 1):

- a) eine repräsentative Stichprobe der Gesamt-Population von russisch- und türkischsprachigen Migranten in der Stadt Hannover (N=600, Gesamt-Migranten-Stichprobe, Stichprobe 1),
- b) Teilnehmer der türkisch- und russischsprachigen Veranstaltungen zur Suchtprävention (N=900, Interventionsgruppe Teilnehmer, Stichprobe 2) sowie
- c) türkisch- und russischsprachige Präventionsberater (ca. zwölf Personen, Interventionsgruppe Berater, Stichprobe 3).

Erhebungsinstrumente

Ziel der Befragung der Migranten ist die Evaluation der Erreichbarkeit durch Präventionsberater, die Abbildung ihres (psychischen) Gesundheitszustandes, ihres Präventionsverhaltens sowie des Bedarfs und möglicher Barrieren. Erhoben werden sollen neben soziodemographische Daten auch Fragen zur Akkulturation und der sozialen Unterstützung. Im Weiteren soll die Inanspruchnahme und die Motivation zur Teilnahme an gesundheitsfördernden Maßnahmen eruiert werden.

Datenerhebung

In einer zufällig gezogen Einwohnermelderegister-Stichprobe werden Personen mit russischem bzw. türkischem Migrationshintergrund identifiziert, deren Adressen als Basis für die Befragung dienen. Die Datenerhebung erfolgt in einem standardisierten persönlichen Interview in der jeweiligen Muttersprache durch speziell hierfür geschulte Interviewer.

Die Teilnehmer der Veranstaltungen werden jeweils direkt zu Beginn schriftlich befragt.

Erste Ergebnisse

Es konnten insgesamt N=599 auswertbare persönlich-mündliche Interviews mit türkisch- und russischsprachigen Personen realisiert werden, wobei jede Sprachgruppe zu etwa 50% vertreten ist. Etwas mehr als die Hälfte der Befragten sind weiblichen Geschlechts (55,9%). In der Interventionsgruppe können insgesamt N=845 Fragebögen ausgewertet werden. Hier ist der Anteil der Frauen noch höher und liegt bei 58,2%.

Die ersten Ergebnisse zur Wahrnehmung und Inanspruchnahme präventiver Informationen und Maßnahmen sowie des präventiven Verhaltens, zeigen, dass circa 80% der Studienteilnehmer sich bei gesundheitlichen Problemen bei einem Arzt und circa 40% bei Freunden und Familie informieren. Selbsthilfegruppen und Beratungsstellen für Migranten sind selten benutzte Informationsquellen. Die Hälfte der Teilnehmer wünscht sich zweisprachige Informationen zur Gesundheit und fühlt sich nicht ausreichend darüber informiert, was sie für ihre Gesundheit tun kann. „Rückengymnastik“ und „Bewegung/Sport“ sind die am häufigsten besuchten Maßnahmen. Zwischen 50% und 70% der Teilnehmer wünschen sich mehr Informationen zum Thema „Gesunde Ernährung“. Für die Bereiche „Gewichtsreduktion“, „Rückengymnastik“, „Bewegung/Sport“ und „Stressbewältigung“ interessieren sich circa 30 bis 50% der Teilnehmer. Obwohl die Teilnehmer der Informationsveranstaltungen (vor allem die türkischsprachigen) häufiger an den Maßnahmen zur Raucher-, Alkohol- und Drogenentwöhnung teilgenommen haben als die Teilnehmer der Grundgesamtheit, wünschen sich die Teilnehmer der Informationsveranstaltungen - und hier vor allem die türkischsprachigen Probanden - mehr Informationen in Bereichen „Raucher-, Alkohol- und Drogenentwöhnung“. Bezüglich der Geschlechterunterschiede zeigen die ersten Ergebnisse, dass sich Migrantinnen mehr Informationen zum Thema „Gesunde Ernährung“, „Gewichtsreduktion“ und „Stressbewältigung“ wünschen, während die männlichen Migranten einen großen Bedarf an Informationen zum Thema „Raucher-“, „Alkohol-“ und „Drogenentwöhnung“ haben.

■ Projektleiter: Prof. Dr. Ulla Walter (Stiftungslehrstuhl Prävention und Rehabilitation in der System- und Versorgungsforschung), PD Dr. Christian Krauth (Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung), Prof. Dr. Wielant Machleidt (Institut Sozialpsychiatrie und Psychotherapie). Kooperationspartner: Ethno-Medizinisches Zentrum e.V., Hannover. Förderung: BMBF.

Literaturverzeichnis

Beauftragte der Bundesregierung für Ausländerfragen (2002): Bericht der Beauftragten der Bundesregierung für Ausländerfragen über die Lage der Ausländer in der Bundesrepublik Deutschland. Berlin, Bonn; Borde T, David M, und Kentenich H. (2002) Erwartungen und Zufriedenheit deutscher und

türkischsprachiger Patientinnen im Krankenhaus - eine vergleichende Befragung in einer Berliner Frauenklinik. Das Gesundheitswesen 64, 476-485; Gardemann J, Müller W, Remmers A (2000): Migration und Gesundheit. Perspektiven für Gesundheitssysteme und öffentliches Gesundheitswesen. Tagungsdokumentation und Handbuch anlässlich einer Arbeitstagung. Akademie für öffentliches Gesundheitswesen in Düsseldorf : Düsseldorf; Hermann, N und Mielck, A. (2001) Der Gesundheitszustand von deutschen und ausländischen Kindern: Warum ist Mehmet gesünder als Maximilian? Das Gesundheitswesen 63, 741-747; Machleidt W, Calliess I (2004): Psychiatrisch-psychotherapeutische Behandlung von Migranten und transkulturelle Psychiatrie. In: Berger M (Hrsg.) Psychische Erkrankungen - Klinik und Therapie. Urban & Fischer: München; Razum O, Geiger I (2003): Migranten. In: Schwartz FW, Badura B, Busse R, Leidl R, Raspe H, Siegrist J, Walter U (Hrsg.) Das Public Health Buch - Gesundheit und Gesundheitswesen. Urban & Fischer Verlag: München, Jena, S.686-692; Schenk L. (2002) Migrantenspezifische Teilnahmebarrieren und Zugangsmöglichkeiten im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey. Das Gesundheitswesen 64 (Sonderheft 1), 59-68; Settertobulte W (2001): Gesundheitliche Lage und Risikoverhalten bei Jugendlichen aus Migrantenfamilien. In: Marschalck P, Wiedl K (Hrsg.) Migration und Krankheit. Universitätsverlag Rasch : Osnabrück, S.171-188; Wittig U, Merbach M, Siefen RG und Brähler E. (2004) Beschwerden und Inanspruchnahme des Gesundheitswesens von Spätaussiedlern bei Einreise nach Deutschland. Das Gesundheitswesen 66, 85-92; Wittig U, Merbach M und Brähler E (2005). Herausforderungen an das Gesundheitssystem durch Zuwanderung – zur Arztinanspruchnahme von MigrantInnen. Das Gesundheitswesen 67: VF_V54; Zeeb H, Baune BT, Vollmer W, und Cremer D. (2004) Gesundheitliche Lage und Gesundheitsversorgung von erwachsenen Migranten - ein Survey bei der Schuleingangsuntersuchung. Das Gesundheitswesen 66, 76-84.

Weitere Forschungsprojekte

Stärkung der Geschlechterperspektive in Forschung, Lehre und Versorgungspraxis

■ Projektleiter: U. Walter, B. Lohff, L. Verner; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur, Maria-Goeppert-Mayer-Programm für internationale Frauen- und Genderforschung

Weißbuch Prävention 2007/2008. Beweglich? Muskel-Skeletterkrankungen - Ursachen, Risikofaktoren und präventive Ansätze.

■ Projektleiter: U. Walter; Förderung: KKH - Kaufmännische Krankenkasse

Effektivität und Kosteneffektivität täglichen Schulsports in der Grundschule – das Projekt „fit für pisa“

■ Projektleiter: U. Walter, C. Krauth, M. Röbl; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung

Prognostizierung kardialer Endpunkte anhand von Leistungsanspruchnahmedaten

■ Projektleiter: U. Walter, S. Bisson; Förderung: Eigenmittel

Patientengerechte Gesundheitsversorgung – welche Anforderungen stellen die Betroffenen?

■ Projektleiter: N. Schneider, M.L. Dierks, K. Buser, U. Walter; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Shaken Baby Syndrom – Informationskampagne mit Evaluation

■ Projektleiter: D. Bartels, M. Brinkhaus, CE. Damman, A. Debertin, N. Wilke, U. Walter, S. Kramer; Kooperationspartner: U. Walter; Förderung: Appenroth Stiftung, Braun, Fisher & Pakel, Techniker Krankenkasse

Closing the gap – Strategies for action to tackle health inequalities in Europe: Übertragbarkeit in-ternationaler Projekte

■ Projektleiter: U. Walter; Förderung: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung

Entwicklung, Evaluation und Transfer von Unterrichtsmodulen für den Querschnittsbereich „Prävention und Gesundheitsförderung“

■ Projektleiter: U. Walter, B.P. Robra; Förderung: Heinz-Nixdorf Stiftung im Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft

Prävention: Wissenschaft und Praxis im Dialog – Förderung der Prävention und Gesundheitsförderung in der ärztlichen Aus- und Fortbildung

■ Projektleiter: U. Walter, T. Suermann; Förderung: Ärztekammer Niedersachsen

Projekt „Kindergesundheit“ mit dem Buchprojekt zum Thema und der Bewertung von Maßnahmen der GEK zum Thema Kindergesundheit

■ Projektleiter: U. Walter, F.W. Schwartz; Förderung: Gmünder Ersatzkasse

Expertise zum Thema „Feldenkrais-Theorie“

■ Projektleiter: F.W. Schwartz; Förderung: Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitssystemforschung (ISEG)

Identifikation von Risikofaktoren bei der Entstehung kranio-mandibulärer Dysfunktionen

■ Projektleiter: M. Stiech-Scholz, U. Walter, S. Bisson; Kooperationspartner: Abteilung Zahnärztliche Prothetik der MHH; Förderung: Eigenmittel

Spirometry and associated epidemiological data for assessing severity of childhood asthma: how useful is FEV1?

■ Projektleiter: M. Gappa, D.B. Bartels; Kooperationspartner: K. Buser, M. Dreier; Förderung: GlaxoSmith Kline

Schwangerschaftsverlängerung vor der 32sten Schwangerschaftswoche: Nutzen und Risiken

■ Projektleiter: O. Genzel-Boroviczeny; Kooperationspartner: F. Kaiener, D.B. Bartels; Förderung: Ludwig-Maximilians-Universität München und Eigenmittel

Definition von Wachstumsretardierung und Inzidenz schwerer Hirnblutungen

■ Projektleiter: D.B. Bartels, O. Dammann; Kooperationspartner: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen an der Ärztekammer Hannover; Förderung: Wilhelm-Hirte-Stiftung

Abhängigkeit des Behandlungsergebnisses von Schlaganfallpatienten von Geschlecht (Gender), sozialem und familiärem Status (in Kooperation mit der Neurologischen Klinik und dem Krebsforschungszentrum Heidelberg)

■ Projektleiter: K. Weissenborn, S. Kramer; Förderung: Eigenmittel

Untersuchung der Spezifität von sonografisch nachweisbarer Luft in Leber und Pfortader in der Darstellung der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) bei Frühgeborenen

■ Projektleiter: B. Bohnhorst; Kooperationspartner: D.B. Bartels, M. Dördelmann; Förderung: Eigenmittel

Untersuchung zur Sensitivität und Spezifität des Procalcitonins bei der Erkennung der late-onset-sepsis in der Neonatologie

■ Projektleiter: B. Bohnhorst; Kooperationspartner: D.B. Bartels; Förderung: Firma Brahms

Etablierung des Konzeptes „Patientenuniversität“ an der Medizinischen Hochschule Hannover und Durchführung der Evaluation

■ Projektleiter: M.L. Dierks, F.W. Schwartz; Förderung: Eigenmittel

Einfluss von Stress auf das Blutdruckgeschehen und die Effekte Stress reduzierender Maßnahmen bei sozialen Ängsten am Beispiel der Angst vor öffentlichen Auftritten

■ Projektleiter: M.L. Dierks, Th. Schmidt; Förderung: Eigenmittel

Hildesheim 70+ - Einführung und Akzeptanz eines geriatrischen Screenings in hausärztlichen Praxen. Kooperationspartner: Geriatrische Klinik Bad Salzdetfurth und niedergelassene Hausärzte

■ Projektleiter: M.L. Dierks; Förderung: Eigenmittel

Entwicklung eines standardisierten Erhebungsinstrumentes für die Erfassung der Patientenzufriedenheit in der kinderärztlichen Praxis. Kooperationspartner: Berufsverband der Kinderärzte

■ Projektleiter: M.L. Dierks; Förderung: Eigenmittel

Entwicklung und Durchführung eines internetgestützten Lernmoduls „Führung für Arzthelferinnen“. Kooperationspartner: Zentrum Qualitätsmanagement der Ärztekammer Niedersachsen und Universität Köln

■ Projektleiter: M.L. Dierks; Förderung: Eigenmittel

Public Health Ziele für die palliative Versorgung im deutschen Gesundheitswesen

■ Projektleiter: N. Schneider; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Geriatrische Palliativmedizin – Verständnis, Potenziale und Barrieren aus der Perspektive unterschiedlicher Fachdisziplinen und Professionen

■ Projektleiter: N. Schneider; Förderung: Hochschulinterne Leistungsförderung der MHH

Nutzen und Risiken hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen

■ Projektleiter: A. Hagen, M. Schönermark; Förderung: Deutsche Agentur für HTA des DIMDI

Regulation der Aufnahme von innovativen nichtmedikamentösen Technologien in den Leistungskatalog solidarisch finanzierter Kostenträger

■ Projektleiter: A. Hagen, M. Schönermark; Förderung: Deutsche Agentur für HTA des DIMDI

Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg

■ Projektleiter: A. Hagen, M. Schönermark; Förderung: Deutsche Agentur für HTA des DIMDI

International angewandte Methoden zur entwicklungsbegleitenden, frühen Bewertung innovativer medizinischer Technologien

■ Projektleiter: A. Hagen, M. Schönermark; Förderung: Deutsche Agentur für HTA des DIMDI

Medikamente freisetzende Stents im Vergleich zu Bypass-Operationen bei koronarer Herzkrankheit

■ Projektleiter: A. Hagen, M. Schönermark; Förderung: Deutsche Agentur für HTA des DIMDI

Intravaskuläre Brachytherapie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

■ Projektleiter: A. Hagen, M. Schönermark; Förderung: Deutsche Agentur für HTA des DIMDI

Pharmakovigilanz – Untersuchungen zur ärztlichen Verschreibungsqualität

■ Projektleiter: M. Schönermark, O. Stichtenoth; Förderung: KKH - Kaufmännische Krankenkasse

Volkskrankheit Depression: Experten Kongress und Patiententagung

■ Projektleiter: A. Bramesfeld; Förderung: Gmünder Ersatzkasse

Evaluation der modellhaften Einführung von Patientenschulungsprogrammen für die rheumatologische und pneumologische Rehabilitation (gemeinsam mit Dr. I. Ehelbracht-König, Reha-zentrum Bad Eilsen, und Prof. Dr. F. Petermann, Universität Bremen) – eigener Anteil

■ Projektleiter: C. Krauth; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung, Deutsche Rentenversicherung

Train-the-Trainer Seminare für das kongitiv-verhaltenstherapeutische Interventionsprogramm „Back to Balance“ – gesundheitsökonomischer Teil

■ Projektleiter: C. Krauth; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung, Deutsche Rentenversicherung

Hausarztpraxisbasiertes Case Management zur Behandlung von Patienten mit Major Depression

■ Projektleiter: C. Krauth; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung.

Pharmakotherapie bei Patienten mit obstruktiven Atemwegsbeschwerden

■ Projektleiter: C. Krauth, M. Kochen; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung

Gesundheitsökonomische Evaluation eines regionalen Versorgungsnetzwerkes in der Hepatitis C Therapie

■ Projektleiter: C. Krauth; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung

Originalpublikationen

- Amelung VE.** Die Konsequenzen pauschalierter Vergütungssysteme. *Managed Care* 2007; 4:13-14.
- Amelung VE.** Integrierte Versorgung – von Pilotprojekten zur „wirklichen“ Regelversorgung. *Gesundheits- und Sozialpolitik* 2007; 1-2:47-50.
- Bartels DB, Poets CF.** The Search for Objective Criteria at the Limit of Viability. *Neonatology* 2007; 93(3):193-196.
- Bartels DB, Schwab F, Geffers C, Poets CF, Gastmeier P.** Nosocomial infection in small for gestational age newborns with birth weight <1500 g: a multicentre analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92(6):F449-53.
- Bartels DB, Wenzlaff P, Poets CF.** Obstetrical volume and early neonatal mortality in preterm infants. *Eur J Epidemiol* 2007; 22(11):791-8.
- Bramesfeld A, Grobe T, Schwartz FW.** Who is diagnosed as suffering from depression in the German statutory health care system? An analysis of health insurance data. *Eur J Epidemiol* 2007; 22(6):397-403.
- Bramesfeld A, Grobe T, Schwartz FW.** Who is treated, and how, for depression?: An analysis of statutory health insurance data in Germany. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007; 27:740-746.
- Bramesfeld A, Klippel U, Seidel G, Schwartz FW, Dierks ML.** How do patients expect the mental health service system to act? Testing the WHO responsiveness concept for its appropriateness in mental health care. *Soc Sci Med* 2007; 65: 880-889.
- Bramesfeld A, Wedegartner F, Elgeti H, Bission S.** How does mental health care perform in respect to service users' expectations? Evaluating inpatient and outpatient care in Germany with the WHO responsiveness concept. *BMC Health Serv Res* 2007; 7:99.
- Bramesfeld A, Schwartz FW.** Volskrankheit Depression: Bestandsaufnahme und Perspektiven. *Psychiatr Prax* 2007; 34 (Suppl 3):247-251.
- Bramesfeld A, Schwartz FW.** Volkskrankheit Depression: Nur ein Problem der Gesundheitsversorgung? *Gesellschaftspolitische Kommentare* 2007; 49(Suppl.1):3-8.
- Brandes I.** Lebensqualität von Endometriose-Patientinnen. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2007; 67:1-5.
- Burruano L, Kruglov Y, Marcynovskaya V.** Gender differences – HIV Infection with particular reference to the situation among Ukrainian women. *Acta Dermatovenerol Croat* 2007; 15(2):76-79.
- Dierks ML, Seidel G, Lingner H, Schneider N, Schwartz FW.** Patient Empowerment. Die Patientenuniversität an der Medizinischen Hochschule Hannover. *Managed Care* 2007; 7/8:34-3
- Gieselmann G, **Brandes I**, Diener H.-C., Haertering J., Fleig W. Evaluation und leistungsorientierte Budgetierung der Ambulanzen des Universitätsklinikums Halle. *Z ärztl Fortbild Qual sich* 2007; 101:564-576.
- Gorenoi V, Schönermark-M, Hagen A.** „Interventions for enhancing medication compliance/adherence with benefits in treatment

outcomes". [Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg]. *GMS Health Technol Assess* 2007; 3:Doc14:1-10.

Gorenoi V, Schönermark-M, Hagen A. „Benefits and risks of hormonal contraception for women“ [Nutzen und Risiken hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen]. *GMS Health Technol Assess* 2007; 3:Doc 06: 1-10.

Krauth C. Kosteneffektivität von Patientenschulungsprogrammen bei rheumatischen Erkrankungen. *Rheuma Schulungsjournal* 2007; 5:21-23.

Lux R, Walter U. Umgang mit Tabak im deutschsprachigen Raum: Wissenschaftlicher Erkenntnisgewinn und Gesetzgebung im 20. Jahrhundert. *Prävention* 2007; 30 (1):8-12.

Miemiets B, Verner L, **Burruano L.** Integration geschlechterspezifischer Inhalte in das Medizincurriculum – Ein Projekt zur Qualitätssteigerung der Lehre an der Medizinischen Hochschule Hannover. *Zeitschrift für Frauenforschung & Geschlechterstudien* 2007; 25(2):98-110.

Neumann U, Hagen A, Schönermark M. „Procedures and Criteria for the regulation of innovative non-medicinal technologies into the benefit catalogue of solidly financed health care insurances“. [Regulation der Aufnahme von innovativen nichtmedikamentösen Technologien in den Leistungskatalog solidarisch finanzierter Kostenträger]. *GMS Health Technol Assess* 2007; 3:Doc13:1-12.

Porzolt F, Ackermann M, **Amelung VE.** The value of health care – a matter of discussion in Germany. *BMC Health Serv Res* 2007; 7:29.

Reiser M, **Haverkamp A,** Dintsios M, Mölken C, **Krauth C,** Pieper W, Schmiegel W.

Versorgungsqualität und Gesundheitskosten bei berufsgenossenschaftlich anerkannter Hepatitis C – Untersuchungen in der Modellregion West zwischen 1993 und 2004. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132:1743-1747.

Schneider N, Bramesfeld A, Burruano L. Palliative care in public health – a formal and content-related analysis of European journals. *J Public Health* 2007; 15:87-91.

Schneider N, Buser K, Amelung VE. Discrepancies in the viewpoints of different German health care providers on palliative care. *Eval Health Prof* 2006; 29(4):1-14.

Schneider N, Buser K, Amelung VE. Discrepancies in the viewpoints of different German health care providers on palliative care. *Eval Health Prof* 2007; 30:96- 109.

Schneider N, Dierks ML, Seidel G, Schwartz FW. The federal government commissioner for patient issues in Germany: initial evaluation of a unique institution for the enhancement of patient orientation in the health system. *BMC Health Serv Res* 2007; 7:24.

Schneider N, Lingner H, Schwartz FW. Disclosing conflicts of interest in German publications concerning health services research. *BMC Health Serv Res* 2007; 7:78.

Schneider N, Seidel G, Dierks ML. Spricht das Angebot einer Patientenbeauftragten der Bundesregierung ältere Menschen an? *Z Gerontol Geriatr* 2007; 40: 275-281.

Schneider N, Walter U. Where do prevention and palliative care meet? A systematic literature study on the interfaces of two different healthcare sectors. *Am J Hosp Palliat Care* 2007; 24:114-118.

Schneider N, Walter U. Präventive Aspekte in der palliativen Versorgung. Prävention und Gesundheitsförderung 2007; 2: 39-45.

Schneider N, Dreier M, Amelung VE, Buser K. Hospital stay frequency and duration of patients with advanced cancer diseases – differences between the most frequent tumour diagnoses: a secondary data analysis. Eur J Cancer Care 2007; 16:172-177.

Stanulla M, Dynybil C, **Bartels DB**, Dördelmann M, Löning L, Claviez A, Schrappe M; ALL-BFM study group. The NQO1 C609T polymorphism is associated with risk of secondary malignant neoplasms after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a matched-pair analysis from the ALL-BFM study group. Haematologica 2007; 92:1581-2.

Vauth C, **Haverkamp A**, Mittendorf T, Siebert U, Graf von der Schulenburg JM, **Krauth C.** Kompetenznetz Hepatitis – Erste Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Begleitforschung. Gesundheitsökonom Qualmanag 2007; 12:203-206.

Walter U, Flick U, Neuber A, Fischer C, **Schwartz FW.** Gesundheitsförderung und Prävention: Subjektive Definitionen, Einstellungen und Handlungsansätze aus Sicht von Pflegekräften. Unterricht Pflege 2007; 12(1):9-14.

Walter U, Klippel U, Bisson S. Umsetzung der 9. Ärztlichen Approbationsordnung im Querschnittsbereich „Prävention und Gesundheitsförderung“ an den medizinischen Fakultäten in Deutschland. Gesundheitswesen 2007; 69:240-248.

Walter U, Krauth C, Kurtz V, Salman R, Machleidt W. Gesundheit und gesundheitliche Versorgung von Migranten unter besonderer

Berücksichtigung von Sucht. Der Nervenarzt 2007; 78(9):1058-1061.

Walter U, Salman R, **Krauth C**, Machleidt W. Migranten gezielt erreichen: Zugangswege zur Optimierung der Inanspruchnahme präventiver Maßnahmen. Psychiatrische Praxis 2007;34: 349-353.

Übersichtsarbeiten

Amelung VE. Erfolgsmodell integrierte Versorgung. Ärztepost 2007; 4:17.

Amelung VE, Buser K, Schneider N. GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz. Die Palliativversorgung – der große Gewinner. Z Palliativmed 2007; 8:3.

Amelung VE, Wagner C. Schnittstellenmanagement in der Integrierten Versorgung, Impulse 2007; 3:9-11.

Brandes I, Walter U. Schnittstellen Prävention – Rehabilitation – Prävention. Impulse. Newsletter für Gesundheitsförderung 2007; 56:11-12.

Brandes I, Walter U. Gesundheit im Alter: Krankheitskosten und Kosteneffektivität von Prävention. Z Gerontol Geriat 2007; 40 (4):217-225.

Burruano L. Gender-specific medicine and ageing: the endocrine impact: second world congress, Rome, Italy, March 8-11, 2007. Clinics in Dermatology 2007; 25(4): 422-424.

Diederichs C, Steffens K, Heise O. Wo ist Deutschland am gesündesten? Healthy living 2007(9):18-39.

Lux R, Walter U. Rauchen und Geschlecht. Public Health Forum 2007; 54 (15):7-9.

Ostgathe C, **Schneider N**. DFG bewilligt Projekte im Bereich Palliativmedizin. *Z Palliativmed* 2007; 8:94.

Poets CF, **Bartels DB**. [The relationship between patient volume and neonatal outcome] *Z Geburtshilfe Neonatol* 2007; 211(3):106-7.

Schneider N, Dierks ML. Forschungsbedarf zur Hospiz- und Palliativversorgung aus der Sicht von Public Health. *Z Palliativmed* 2007; 8:49-51.

Schneider N, Seidel G, Müller Ch, Walter U, Dierks ML. Erwartungen und Bedürfnisse hochaltriger Menschen in der Gesundheitsversorgung – Erste Ergebnisse einer Studie. *Forum Public Health*. 2007;15(57):18-20.

Schneider N, Schwartz FW. Demographic changes: discussing the data and the consequences for health and morbidity in Germany. *J Public Health* 2007; 15:481-483.

Stanulla M, Meissner B, **Bartels DB**. Genetische Variation im Kontext von Ätiologie und Therapie kindlicher akuter lymphoblastischer Leukämie. *Umwelt Medizin Gesellschaft* 2007; 20 (4):19-25.

Walter U. Alter(n) und Altersbilder. *Public Health Forum* 2007; 57 (17):2-4.

Bücher / Buchbeiträge / Herausgeber-schaften

Amelung VE (Hrsg.) unter Mitarbeit von Domdey A, **Janus K, Krauth C, Wagner C**. *Managed Care – Neue Wege im Gesundheitsmanagement*. Wiesbaden: Betriebswirtschaftlicher Verlag Gabler; 2007.

Amelung VE, Meyer-Lutterloh K, Schmid E, Seiler R, Weatherly J. *Integrierte Versorgung*

und medizinische Versorgungszentren: von der Idee zur Umsetzung. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2006.

Amelung VE, Wagner C, Schubert B, Hild P. *Lebensqualität und würdevolles Sterben – das Dresdner Brückenkonzept in der Palliativversorgung*. In: Weatherly J, Seiler R, Meyer-Lutterloh K, Schmid E, Lägél R, Amelung VE (Hrsg.). *Leuchtturmprojekte Integrierter Versorgung und Medizinischer Versorgungszentren. Innovative Modelle der Praxis*. Schriftenreihe des Bundesverbandes Managed Care. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2007. S. 91-100.

Besser-Siegmund C, **Dierks ML, Siegmund H**. *Sicheres Auftreten mit wingwave-Coaching. Punktgenaues Emotionsmanagement bei Auftrittsangst und Lampenfieber*. Paderborn: Junfermannsche Verlagsbuchhandlung; 2007.

Bitzer EM, Grobe TG, Dörning H, **Schwartz FW** (Hrsg.). *GEK-Report akut-stationäre Versorgung*. St. Augustin: Asgard-Verlag; 2007.

Buser K, Amelung VE, Schneider N. *Palliative Care-Stützpunkte*. In: Flieder M, Jansen JP (Hrsg.). *Praxishandbuch Palliativpflege und Schmerzmanagement*. Merching: Forum-Verlag; 2007. S. 3.6.

Buser K, Schneller T, Wildgrube K. *Medizinische Psychologie Medizinische Soziologie. Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog*. 6. überarbeitete Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2007.

Cornelius F, **Amelung VE**. *Nicht nur für Berlin ein zukunftsweisendes Modell – das POLIKUM Friedenau*. In: Weatherly J, Seiler R, Meyer-Lutterloh K, Schmid E, Lägél R, Amelung VE (Hrsg.).

Leuchtturmprojekte Integrierter Versorgung und Medizinischer Versorgungszentren. Innovative Modelle der Praxis. Schriftenreihe des Bundesverbandes Managed Care. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2007. S. 225-234.

Dierks ML, Seidel G. Empowerment in der unabhängigen Patienten- und Verbraucherberatung – die Einschätzung der Ratsuchenden? In: Matzick S (Hrsg.). Zukunftsaufgabe Gesundheitsberatung – Strategien für Gesundheitsberufe, Perspektiven für Patienten und Verbraucher. Düsseldorf: Hans Jacobs Verlag; 2007. S. 77-101

Dolderer M, Güldensupp H, **Amelung VE.** Das Projekt zur Integrierten Versorgung Endoprothetik Münster. In: Weatherly J, Seiler R, Meyer-Lutterloh K, Schmid E, Lägél R, Amelung VE (Hrsg.). Leuchtturmprojekte Integrierter Versorgung und Medizinischer Versorgungszentren. Innovative Modelle der Praxis. Schriftenreihe des Bundesverbandes Managed Care. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2007. S. 73-82.

Dierks ML, Seidel G, Schwartz FW. Die Patientenuniversität an der Medizinischen Hochschule Hannover – ein Werkstattbericht. In: Gesundheit Berlin (Hrsg.). Dokumentation 12. Kongress Armut und Gesundheit „Prävention für Gesunde Lebenswelten – ‘Soziales Kapital’, als Investition in Gesundheit“. Berlin; 2007. S. 1-7.

Ewald H, Maier BO, **Amelung VE,** Schindler T, Schneider N. Perspektiven der Palliativmedizin. In: Klauber J, Robra BP, Schellschmidt H (Hrsg.). Krankenhaus-Report 2007: Krankenhausvergütung – Das Ende der Konvergenzphase? Stuttgart, New York: Schattauer; 2007. S. 211-225.

Gaudig M, Ruckdäschel S, Marx P, Mehlig H, Grässel E, Wunder S, Holle R, Marnach-Kopp

B, Amelung VE. IDA – Initiative Demenzversorgung in der Allgemeinmedizin. In: Weatherly J, Seiler R, Meyer-Lutterloh K, Schmid E, Lägél R, Amelung VE (Hrsg.). Leuchtturmprojekte Integrierter Versorgung und Medizinischer Versorgungszentren. Innovative Modelle der Praxis. Schriftenreihe des Bundesverbandes Managed Care. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2007. S. 101-109.

Gerhardus A, Lühmann D, Velasco-Garrido M, **Walter U,** Razum O. Health Technology Assessment (HTA) und Prävention – passt das zusammen? In: Kirch W, Badura B, Pfaff H (Hrsg.). Prävention und Versorgungsforschung. Springer: Heidelberg; 2007. S. 35-61.

Gorenoi V, Schönermark M, Hagen A. „Nutzen und Risiken hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen“. Schriftenreihe des DAHTA@DIMDI, Bd. 56. 1. Auflage. Köln; 2007.

Gorenoi V, Schönermark M, Hagen A. „Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg“ Schriftenreihe des DAHTA@DIMDI, Bd. 65. 1. Auflage. Köln; 2007.

Janus K, Amelung VE. Grenzen und Möglichkeiten eines „mehr oder weniger“ wettbewerblichen Systems – das amerikanische Gesundheitswesen auf dem Prüfstand. In: Hellmann W (Hrsg.). Handbuch Integrierte Versorgung. Heidelberg: Economica; 2007 S. 149-173.

Janus K, Voss HW, Amelung VE. Innovative Vergütungsmodelle auf dem Prüfstand. In: Wagner K, Lenz I (Hrsg.). Erfolgreiche Wege in der integrierten Versorgung. Stuttgart: Kohlhammer Verlag; 2007. S. 78-99.

Klippel U, Brasseit U, **Kramer S**, **Plau-mann M**, **Schwartz FW**, Strote I, **Walter U**]. Aktionsforum Gesundheitsinformations-system; Belastungs-Beanspruchungskonzept; Geburtenkontrolle; Geburtenstatistik; Gender; Gender Bias; Gendermainstreaming; Gesell-schaft für Versicherungswissenschaft und -ge-staltung e.V.; Gesundheit; Gesundheit für alle; Gesundheit, funktionale; Gesundheit, subjektive; Gesundheitskonzept; Gesundheitsparameter; Gesundheitsressource; Gesundheitsverhalten; Gesundheitswissenschaften; Gesundheitsziele; Health Literacy; ICD; ICF; KAP; Kohärenzgefühl; Krankenrolle; Krankheit; Krankheitsfolgmodell; Krankheitstheorie; Krankheitsverhalten; Lebens-qualität; Lebensqualität, gesundheitsbezogene; Lebensstil; Ottawa-Charta; Präventionspara-dox, Public Health; Public Health Action Cycle; Ressourcen; Salutogenese; Sozialmedizin; St. Vincent Deklaration; Weltgesundheitsorgani-sation; Wohlbefinden. In: Brüggemann S. et al. Psyhyrembel® Wörterbuch Sozialmedizin. Berlin, New York: Walter de Gruyter; 2007.

Klotmann K, **Schwartz FW**. Gesundheits-ökonomie – eine „alte“ Beratungsdisziplin für die Gesundheitspolitik? In: Adam, H, Behrens C, Göppfarth D, Jochimsen B (Hrsg.). Öffentliche Finanzen und Gesundheitsökonomie. Festschrift zum 65. Geburtstag von Prof. Dr. Klaus-Dirk Hen-ke. Baden-Baden: NOMOS; 2007. S. 212-229.

Kurtz V, **Dierks ML**. Empowerment im Gesund-heitsversorgungssystem. Umsetzungen auf indi-vidueller und organisatorisch-gesellschaftlicher Ebene im deutschen Gesundheitswesen. In: von Lengerke T. (Hrsg.). Public Health Psychologie. Individuum und Bevölkerung zwischen Verhält-nissen und Verhalten. Weinheim und München: Juventa; 2007. S. 160-170.

Lenarz T, Reuter G, **Buser K**, Altenhofen L, unter Mitarbeit von Meyer S, Jalilvand N, Bie-tendüwel A, **Krauth C**, Stolle S, Oliveira J, Heringer M, Reuter P, Stahl V, Topliceanu C, Wilkens D. Modellprogramm Verbesserung der Früherfassung von Hörstörungen im Kindesalter. Machbarkeits- und Evaluationsstudie zum Einsatz otoakustischer Emissionen bei Neugeborenen. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2007.

Lingner H, Schultz K, **Schwartz FW** (Hrsg.). Volkskrankheit Asthma/COPD. Heidelberg: Sprin-ger; 2007.

Lingner H, Schultz K, **Schwartz FW**. Zusam-menfassung und Schlussbetrachtung. In: Lingner H, Schultz K, Schwartz FW (Hrsg.). Volkskrank-heit Asthma/COPD. Heidelberg: Springer; 2007. S. 451-457.

Lingner H, Schultz K, **Schwartz FW**. Vor-wort. In: Lingner H, Schultz K, Schwartz FW (Hrsg.). Volkskrankheit Asthma/COPD. Heidel-berg: Springer; 2007. S. V-VIII.

Lux R, **Walter U**. Relevanz von Sex und Gen-der in Entwicklung, Prävention sowie Therapie von Asthma bronchiale und COPD. In: Lingner H, Schultz K, Schwartz FW (Hrsg.). Volkskrankheit Asthma/COPD. Heidelberg: Springer; 2007. S. 135-46.

Mosebach K, **Schwartz FW**, **Walter U**. Ge-sundheitspolitische Umsetzung von Prävention und Gesundheitsförderung. In: Hurrelmann K, Klotz T, Haisch J (Hrsg.) Lehrbuch Prävention und Gesundheitsförderung. Huber Verlag: Bern; 2007. S. 343-355.

Müller HA, Vössing C, **Amelung VE**. Das Verbundsystem Knappschaft. In: Weatherly J,

Seiler R, Meyer-Lutterloh K, Schmid E, Lägél R, **Amelung VE** (Hrsg.). Leuchtturmprojekte Integrierter Versorgung und Medizinischer Versorgungszentren. Innovative Modelle der Praxis. Schriftenreihe des Bundesverbandes Managed Care. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2007. S. 131-138.

Neumann U, Hagen A, Schönermark M. „Regulation der Aufnahme von innovativen nichtmedikamentösen Technologien in den Leistungskatalog solidarisch finanzierter Kostenträger“. Schriftenreihe des DAHTA@DIMDI, Bd. 64. 1. Auflage. Köln; 2007.

Sänger S, **Dierks ML.** Kritische Bewertung von Gesundheitsinformationen für medizinische Laien. In: Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Donner-Banzhoff N (Hrsg.). Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. Köln: Deutscher Ärzteverlag; 2007. S. 217-230.

Voss H, **Amelung VE.** Capitation umsetzen – UGOM Unternehmen Gesundheit Oberpfalz Mitte. In: Weatherly J, Seiler R, Meyer-Lutterloh K, Schmid E, Lägél R, Amelung VE (Hrsg.). Leuchtturmprojekte Integrierter Versorgung und Medizinischer Versorgungszentren. Innovative Modelle der Praxis. Schriftenreihe des Bundesverbandes Managed Care. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2007. S. 151-162.

Walter U, Buschmann-Steinhage R, Faller H, Kliche T, Müller H, Pfeiffer K, Koch U. Prävention und Rehabilitation: Gemeinsamkeiten und Unterschiede von Konzepten, Rahmenbedingungen und Umsetzung in der gesundheitlichen Versorgung. In: Kirch W, Badura B, Pfaff H (Hrsg.). Prävention und Versorgungsforschung. Heidelberg: Springer; 2007. S. 359-387.

Walter U, Engel M, Pott E (Leitung), Ackermann A, Eichhorn C, Oberlinner C, Ziegelmann JP (Referenten). Lebensphasenbezogene Prävention von der Kindheit bis zum Alter: Zielgruppen erreichen und Gesundheit wirksam fördern (Dokumentation des Arbeitskreises 1). In: Michna H, Oberender P, Schultze J, Wolf J (Hrsg.). Prävention auf dem Prüfstand: Wieviel organisierte Gesundheit – wieviel Eigenverantwortung? Band 68. Köln: Hanns Martin Schleyer-Stiftung, Heinz Nixdorf Stiftung; 2007. S. 89-133.

Walter U, Lux R. Tabakkonsum: Folgen und Prävention unter sex- und genderspezifischer Perspektive. In: Neises M, Schmidt-Ott G (Hrsg.). Gender, kulturelle Identität und Psychotherapie. Lengerich: Pabst Publishers; 2007. S. 97-110.

Walter U, Schneider N. Ansätze zur Gesundheitsförderung und Prävention. In: Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen (Hrsg.) (2007). Gesundheitsberichte Spezial. Band 4: Gesundheit im Alter – demographische Grundlagen und präventive Ansätze. Düsseldorf, 21-37 (Teil C und D, Literatur), auch: http://www.mags.nrw.de/08_PDF/002/gesundheits-spezial_band-4_gesundheit-und-alter.pdf

Walter U, Schneider N. Einleitung. In: Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen (Hrsg.) (2007). Gesundheitsberichte Spezial. Band 4: Gesundheit im Alter – demographische Grundlagen und präventive Ansätze. Düsseldorf, 7-8 (Teil A), auch: http://www.mags.nrw.de/08_PDF/002/gesundheits-spezial_band-4_gesundheit-und-alter.pdf

Walter U, Schwartz FW. Strategien und Methoden von Prävention und Gesundheitsförderung. In: Deutscher Hausärzteverband, Die

BARMER (Hrsg.). Hausarzt – Handbuch Prävention. München: MED.KOMM; 2007. S. 17-21.

Walter U, Schwartz FW. Ziele, Zielgruppen und Formen von Prävention/Gesundheitsförderung. In: Deutscher Hausärzterverband, Die BARMER (Hrsg.). Hausarzt – Handbuch Prävention. München: MED.KOMM; 2007. S. 14-16.

Weatherly JN, Seiler R, Schmid E, Meyer-Lutterloh K, Lägell R, **Amelung VE** (Hrsg.). Leuchtturmprojekte Integrierter Versorgung und Medizinischer Versorgungszentren. Innovative Modelle der Praxis. Schriftenreihe des Bundesverbandes Managed Care. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2007.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 52 Abstracts publiziert.

Promotionen

Iris Brandes (Dipl.-Kffr.): Effekte und Prädiktoren ambulanter rheumatologisch-orthopädischer Nachsorge aus gesundheitsökonomischer Sicht.

Christine Klemm (Dr. med.): Die Bedeutung von Internetselbsthilfegruppen für Patienten, die von seltenen Erkrankungen betroffen sind. Untersuchung am Beispiel von Patientinnen mit Asherman-Syndrom.

Daniela Sinn (Dr. med.): Die Auswirkungen des Diagnosezeitpunktes bei kindlichen kongenitalen Hörstörungen - empirische Effektivitätsanalysen bei Schulkindern.

Magisterarbeiten

Awa Wendy Lum (Dipl.-Biol., MPH): Prevention of the Burnout Syndrome. A literature analysis.

Dr. med. vet. Broll Susanne (MPH): Verteilung der Geburten im Jahr 2005 nach den Versorgungsstufenkriterien – Eine Analyse der Perinataldaten aus Bayern, Hessen, Niedersachsen und Sachsen.

Diederichs Claudia BSc, MA (MPH): Gesundheitsatlas Deutschland.

Diringer-Seither Angelika (MPH): Aufbau einer stadtteilnahen Gesundheitsförderung durch den kommunalen Gesundheitsdienst.

Hörmansdörfer Cindy (MPH): Das pränataldiagnostische Ersttrimesterscreening – Vergleich der Testperformance von drei Algorithmen zur Risikokalkulation der Trisomie 21 im ersten Schwangerschaftstrimenon.

Kramer Silke (MPH): Prä-, peri- und postnatale Risikofaktoren des Plötzlichen Säuglingstodes (SIDS) in Niedersachsen 1992 - 1999 im Vergleich zu Voruntersuchungen aus dem Zeitraum 1985 - 1990.

Osadtsaja Galina (MPH): Häufigkeiten und Risikofaktoren sexuell übertragbarer Krankheiten bei Klienten von STD-Sprechstunden in Hannover und Braunschweig.

Dipl.-Betriebsw. Rudolph Anja (MPH): Nottingham Health Profile: Ein geeignetes Instrument zur Erhebung der Ergebnisqualität in der medizinischen Rehabilitation?

Dipl.-Ök. Sachse Martin (MPH): E-Health in Deutschland – Konzepte, Erfahrungen und Perspektiven.

Dr. med. Schiff Jan-Henrik (MPH): Evaluation einer Anästhesie-Sprechstunde im Vergleich zur Aufklärung auf Station: Arzt- und Patientenseitige Faktoren.

Dipl.-Kfm. Sicking Martin, MA (MPH): Professionalisierung des ambulanten ärztlichen Sektors – Eine vergleichende Darstellung und Bewertung von Referenzmodellen im internationalen Vergleich am Beispiel der Niederlande, der Schweiz und Deutschlands.

Dipl.-Biol. Urbschat Iris (MPH): Schwangerenvorsorge in Niedersachsen in den Jahren 1992 - 1996 – Analyse der Inanspruchnahme von medizinischen Vorsorgeuntersuchungen unter Berücksichtigung gesundheitsrelevanter und soziodemographischer Determinanten der Frauen.

Dr. med. Ziehm Dagmar (MPH): Die Gesundheitszufriedenheit innerdeutscher Ost-West-Migranten. Eine Datenanalyse aus dem Sozioökonomischen Panel.

Zühke Christine, MA (MPH): Bekämpfung von Infektionskrankheiten in Entwicklungsländern. Voraussetzungen und Grenzen ausgewählter Eradikationsprogramme.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Marie-Luise Dierks (Prof. Dr.): Gutachterin für das Bundesministerium für Forschung und Technologie: Förderprogramm versorgungsnahe Forschung, chronische Krankheiten und Patientenorientierung; Gutachterin für die Deutsche Krebshilfe: Förderschwerpunkt psychosoziale Krebsberatungsstellen; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Landesvereinigung für Gesundheit Niedersachsen e.V.; Mitglied des Evaluationsbeirates des Nationalen Gesundheitszielprozesses; Gutachterin für die Division of Humanities and Social Sciences Swiss National Science Foundation.

Friedrich Wilhelm Schwartz (Prof. Dr.): Gutachter für die DFG und Ludwig Boltzmann Gesellschaft,

Österreich; Mitglied des Akkreditierungsbeirats der Kassenärztlichen Bundesvereinigung; Mitglied der Ständigen Koordinationsgruppe „Versorgungsforschung“ der Bundesärztekammer.

Ulla Walter (Prof. Dr.): Mitglied der Sachverständigenkommission für den 6. Altenbericht der Bundesregierung; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA); Mitglied des Beirats der Akademie für Sozialmedizin Hannover e.V.; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Landesvereinigung für Gesundheit Niedersachsen e.V.; Mitglied des Beirats Internationale Gesellschaft für Prävention – Lebensstil e.V.; Gutachterin für die Deutsche Krebshilfe.

Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin

■ Direktor: Prof. Dr. Brigitte Lohff

Tel.: 0511 / 532-4278 • E-Mail: lohff.brigitte@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/medizingeschichte.html

Forschungsprofil

Geschichte und Philosophie der Medizin: Der Forschungsschwerpunkt Geschichte fokussiert auf die historische Rekonstruktion von aktuellen medizinischen Forschungsfragen, -konzepten und -problemen. Die Abteilung kooperiert und berät im Rahmen von Dissertationsprojekten Abteilungen und Kliniken der MHH hinsichtlich biographischer, ideen- und institutionengeschichtlicher Bezüge. Der spezielle Forschungsschwerpunkt Vorgeschichte und Geschichte der Medizin in der Zeit des Nationalsozialismus wird im Bereich der Universitätsmedizin, der Publikationsgeschichte sowie des theoretischen und praktischen Einflusses des öffentlichen Gesundheitswesens in unterschiedlichen Facetten thematisiert. Philosophische Einflüsse auf die Medizin werden auf ihre Bedeutung für eine erkenntnistheoretische Begründung der gegenwärtigen wie auch der vergangenen Medizinkonzepte und speziell in der Grundlagenforschung hin untersucht. Die Geschichte der Medizinhistoriographie und die Mentalitätsgeschichte im Spiegel medizinischer Zeitschriften sind neue Schwerpunkte der Abteilung.

Ethik in der Medizin: Der Forschungsschwerpunkt Medizinethik widmet sich der Moralvermittlung, -begründung und -rekonstruktion für die Medizin. Methoden und Inhalte der Moralphilosophie werden auf Fragen der Patientenversorgung, der medizinischen Forschung und übergeordneter Probleme des Gesundheitswesens angewendet. Die praktische Anwendbarkeit von Medizinethik wird im Kontext der Lehrtätigkeit und von Ethikberatung untersucht.

Gender Medicine: Die politisch geforderte Umsetzung des Gender Mainstreaming ist bisher auf der Seite der wissenschaftlichen Bearbeitung von Genderaspekten in der Medizin generell sowie für Lehrmodule in der Aus-, Fort- und Weiterbildung weitgehend unerforscht. Basierend auf der Einsicht der mangelnden Kenntnisse über Gender Medicine soll in Folgeprojekten diesbezügliches Basiswissen für unterschiedliche Disziplinen aus der rekonstruktiven Analyse vorhandener Datenmaterialien erforscht werden. Diese Kenntnisse sind unabdingbare Voraussetzung für die Entwicklung entsprechender Lehrmodule, die vor allem in Kooperation mit den Wiener und Berliner Zentren für Gender-Studies stattfinden.

Forschungsprojekte

Erneuerung der Universitätsmedizin und des Gesundheitswesens in Ost- und Westdeutschland nach 1945

Erst seit wenigen Jahren beschäftigt sich die zeitgeschichtliche Historiographie mit der deutschen Geschichte nach der Befreiung von 1945. Die medizinische Zeitgeschichte hat diese Entwicklung mit vollzogen und so fragt sie in ihren neueren Forschungsansätzen nach den Nachkriegsentwicklungen

in den Bereichen medizinische Versorgung und Sicherung sowie Ausbildung. Im Mittelpunkt steht die Frage nach der Reorganisation von Strukturen gesundheitlicher Sicherung wie auch die Transformation politischer, ideologischer und mentaler Vorstellungswelten aus der durch den Nationalsozialismus geprägten Medizin durch deren Vertreter in die deutsche Nachkriegsgesellschaft.

Diese Frage ist umso bedeutsamer, als, wie zahlreiche Studien belegen, die Chance zu grundsätzlichen Reformen im Gesundheitswesen und in der Universitätsmedizin, die sich durch die veränderten politischen Rahmenbedingungen nach 1945 eröffnete, im östlichen und westlichen Teil Deutschlands mit unterschiedlicher Konsequenz und nur zum Teil genutzt wurde. Vielmehr wurden überwiegend, so das Ergebnis der Untersuchung, bereits vorhandene Strukturen fortgeführt und an überlieferte Traditionen angeknüpft, so dass auch im Bereich Medizin von einer „Stunde Null“ nicht gesprochen werden kann.

Ziel des Forschungsprojektes ist es, an Beispielen des Gesundheitswesens und der Hochschulmedizin zu zeigen, wie sich ein Transformationsprozess vom Nationalsozialismus in eine ‚Nachkriegsdemokratie‘ vollzog. Auf welche Konzepte griffen die Besatzungsbehörden bei der Reorganisation der Hochschulmedizin und des Gesundheitswesens zurück? Inwieweit wirkte alliierte Politik strukturverändernd oder gaben bereits vorhandene und erprobte Elemente gesundheitlicher Sicherung die Orientierung? Wo wurde der beabsichtigte Reformprozess durch die Erfordernisse des Alltags begrenzt und brachte neue Problemlagen hervor?

Wie neuere Forschungen deutlich gemacht haben, war in allen gesellschaftlichen Schichten und Gruppen eine breite Akzeptanz von nationalsozialistischer Programmatik - mit den Eckpfeilern Antisemitismus und Rassenpolitik, zu finden. Hier kommt den Ärzten und Hochschulmedizinerinnen eine bedeutende Rolle zu. Im Vergleich zu anderen Disziplinen war bei ihnen nicht nur der Organisationsgrad in der NSDAP hoch. Vielmehr lieferten Ärzte und medizinische Wissenschaftler die wissenschaftliche Expertise für die nationalsozialistische Rassenpolitik und waren an deren Umsetzung in Bevölkerungs-, Gesundheits- und Sozialpolitik, die Ausgrenzung, Selektion, Vertreibung und Vernichtung beinhalteten, aktiv beteiligt, wobei die Zahl derer, die in die Rassen- und Vernichtungspolitik involviert waren, höher ist als bisher angenommen wird.

Vor diesem Hintergrund ist in der Untersuchung zu fragen, inwieweit Ärzte, die in der Weimarer Republik oder während der Zeit des Nationalsozialismus ausgebildet wurden bzw. in der beruflichen Praxis gestanden hatten, in der Lage waren, von alliierter Seite formulierte neue und in anderen Traditionen verwurzelte Impulse aufzunehmen und diese für eine Neugestaltung des Gesundheitswesens oder der Hochschulmedizin konstruktiv zu nutzen?

Die Nachkriegssituation in Deutschland war allgemein gekennzeichnet durch kriegsbedingte Zerstörungen, schlechte Wohnverhältnisse in den Städten, unzureichende Versorgung in vielerlei Bereichen wie etwa der Ernährung sowie eine stark beschädigte Infrastruktur und in unterschiedlichen Maßen nicht mehr funktionierende öffentliche Verwaltung. Entsprechend stieg die Gefahr von Seuchen und ansteckenden Krankheiten. Der öffentliche Gesundheitsdienst und insgesamt die medizinische Versorgung der Bevölkerung waren zusammengebrochen, und es fehlte an Ärzten. So war es eines der wichtigsten Ziele alliierter Politik in allen Besatzungszonen, die medizinische Versorgung wiederherzustellen, da in der Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Bevölkerung ein Sicherheitsrisiko gesehen wurde, das man in jedem Fall begrenzen wollte.

Ein vermeintlicher Handlungsdruck, aber auch besatzungspolitische Vorentscheidungen, nach denen etwa einer grundsätzlichen Reform der deutschen Hochschulen ein eher geringerer Stellenwert

eingräumt worden war, begünstigten eine Kontinuität universitärer Strukturen wie auch die des Gesundheitswesens.

So war medizinische Wissenschaft und Gesundheitswesen im Nachkriegsdeutschland durch eine hohe personelle sowie inhaltliche Kontinuität gekennzeichnet.

Mit „Entmilitarisierung“, „Entnazifizierung“ und „Umerziehung“ wollten die Alliierten Grundlagen für eine demokratische Gesellschaft legen. Da die Besatzungsbehörden unter Handlungsdruck standen und in den westlichen Zonen nach der Überzeugung „Deutsche sollen Deutsche erziehen“ handeln wollten, konnte die Chance, Reformen einzuleiten und Zäsuren vorzunehmen, nicht ergriffen werden. Eine Absicht der Besatzungsmächte oder deutscher Gesundheitspolitiker in den verschiedenen Besatzungszonen das Gesundheitssystem nach dem jeweils heimischen Muster der entsprechenden Besatzungsmacht zu reorganisieren, ist nicht erkennbar.

Auf deutscher medizinischer Seite gab es ein kaum entwickeltes Problembewusstsein hinsichtlich der Verbrechen, die im Namen der Medizin begangen worden waren (Zwangssterilisation, „Euthanasie“, Rassenhygiene, Medizinische Versuche etc.). Sich autoritären Strukturen verpflichtet fühlend, fehlten bei den führenden Persönlichkeiten mentale wie kognitive Voraussetzungen, um Neues zu denken und den emanzipatorischen Charakter geplanter Unterstützung zu erkennen. Ein Festhalten an tradierte Strukturen und Denkmuster verhinderte Reformen im öffentlichen Gesundheitswesen wie auch an westdeutschen Universitäten.

Nicht nur der Handlungsdruck, sondern auch besatzungspolitische Prinzipien beförderten eine Entwicklung, in der auf bereits vorhandene Strukturen gesundheitlicher Sicherung, allerdings selektiv und mit unterschiedlicher Schwerpunktsetzung, zurückgegriffen wurde. Lediglich in der sowjetischen Besatzungszone wurden bei gleichen Voraussetzungen wie bei gleicher Bestandsaufnahme in Kooperation deutscher und sowjetischer Behörden Veränderungen vorgenommen. In der sowjetischen Besatzungszone wurden die vorhandenen Strukturen gesundheitlicher Versorgung grundsätzlich neu ausgerichtet. Leitideen medizinischen Handelns waren Prävention und Prophylaxe. Die flächendeckende Einrichtung von Polikliniken, die Negierung der Sonderstellung des Arztes, die Einheitsversicherung, das Betriebsgesundheitswesen sowie eine in den Rechtsvorschriften egalitäre Behandlung von Frauen in Beruf und Familie waren nach dem Verständnis deutscher wie auch sowjetischer Gesundheitspolitiker der Inbegriff der „Demokratisierung“ des Gesundheitswesens. Diesen Vorstellungen wurde auch an den medizinischen Fakultäten durch die Integration gesellschaftswissenschaftlicher Inhalte in die medizinische Ausbildung Rechnung getragen.

Ausgewählte Literatur:

Schleiermacher S. Die universitäre Medizin nach dem Zweiten Weltkrieg – institutionelle und persönliche Strategien im Umgang mit der Vergangenheit. In: Sigrid Oehler-Klein, Volker Roelcke editors, unter Mitarbeit von Cornelia Grundmann und Sabine Schleiermacher, Vergangenheitspolitik in der universitären Medizin nach 1945: Institutionelle und individuelle Strategien im Umgang mit dem Nationalsozialismus (= Pallas Athene, Beiträge zur Universitäts- und Wissenschaftsgeschichte, hrsg. von Rüdiger vom Bruch). Stuttgart 2007, p. 21-42.

■ Projektleiter: Schleiermacher S.

Weitere Forschungsprojekte

Erkenntnistheoretische Grundlagen der Medizin

■ Projektleiter: B. Lohff

Biographien deutsch-jüdischer Wissenschaftler

■ Projektleiter: B. Lohff

Geschichte der Konzepte zum Vitalismus und zur Selbstheilung

■ Projektleiter: B. Lohff

Gender aspects in medicine

■ Projektleiter: B. Lohff

Klinische Ethikberatung

■ Projektleiter: Gerald Neitzke

Ethik-Kommissionen und Ethik-Komitees

■ Projektleiter: Gerald Neitzke, Andreas Frewer

Lehr- und Lernbarkeit von Ethik im Medizinstudium

■ Projektleiter: Gerald Neitzke, Andreas Frewer

Begründungsansätze von Medizinethik, Emmanuel Lévinas

■ Projektleiter: Gerald Neitzke

Historische Fundierung der Medizinethik

■ Projektleiter: A. Frewer, F. Bruns, I. Hirschberg, M. Mattulat, G. Siedbürger

Theoretische Grundlagen der Medizinethik (u. a. Forschungsethik, Patente)

■ Projektleiter: A. Frewer, C. Säfken

Problemfelder der „Klinischen Ethik“ (u. a. Sterbebegleitung, Hospiz)

■ Projektleiter: A. Frewer, I. Hirschberg, I. Jordan

The Standards of Research: Declaration of Helsinki.

■ Projektleiter: A. Frewer, U. Schmidt (in Kooperation mit der University of Canterbury); Förderung: Fritz-Thyssen-Stiftung, Köln

Zeitgeschichte der Medizin- und Bioethik

■ Projektleiter: A. Frewer, I. Jordan; Kooperation mit PD Dr. Dr. D. Schäfer, Köln, und Prof. Dr. E. Schockenhoff, Freiburg; Förderung: Gerda Henkel Stiftung

Ethische Fragen genetischer Beratung

■ Projektleiter: I. Hirschberg, A. Frewer; Kooperation mit dem Institute for Advanced Studies, Wien; Förderung: „Gen-Au“, Österreichisches Ministerium für Wissenschaft

„Politik“ in deutschen und britischen medizinischen Fachjournalen im 20. Jahrhundert

■ Projektleiter: S. Stöckel, W. Lisner, H. Pollmeier, G. Rüge, B. Lohff; Förderung: DFG

Debatten in deutschen und britischen medizinischen Journalen der Nachkriegszeit

■ Projektleiter: S. Stöckel

Stigmatisierungspotenziale genetischer Diagnostik in Vergangenheit und Gegenwart

■ Projektleiter: S. Stöckel

Die Geschichte Chemischer Forschungs-Laboratorien in Medizinischen Universitätskliniken.

■ Projektleiter: J. Büttner, H. D. Bruhn

Originalpublikationen

Büttner J. *Oeconomia animalis*: Zur Vorgeschichte des Stoffwechselbegriffs. Vortrag, Jahrestagung der GDCh-Fachgruppe Chemie. Bad Langensalza. Mitteilungen – Fachgruppe der Chemie 2007; 19: 9-17.

Frewer A, Fahr U. Clinical Ethics and Confidentiality. Opinions of Experts and Ethics Committees. HEC FORUM 2007; 19, No. 4: 275-89.

Säfken C, Frewer A. The Duty to Warn and Clinical Ethics. Legal and Ethical Aspects of Confidentiality and HIV/AIDS. HEC FORUM 2007; 19, No. 4: 310-23.

Schmidt K, **Frewer A.** Current Problems of Clinical Ethics: Confidentiality and End-of-Life

Decisions – Is Silence Always Golden? Introduction. HEC FORUM 2007; 19, No. 4: 271-4.

Frewer A. Historical and Philosophical Perspectives on Biomedical Ethics. From Paternalism to Autonomy? Maehle A-H, Geyer-Kordesch J, editors. Sudhoffs Archiv. Zeitschrift für Wissenschaftsgeschichte 2007; 1: 122-3.

Lohff B. Von der Idee des ewigen Fortschritts in der Medizin. Forum Deutsche Krebsgesellschaft 2007; 7: 56-7.

Neitzke G. Confidentiality, secrecy, and privacy in ethics consultation. HEC Forum 2007; 19(4): 290-9.

Neitzke G. Klinische Ethikberatung als Zukunftsperspektive im Krankenhaus. *J. Anästh. Intensivbeh.* 2007; 14(1): 135-7.

Neitzke G. Selbstbestimmung am Lebensende: Patientenverfügung und Vorsorgevollmacht. *Brainstorm* 2007; (2): 38-42.

Buchbeiträge

Frewer A. Medical Research, Morality, and History. *The German Journal Ethik and the Limits of Human Experimentation.* In: LaFleur WR, Boehme G, Shimazono S editors. *Dark Medicine. Rationalizing Unethical Medical Research in Germany, Japan, and the United States.* Indiana: Bloomington University Press 2007; 30-45.

Frewer A. Selbstbestimmtes Sterben? Zur Geschichte von Euthanasie und „gutem Tod“. In: Bauer M, Endreß A editors. *Selbstbestimmung am Ende des Lebens, Aschaffenburg: Alibri Verlag* 2007; 73-94.

Frewer A. History of Medicine and Ethics in Conflict. *Research on National Socialism as a Moral Problem.* In: Schmidt U, Frewer A, editors. 2007; 255-82.

Frewer A, Schmidt U. Zur Medizinethik des Humanexperiments: Standards und Stand der Forschung. In: Frewer A, Schmidt U, editors. 2007; 7-16.

Frewer A. Forschung an Sterbenden als Verstoß gegen Menschenrechte. *Ethische Grenzen des Humanversuchs.* In: *Jahrbuch für Recht und Ethik/Annual Review of Law and Ethics* 2007; 15: 357-75.

Schmidt U, **Frewer A.** Nuremberg Code of Medical Ethics. *Geschichte und Ethik des Ärzteprozesses.* In: Frewer A, Schmidt U, editors. 2007; 37-73.

Jordan I, Frewer A. Visionen von Todesverschiebung und Unsterblichkeit. *Vom Transhumanismus zum Posthumanismus?* In: Bauer M, Endreß A, editors. *Selbstbestimmung am Ende des Lebens. Aschaffenburg: Alibri;* 2007. p. 183-202.

Lisner W. Vertraute der Frauen – Vertraute des Staates. *Hebammen im öffentlichen Gesundheitswesen zur Zeit des Nationalsozialismus am Beispiel des Landes Lippe.* Hüntelmann A.C, Vossen J, Czech H, *Gesundheit und Staat. Studien zur Geschichte der Gesundheitsämter in Deutschland, 1870-1950, Abhandlungen zur Geschichte der Medizin und der Naturwissenschaften* Winau R., Bleker J., editors. Husum: Matthiesen; 2006 (erschienen 2007). p 153-68.

Lohff B. „... die Natur erfüllt mit ihrer Produktivität alle Räume“ *Die Rolle des Vitalismus in den Lebenswissenschaften.* In Cremer Ch, editor. *Vom Mensch zum Kristall. Konzepte der Lebenswissenschaften von 1800-2000.* Wiesbaden: AIH I. Hilbinger Verlag; 2007. p.85-104.

Lohff B. *Forschung am Menschen. Medizin und Moral.* In: Frewer A, Schmidt U. editors. *Standards der Forschung. Historische Entwicklung und ethische Grundlagen klinischer Studien.* Frankfurt am Main: Peter Lang; p.245 -8.

Lohff B. *Klinische Forschung in der Gender medicine.* In: *Gender, kulturelle Identität und Psychotherapie*, Neises von M, editor Lengerich: Pabst Science Publ.; 2007, p.16-25.

Lohff B, Engel M. *Bibliography of Work by Carl Neuberg and his Associates.* In: Lohff B, Conrads H. *From Berlin to New-York. Life and work of the almost forgotten German-Jewish biochemist's Carl Neuberg.* Stuttgart: Steiner; 2007, p. 192-249.

- Lohff B.** Johann Heinrich Ferdinand Autenrieth. In: Dictionary of Medical Biography ed. by Bynum W.F, Bynum H. Westport: Greenwood; Vol. 1 2007; p.138-9.
- Lohff B.** Johann Friedrich Blumenbach. In: Dictionary of Medical Biography ed. by Bynum W.F, Bynum H. Westport: Greenwood; Vol. 1, 2007; p.230-2.
- Lohff B.** Johannes Müller In: Dictionary of Medical Biography ed. by Bynum W.F, Bynum H. Westport: Greenwood; Vol. 4, 2007; p. 909-11.
- Lohff B.** Lorenz Oken. In: Dictionary of Medical Biography ed. by Bynum W.F, Bynum H. Westport: Greenwood Vol. 4, 2007; p. 941.
- Lohff B.** Johann Christian Reil. In: Dictionary of Medical Biography ed. by Bynum W.F, Bynum H. Westport: Greenwood; Vol. 4, 2007; p. 1065-6.
- Lohff B.** Rückblick auf 125 Jahre Rudolfinerhaus. In: Festschrift Rudolfinerhaus. Wien: Storywerkstatt Medienverlag, 2007; p. 48-54.
- Neitzke G.** Ethik und Qualitätssicherung medizinischer Forschung. Moralischer Anspruch und Umsetzung der Deklaration von Helsinki. In: Frewer A, Schmidt U, editors. Standards der Forschung. Historische Entwicklung und ethische Grundlagen klinischer Studien. Klinische Ethik. Biomedizin in Forschung und Praxis Bd. 1. Frankfurt: Peter Lang; 2007. p. 205-28.
- Neitzke G, Sievers K.** Kommerzialisierung der Lebendorganspende und die Rolle der Lebendspendekommissionen. In: Taupitz J, editor. Kommerzialisierung des menschlichen Körpers. Veröffentlichungen des Instituts für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht, Gesundheitsrecht und Bioethik der Universitäten Heidelberg und Mannheim, Bd. 28. Berlin: Springer; 2007. p. 337-52.
- Neitzke G.** Menschen im Wachkoma: Unter welchen Bedingungen können lebenserhaltende Maßnahmen beendet werden? In: Ueberschär E, Charbonnier R, editors. Lebensverlängernde Maßnahmen beenden? Gesetzeslage – Rechtsprechung – Medizinische Praxis. Loccumer Protokolle 72/05. Loccum: Ev. Akademie; 2007. p. 177-82.
- Stöckel S.** Geschichte der Prävention und Gesundheitsförderung. In: Hurrelmann K, editors. Lehrbuch Prävention und Gesundheitsförderung. 2. überarb. Auflage. Bern: Huber; 2007. p. 21-9
- Stöckel S.** Medizinjournalen – Foren der scientific community oder verlagseigener Publikationspolitik? In: Estermann M, Schneider U. editors. Wissenschaftsverlage zwischen Professionalisierung und Popularisierung. Wiesbaden: Harrassowitz Verlag in Kommission (Wolfenbütteler Schriften zur Geschichte des Buchwesens 41), 2007; p 147-66.

Bücher

Büttner J. Chemisches Denken in der Medizin. Die Geschichte des Laboratoriums der 1. Medizinischen Klinik der Universität Kiel. Lewicki-Büttner, editors. Band. 3/1. Nordhausen: Traugott Bautz; 2007. 219 Seiten.

Lohff B, Conrads H. From Berlin to New York. Life and Work of the almost forgotten German-Jewish biochemist Carl Neuberg (1877-1956). In: Geschichte und Philosophie der Medizin/History and Philosophy of Medicine. Frewer A, editor. Translation by Anthony Mellor-Stapelberg. With a bibliography by Engel M, Lohff B Stuttgart: Steiner; 2007; Band 5.:294 Seiten, 28 Abbildungen.

Jordan I. Hospizbewegung in Deutschland und den Niederlanden. Palliativversorgung und Selbstbestimmung am Lebensende. In: Kultur der Medizin Bd. 22. Frankfurt a.M./New York: Campus; 2007. p. 256.

Mattulat M. Medizinethik in historischer Perspektive. Zum Wandel ärztlicher Moralkonzepte im Werk von Georg B. Gruber. In: Geschichte und Philosophie der Medizin/History and Philosophy of Medicine, Bd. 3, Franz Steiner Verlag Stuttgart., 2007, Frewer A editor., 187.

Neitzke G. Ethische Konflikte im Klinikalltag – Ergebnisse einer empirischen Studie. Medizinethische Materialien 177. Bochum: Zentrum für Medizinische Ethik; 2007, 26 Seiten.

Bücher-Herausgeberschaften

Frewer A, Schmidt U (Hrsg.): Standards der Forschung. Historische Entwicklung und ethische Grundlagen klinischer Studien. Frankfurt a.M: Peter Lang; 2007, 270 Seiten.

Schmidt U, **Frewer A** (Hrsg.): History and Theory of Human Experimentation. The Declaration of Helsinki and Modern Medical Ethics. Geschichte und Philosophie der Medizin Band 2, Stuttgart: Franz Steiner Verlag, Stuttgart 2007, 372 Seiten.

Frewer A (Hrsg.): Medizinethik in historischer Perspektive. Zum Wandel ärztlicher Moralkonzepte im Werk von Georg B. Gruber. Geschichte und Philosophie der Medizin Band 3. Franz Steiner Verlag, Stuttgart, 2007.: 187 Seiten.

Frewer A (Hrsg.): From Berlin to New York. Life and Work of the almost forgotten German-Jewish biochemist Carl Neuberg (1877-1956). Geschichte und Philosophie der Medizin/History and Philosophy of Medicine, Band 5. Translation

by Anthony Mellor-Stapelberg. With a bibliography by Engel M, Lohff, B. Franz Steiner Verlag, Stuttgart; 2007. 294 Seiten, 28 Abbildungen.

Frewer A (Hrsg.): Hospizbewegung in Deutschland und den Niederlanden. Palliativversorgung und Selbstbestimmung am Lebensende. Kultur der Medizin, Band 22. Frankfurt am Main/New York: Campus 2007. 256 Seiten.

Rezensionen

Lohff B. Rezension: Laura Otis: Müller Lab. New York: Oxford University Press 2007 New. Engl. J. Medicine 2007; 357(26): 2740-1. (Rezension von NEJM angefordert)

Lohff B. Buchrezension: Michael Hagner: Geniale Gehirne. Zur Geschichte der Elitegehirnforschung. (2004/2007) Hist. Phil. Life Sci. 2007: 29.

Neitzke G. Buchrezension: Ethik in Klinik und Pflegeeinrichtung. Ein Arbeitsbuch: Steinkamp/Gordijn. Med Health Care Philos 2007; 10(1): 101-2.

Stöckel. S. Buchrezension: Schlumbohm J, Wiesemann C, editors. Die Entstehung der Geburtsklinik in Deutschland 1751-1850. Niedersächsisches Jahrbuch für Landesgeschichte, Bd. 79. 2007; 372-5.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 17 Abstracts publiziert.

Promotionen

Florian Bruns (Dr.med.): Medizin und Ethik im Nationalsozialismus – Entwicklung und Protagonisten in Berlin 1939 – 1945.

Christina Kurz (Dr.med.dent.): Die Etablierung der Zahnheilkunde an der Medizinischen Hochschule Hannover vor dem Hintergrund des Nachwuchsproblems in der Zahnheilkunde.

Edda Kathrin Birthe Sievers (Dr.med.): Die Lebendspendekommission in Deutschland Struktur, Arbeitsweise und Ethikdiskurse.

Wissenschaftspreise

Wiebke Lisner (Dr.phil.): Otto-Weerth-Preis durch den Naturwissenschaftlichen und Historischen Verein Lippe.

Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie

■ Leiterin: PD Dr. Karin Lange

Tel.: 0511 / 532-4437 / 4439 • E-Mail: lange.karin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/medpsych.html

Forschungsprofil

Die Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie befasst sich im Sinne von Grundlagenforschung und angewandter Forschung mit den psychosozialen Bedingungen der Entstehung, des Verlaufs und der Behandlung chronischer Krankheiten. Im Vordergrund stehen dabei Fragestellungen zur psychosozialen Bewältigung, zum Therapieverhalten und zur Rehabilitation bei Typ1 und Typ 2 Diabetes sowie der Adipositas und ihren Folgeerkrankungen.

So wurde zur Adipositas im Kindes- und Jugendalter in Kooperation mit dem Landesgesundheitsamt Niedersachsen ein Bericht zur Prävention und Behandlung des Übergewichts bei Kindern erstellt, der in ein strukturiertes, multidisziplinäres Behandlungsprogramm mündete. Dieses wurde am Kinderkrankenhaus auf der Bult 2005 gestartet. Zur Prävention der Adipositas im Vorschulalter wurde 2006 die dreijährige Studie „Fit von Klein auf“ zur Förderung und Effektivität von regelmäßiger körperlicher Aktivität an 33 niedersächsischen Kindergärten mit über 800 Vierjährigen gestartet.

In Bezug auf die Adipositas im Erwachsenenalter werden in Kooperation mit dem GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (seit 1.1.2008: Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt) im Rahmen der Forschungsplattform „Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA)“ bevölkerungsbezogene Analysen zur Quantifizierung der Inanspruchnahme gesundheitlicher Versorgung und der entsprechenden Krankheitskosten durchgeführt. Dabei werden insbesondere auch psychosoziale Aspekte des Körpererlebens und der gesundheitlichen Lebensqualität als vermittelnde Größen berücksichtigt.

Weitere multizentrische, nationale und internationale Projekte befassten sich vor allem mit der Entwicklung und Evaluierung von Schulungsprogrammen für Patienten mit chronischen Erkrankungen (Adipositas, Diabetes Typ 1 und Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Phenylketonurie) sowie der Elternschulung bei chronisch kranken Kindern (Diabetes und zu früh geborene Kinder). In diesem Zusammenhang wurden auch neue psychodiagnostische Verfahren für die Entwicklungsdiagnostik und zur Untersuchung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Krankheiten entwickelt. Ferner wurden in Kooperation mit dem Diabetes-Zentrum am Kinderkrankenhaus auf der Bult und weiterer deutscher pädiatrischer Diabetes-Zentren empirische Studien zur Versorgungssituation und Behandlungsqualität chronisch kranker Kinder und Jugendlicher (Typ 1 Diabetes) durchgeführt.

Ein weiterer Bereich widmet sich medizinspsychologischen Fragen in der Zahnheilkunde. So wird für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Jugendzahnheilkunde (DAJ) das bundesweite Internet-Projekt „be-küssed“ evaluiert. Weitere Fragestellungen betreffen den Einsatz des Transtheoretischen Modells, des „motivational interviewing“ und des „entdeckenden Lernens“ in der zahnärztlichen Individualprophylaxe sowie besondere Probleme und Ansätze bei der Behandlung von Kindern.

Forschungsprojekte

Gesunde Kindergärten in Niedersachsen – „Fit von klein auf“: ein Evaluationsprojekt zur Primärprävention von Übergewicht und Adipositas im Kindergartenalter

Die Zunahme von Übergewicht und die sich anschließende Adipositas unter Kindern und Jugendlichen ist eines unserer dringlichsten aktuellen gesundheitsbezogenen Probleme. Laut Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) des Robert Koch-Instituts leiden in Deutschland bereits 15 % aller Kinder und Jugendlichen unter Übergewicht, 6,3 % gelten als adipös. Ein Datenvergleich durch das Niedersächsische Landesgesundheitsamt (NLGA) für Schulanfänger in Niedersachsen hat gezeigt, dass der Anteil der übergewichtigen Jungen und Mädchen im Vorschulalter von 1993 bis 2003 um jeweils ein Viertel angestiegen ist. Übergewicht und Adipositas sind Auslöser von kardiovaskulären, orthopädischen und psychischen Folgeerkrankungen und führen zur Beeinträchtigung der Lebensqualität und im Extremfall zum Verlust an gesunden Lebensjahren. Mit Blick auf die mögliche Chronizität der Erkrankung und der bereits im Schulalter zunehmenden Prävalenzraten sollte einer effektiven evaluierten Primärprävention schon im Vorschulalter eine hohe Priorität zukommen. Der unüberschaubaren Zahl von Informationsbroschüren, punktuellen Aktivitäten und Publikationen im Internet zum Thema Adipositasprävention stehen nur extrem wenige wissenschaftlich fundierte Daten zur Effektivität dieser Maßnahmen gegenüber.

Mit einem niedersachsenweiten Evaluationsprojekt der Forschungs- und Lehrereinheit für Medizinische Psychologie der MHH und des Kinderkrankenhauses auf der Bult in Hannover soll nachgewiesen werden, inwiefern ein zielgerichtetes Programm eine sinnvolle und effektive Maßnahme zur Prävention einer extremen Gewichtsentwicklung für die Gruppe der Kindergartenkinder darstellt.

In Kooperation mit den Betriebskrankenkassen (BKK) in Niedersachsen wurde ein Gesundheitskoffer „Gesunde Kindergärten in Niedersachsen – Fit von klein auf“ zur Anwendung während des Kindergartenalltags entwickelt. Er enthält bewegungs-, entspannungs- und ernährungsspezifische Spielanregungen und Materialien für Kinder und Eltern, die aber auch vom jeweiligen Kindergarten-Team durch eigene Ressourcen im Sinne des Selbstmanagement-Konzepts erweitert werden können. Insbesondere soll durch ihn die regelmäßige tägliche körperliche Aktivität im Kindergarten und in den Familien angeregt und familiärer Stress (oft Ursache unausgewogener Ernährung bei Kindern) reduziert werden.

Im Rahmen einer zweijährigen prospektiven Längsschnittstudie mit randomisiertem offenen Cross-over-Design unter Beteiligung von 33 Kindergärten aus ganz Niedersachsen wird das Programm derzeit evaluiert. Dabei stehen Kindergärten mit einem hohen Anteil eingewanderter Familien im Vordergrund, da diese Bevölkerungsgruppe von der raschen Zunahme der Adipositas besonders betroffen ist. Die 33 Kindergartengruppen wurden zufällig einer Interventionsgruppe oder einer Kontrollgruppe zugewiesen.

Der Interventionsgruppe wird das Programm „Gesunde Kindergärten in Niedersachsen – Fit von klein auf“ und entsprechenden Materialien zur Verfügung gestellt. Außerdem werden psychologische und ernährungsmedizinische Beratungen zur Elternarbeit angeboten. Die Erzieher protokollieren den

Umfang und die Art der körperlichen Aktivitäten der jeweiligen Kindergruppen standardisiert. Die Kontrollgruppe wird im ersten Jahr als Wartegruppe geführt. Nach 12 Monaten findet das Cross-over statt, d.h. der Wartegruppe wird die Intervention angeboten, die Interventionsgruppe erhält keine weitere Unterstützung durch das Projektteam.

Das Studiendesign umfasst die dreimalige qualitätsgesicherte Erfassung (bei Studienbeginn, nach 12 und 24 Monaten) der folgenden Parameter: Länge, Gewicht, Bauch, Taillen- und Hüftumfang. Außerdem werden die motorische Entwicklung mit dem MOT 4-6 und die allgemeine Lebensqualität der Kinder mit dem Kiddy-Kindl sowie die Lebensqualität der Kinder aus Sicht ihrer Eltern mit dem Kindl standardisiert erhoben. Zusätzlich werden die Nationalität der Eltern und Kinder, die Familienstruktur und das Gewicht der Eltern als Kovariablen erfasst.

% der Kinder

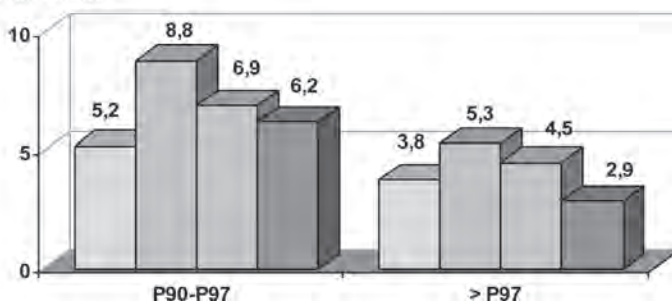


Abb. 1: Anteil übergewichtiger (P90-P97) und adipöser Kinder (>P97) der Studie (von links nach rechts: Jungen, Mädchen, Gesamtgruppe) im Vergleich zu den bundesweiten Daten des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS) des Robert Koch-Instituts

Die erste Datenerhebung im Alter von vier Jahren fand im Herbst 2006 zu Beginn des Kindergartenjahres statt. Insgesamt beteiligten sich 824 Kinder, davon waren 402 in den 17 Einrichtungen der Wartegruppe und 422 in den 16 Einrichtungen der Interventionsgruppe. Das mittlere Alter der Kinder betrug $4,6 \pm 0,4$ Jahre, 48 % waren Mädchen, und 15,5 % stammten aus nichtdeutschen Familien.

Körperliche Entwicklung: Die mittlere Größe betrug $110,2 \pm 5,3$ cm (Jungen) und $109,2 \pm 5,2$ cm (Mädchen), der BMI-SDS $0,012 \pm 1,0$ (J.) und $0,16 \pm 1,0$ (M), der Taillenumfang $52,8 \pm 3,9$ cm (J) und $52,3 \pm 3,9$ cm (M), der Hüftumfang $57,0 \pm 4,4$ cm (J) und $57,9 \pm 5,4$ cm (M). Kontroll- und Interventionsgruppe unterschieden sich hinsichtlich dieser Parameter nicht signifikant. Zwischen deutschstämmigen und nichtdeutschstämmigen Kindern zeigte sich kein Unterschied.

Die Abbildung 1 zeigt, dass in dieser Stichprobe der vierjährigen Kinder bei Studienbeginn bereits eine höhere Prävalenz von Übergewicht und Adipositas vorlag, als in der KiGGS-Studie bundesweit beobachtet wurde. Die Gegenüberstellung des BMI der Mutter und des Vaters jeweils mit dem des Kindes konnte keine systematische Beziehung nachweisen ($\rho = 0,096$ bzw. $0,08$, $p > 0,1$).

Motorische Entwicklung: Sowohl im Gesamtscore des MOT 4-6 als auch auf der Ebene der Subskalen (Koordinierungsfähigkeit, Feinmotorik, Gleichgewicht, Reaktionsfähigkeit, Sprungkraft, Bewegungsgeschwindigkeit, Bewegungssteuerung) zeigten sich keine systematischen Unterschiede zwischen den zwei Studiengruppen. Die Leistungen der Mädchen überstiegen die der Jungen in drei Subskalen, die Leistung der Jungen war auf der Skala Reaktionsfähigkeit besser als die der Mädchen. Der Summenscore war für beide Geschlechter vergleichbar ($p > 0,1$). Kinder mit Migrationshintergrund

zeigten ein signifikant geringes Leistungsniveau als Kinder deutscher Abstammung. Die Daten der gesamten Kohorte von 824 vierjährigen Kindern des Jahres 2006 unterscheiden sich nicht signifikant von den Normwerten, die im Jahr 1987 erhoben wurden.

Zwischen den Gewichtsgruppen (normal, übergewichtig, adipös) und der motorischen Leistung zeigte sich bereits bei den Vierjährigen eine systematische Beziehung. Adipöse Kinder zeigten die geringste Leistung, normalgewichtige Kinder die höchste Leistung ($p < 0.01$).

Lebensqualität: Die mittlere Lebensqualität aus Sicht der Kinder ergab einen Total-Score von $75,29 \pm 9,03$ (Daten transformiert 0-100). Zwischen den Geschlechtern und zwischen deutschstämmigen Kindern und Kindern mit Migrationshintergrund zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Lebensqualität, ebenso waren Kontroll- und Interventionsgruppe vergleichbar. Eltern schätzen die Lebensqualität ihrer Kinder im Durchschnitt mit $77,28 \pm 8,20$ ein, auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen (die Daten entsprechen jeweils den altersspezifischen Normen). Im Gegensatz zu Publikationen zu älteren Kindern konnte hier keine systematische Beziehung zwischen Körpergewichtsgruppe und Lebensqualität sowohl aus Sicht der Eltern wie aus Sicht der Kinder nachgewiesen werden (jeweils $p > 0.1$). Die niedersächsischen Vorschulkinder berichten selbst über eine ausgesprochen gute Lebensqualität. Diese Einschätzung deckt sich mit der ihrer Eltern.



Fazit: Die Daten der niedersachsenweiten ersten Erhebung zur körperlichen und motorischen Entwicklung und zur Lebensqualität liefern eine repräsentative Basis zur Einschätzung der Situation dieser Kohorte. Die Gegenüberstellung der Kontroll- und Interventionsgruppe nach 12 und 24 Monaten wird Aussagen darüber zulassen, ob die Förderung von täglicher körperlicher Aktivität in Kindergärten dazu beitragen kann, der „Epidemie Adipositas“ bereits vor dem Schuleintritt vorzubeugen. Die Katamnesedaten nach 12 Monaten werden im ersten Quartal 2008 vorgestellt werden. Es ist bereits geplant, diese Kohorte bis weit in das Schulalter hinein zu untersuchen.

Projekt: „Gesunde Kindergärten in Niedersachsen – Fit von klein auf“: eine prospektive, randomisierte Evaluationsstudie zur Primärprävention von Übergewicht und Adipositas im Kindergartenalter
■ Projektleiter: PD Dr. Karin Lange und Prof. Dr. Thomas Danne (Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover) in Kooperation mit dem BKK Landesverband Niedersachsen /Bremen, der Landesvereinigung für Gesundheit Niedersachsen e. V. und 33 niedersächsischen Kindergärten. Finanzierung: BKK Landesverband Niedersachsen/Bremen und Nationales Aktionsform Diabetes mellitus (NAFDM)

Weitere Forschungsprojekte

Better control in paediatric and adolescent diabetes: working to create Centres of Reference (SWEET)

■ Projektleiter: Prof. Dr. Thomas Danne (Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover); Kooperation: PD Dr. rer. nat. Karin Lange und pädiatrischen Diabeteszentren aus acht weiteren europäischen Ländern; Förderung: Europäische Union

„Hvidore Study Group on Childhood Diabetes“: Internationale Studie zu Therapie, Lebenssituation sowie zum somatischen und psychosozialen Outcome bei Kindern mit Typ1 Diabetes in 21 Ländern weltweit

■ Projektleiter: Hvidore Study Group unter Beteiligung von PD Dr. rer. nat. Karin Lange (Mitglied im Steering Committee); Förderung: NovoNordisk, Denmark

Neuaufgabe eines Diabetesschulungsprogramms für Jugendliche mit Typ 1 Diabetes und Akkreditierung durch das Bundesversicherungsamt (BVA) im Rahmen des „DMP Diabetes mellitus Typ 1“ in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie e. V. und dem Kinderkrankenhaus auf der Bult Hannover

■ Projektleiter: PD Dr. rer. nat. Karin Lange unter Mitarbeit von Dr. rer. nat. Heike Saßmann; Förderung: Roche Diagnostics GmbH

Entwicklung, Evaluation und Akkreditierung eines Diabetesschulungsprogramms zur Insulinpumpentherapie für Jugendliche mit Typ 1 Diabetes in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie e. V. und dem Kinderkrankenhaus auf der Bult Hannover

■ Projektleiter: PD Dr. rer. nat. Karin Lange und Prof. Dr. med. Thomas Danne (Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover) unter Mitarbeit von Dipl.-Psych. Isabel Laß; Förderung: Roche Diagnostics GmbH

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Stoffwechseleinstellung von jungen Menschen mit Typ 1 Diabetes im Übergang von der pädiatrischen zur internistischen Betreuung

■ Projektleiter: PD Dr. rer. nat. Karin Lange und Prof. Dr. med. Thomas Danne (Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover) unter Mitarbeit von Dr. rer. nat. Heike Saßmann; Förderung: Novo Nordisk Pharma GmbH

„Paediatric Onset-Study“: Eine internationale, multizentrische, prospektive und randomisierte Studie zum Einsatz einer Insulinpumpe in Kombination mit einem „Real-time System“ zur kontinuierlichen Glukosemessung bei neu an Diabetes Typ 1 erkrankten Kindern

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. Thomas Danne (Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover) und PD Dr. rer. nat. Karin Lange; Förderung: Medtronic Europa

„Pediatric FINETOUCH Lancet-Study“ – zur Erfassung des Schmerzes bei der Blutentnahme zur Blutglukosebestimmung bei Kindern mit Diabetes

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. Thomas Danne (Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover) und PD Dr. rer. nat. Karin Lange; Förderung: Terumo Deutschland GmbH

Entwicklung und aktueller Stand der Versorgungsstrukturen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes in der Bundesrepublik Deutschland in den Jahren 1993, 1998, 2003 und 2008

■ Projektleiter: PD Dr. rer. nat. Karin Lange; Förderung: Stiftung „Das zuckerkranke Kind“

Entwicklung, Implementierung und Evaluation eines multidisziplinären Behandlungskonzepts für übergewichtige und adipöse Kinder und Jugendliche

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. Thomas Danne (Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover), PD Dr. rer. nat. Karin Lange und Dipl.-Psych. Claudia Ziegler; Förderung: Krankenkassen

„Frühes Leben braucht starke Eltern“: Multidisziplinäre Schulung für Eltern zu früh geborener Kinder zur kompetenten, eigenverantwortlichen Betreuung in den ersten Lebensjahren

■ Projektleiter: PD Dr. rer. nat. Karin Lange; Kooperation: Dr. med. Achim Neubauer (Abteilung Neonatologie, Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover) und Dipl.-Psych. Michael Wachtendorf (Sozialpädiatrisches Zentrum, Kinderkrankenhauses auf der Bult, Hannover); Förderung: Runder Tisch, Kostenträger

Evaluation des zahnärztlichen Präventionsprojektes „be-küssed“ – Vergleich von Hauptschülern und Gymnasiaten in den Klassenstufen 7 bis 10 sowie Hauptschülern der Klassenstufen 7 bis 10 nach zwei unterschiedlichen Interventionsmaßnahmen

■ Projektleiter: Dr. rer. biol. hum. Thomas Schneller; Kooperation: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Jugendzahnpflege (DAJ), Bonn; Förderung: DAJ

Medizinpsychologische Begleitforschung zur Verbesserung der zahnärztlichen Versorgung bei ausgewählten Zielgruppen (z. B.: Kinder; Halitosis-Patienten; Behinderte, Pflegeheimpatienten)

■ Projektleiter: Dr. rer. biol. hum. Thomas Schneller; Förderung: Eigenmittel

Evaluierung eines patientenzentrierten Schulungsprogramms für Patienten mit insulinpflichtigem Typ 2 Diabetes mellitus

■ Projektleiter: PD Dr. rer. biol. hum. Ulrich Brinkmeier und Prof. Dr. med. Wielant Machleidt (Abteilung Sozialpsychiatrie und Psychotherapie der MHH); Kooperation: PD Dr. med. Matthias Frank (Saarlandklinikum Neunkirchen); Förderung: Eigenmittel

Vergleich der Effekte einer Intervallrehabilitation mit denen einer konventionellen Rehabilitation bei der Behandlung von erwerbsfähigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

■ Projektleiter: Dr. rer. biol. hum Gundula Ernst und Dr. med. Peter Hübner (Klinik Niederrhein, Bad Neuenahr-Ahrweiler); Förderung: Rehabilitations-Forschungsnetzwerk der Deutschen Rentenversicherung Rheinland (Refonet)

Untersuchung von neuropsychologischen Beeinträchtigungen in der Behandlung von malignen hämatologischen Erkrankungen

■ Projektleiter: Dipl.-Psych. Margitta Kruse (Abteilung Hämatologie und Onkologie der MHH) und Dr. rer. biol. hum. Gundula Ernst im Rahmen der Multicenter-Studie unter Federführung von Prof. Dr. med. Dr. phil. Uwe Koch (UKE der Universität Hamburg); Förderung: José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

Ressource Familie – Eltern von Kindern mit Typ 1 Diabetes stärken

■ Projektleiter: Dr. rer. nat. Heike Saßmann; Förderung: Eigenmittel

Entwicklung eines Wissenstests für Patienten mit Chronisch Obstruktiver Bronchitis (COPD)

■ Projektleiter: Dr. rer. biol. hum. Gundula Ernst in Kooperation mit der Deutschen Rentenversicherung Bund; Förderung: Eigenmittel

Kosten der Adipositas bei Diabetes

■ Projektleiter: Dr. phil. Thomas von Lengerke; Kooperation: Dr. rer. oec. Michael Happich, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, und der IGES Institut für Gesundheits- und Sozialforschung GmbH, Berlin; Förderung: Lilly Deutschland GmbH

Psychische Determinanten gesundheitsrelevanten Verhaltens: Hintergrund, Konstrukte und Instrumente (Expertise für das Robert Koch-Institut, Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, Fachgebiet Epidemiologie nicht übertragbarer Krankheiten, Umweltmedizin)

■ Projektleiter: Dr. phil. Thomas von Lengerke; Förderung: Robert Koch-Institut

Verhaltens-epidemiologische und gesundheitsökonomische Analysen zur Adipositas bei Erwachsenen

■ Projektleiter: Dr. rer. pol. Jürgen John (GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, seit 01.01.2008: Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt) und Dr. phil. Thomas von Lengerke im Rahmen der Forschungsplattform „Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA)“; Förderung: Eigenmittel

Originalpublikationen

Brake H, *Saßmann H*, Noeres D, Neises M, Geyer S. Ways to obtain a breast cancer diagnosis, consistency of information, patient satisfaction, and the presence of relative. *Support Care Cancer* 2007;15(7):841-7.

Bremer C, von Lengerke T; KORA-Studien-gruppe. Häufiges Überessen nach Reduktionsdiät bei Frauen und Männern: eine Bevölkerungsstudie zur Rolle der Unzufriedenheit mit dem Körpergewicht. *Z Med Psychol* 2007;16(4):183-92.

Danne T, *Lange K*, Kordonouri O. New developments in the treatment of type 1 diabetes in children. *Arch Dis Child* 2007;92(11):1015-9.

Danne T, Beyer P, Etspüler J, Heidtmann B, Holl RW, Holterhus PM, Kiess W, Knerr I, Kordonouri O, *Lange K*, Lepler R, Marg W, Näke A, Neu A, Petersen M, Ziegler R. Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. *Diabetologie Stoffwechsel* 2007;2 (Suppl. 2):S197-201.

Happich M, *von Lengerke T*. Convergence of life expectancy in the European Union: a Markov approach. *Appl Econ Lett* 2007;14(3):175-8.

Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, *Lange K*, Petrak F. Psychosoziales und Diabetes mellitus. *Diabetologie Stoffwechsel* 2007;2 (Suppl. 2): S184-90.

Lange K, Danne T. Insulin pump therapy in children and adolescents: risks and benefits. *Diabetes Voice* 2007;52(3):27-30.

Lange K, Hildebrandt S, Danne T. Diabetesversorgung in der Pädiatrie – Leitlinien und Realität: Ergebnisse zweier bundesweiter Umfragen von 1998 und 2003. *Dtsch Arztebl* 2007;104(30): A2121-6.

Lange K, Saßmann H, von Schütz W, Kordonouri O, Danne T. Prerequisites for age-appropriate education in type 1 diabetes: a model programme for paediatric diabetes education in Germany. *Pediatr Diabetes* 2007;8 (Suppl. 6):63-71.

Saßmann H, Lange K. Diabetesschulung im Kindes- und Jugendalter. *Diabetologie* 2007;3: 349-56.

von Lengerke T, Janßen C, John J; KORA Study Group. Sense of coherence, health locus of control, and quality of life in obese adults: physical limitations and psychological normalcies. *Int J Public Health* 2007;52(1):16-26.

von Lengerke T, John J; KORA Study Group. Excess use of general practitioners by obese adults: does health related quality of life account for the association? *Psychol Health Med* 2007;12(5):536-44.

von Lengerke T, John J; KORA Study Group. General practitioners' opportunities for preventing ill-health in healthy vs. morbid obese adults: a general population study on consultations. *J Public Health* 2007;15(2):71-80.

Buchbeiträge, Monographien, Heraus-gerschaft von Büchern

Lehrbücher

Buser K, *Schneller T*, Wildgrube K. Kurzlehr-buch Medizinische Psychologie – Medizinische Soziologie. 6. überarbeitete Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2007. 416 Seiten.

Hürter P, Kordonouri O, *Lange K*, Danne T. Kompendium Pädiatrische Diabetologie. 1. Auf-lage. Berlin: Springer; 2007. 485 Seiten.

Stachow R, Stübing K, von Egmont-Fröhlich A, Vahabzadeh Z, Jaeschke R, Kuhn-Dost A, Westenhofer J, Mannhardt S, Eberding A, Ernst M, Claußnitzer G, Lawrenz A, Lob-Corzilius T, Czerwinski-Mast M, Tiedjen U, **Lange K**, Wabitsch M. Trainermanual Leichter, aktiver, gesünder: Interdisziplinäres Konzept für die Schulung übergewichtiger oder adipöser Kinder und Jugendlicher. 2. überarbeitete Auflage. Bonn: aid infodienst Verbraucherschutz Ernährung Landwirtschaft e. V.; 2007. 740 Seiten.

von Lengerke T, Hrsg. Public Health-Psychologie: Individuum und Bevölkerung zwischen Verhältnissen und Verhalten. 1. Auflage. Weinheim: Juventa; 2007. 260 Seiten.

Buchbeiträge in Lehrbüchern

Kuschel A, Heinrichs N, Bertram H, Naumann S, Kessemeier Y, **Saßmann H**, Hahlweg K. Die kurzfristige Effektivität eines Elterntrainings zur universellen Prävention kindlicher Verhaltensstörungen. In: Röhrle B, editor. Prävention und Gesundheitsförderung Bd. III: Kinder und Jugendliche. Tübingen: dgvt; 2007. p. 257-78.

Saßmann H, Lange K. Adipositas bei Kindern und Jugendlichen: Ein public health-psychologischer Überblick. In: von Lengerke T, editor. Public Health-Psychologie: Individuum und Bevölkerung zwischen Verhältnissen und Verhalten. Weinheim: Juventa; 2007. p. 106-20.

von Lengerke T. Die „holy four“. Rauchen, Alkoholkonsum, Bewegung und Ernährung (RABE). In: von Lengerke T, editor. Public Health-Psychologie: Individuum und Bevölkerung zwischen Verhältnissen und Verhalten. Weinheim: Juventa; 2007. p. 74-6.

von Lengerke T. Individuum und Bevölkerung zwischen Verhältnissen und Verhalten: Was ist

Public Health-Psychologie. In: von Lengerke T, editor. Public Health-Psychologie: Individuum und Bevölkerung zwischen Verhältnissen und Verhalten. Weinheim: Juventa; 2007. p. 11-8.

von Lengerke T, Abu-Omar K. Verhaltensepidemiologie: Einblicke in ein neues Wissensgebiet. In: von Lengerke T, editor. Public Health-Psychologie: Individuum und Bevölkerung zwischen Verhältnissen und Verhalten. Weinheim: Juventa; 2007. p. 32-44.

von Lengerke T, Klotter C. Adipositas bei Erwachsenen: Ein public health-psychologischer Überblick. In: von Lengerke T, editor. Public Health-Psychologie: Individuum und Bevölkerung zwischen Verhältnissen und Verhalten. Weinheim: Juventa; 2007. p. 121-35.

von Lengerke T, Manz R. Krankheitsprävention und Gesundheitsförderung: Klassifikationen und eine dimensionale Systematik. In: von Lengerke T, editor. Public Health-Psychologie: Individuum und Bevölkerung zwischen Verhältnissen und Verhalten. Weinheim: Juventa; 2007. p. 19-31.

von Lengerke T, Rütten A, Vinck J, Lüschen G, Mielck A, Eller M, John J; MAREPS-Studiengruppe, KORA-Studiengruppe. Soziale und politische Partizipation als Parameter gesunder Lebensstile: Ergebnisse zweier Bevölkerungssurveys. In: von Lengerke T, editor. Public Health-Psychologie: Individuum und Bevölkerung zwischen Verhältnissen und Verhalten. Weinheim: Juventa; 2007. p. 207-15.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 31 Abstracts publiziert.

Promotionen

Hoffman, Sebastian (Dr. med. dent.): Studie zum Mundgesundheitswissen der Eltern von 3jährigen Kleinkindern – Ergebnisse einer Elternbefragung.

Kraft, Viola (Dr. med.): Therapiezufriedenheit und Qualität der Stoffwechselkontrolle bei Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes: eine multizentrische Studie zu unterschiedlichen Therapiestrategien.

Wöckener, Mark (Dr. med.): Retinopathiescreening bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes: Untersuchungsangst und Retinopathieprävalenz.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Karin Lange (PD Dr. rer. nat): Mitglied der Leitlinienkommission „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kinder und Jugendalter“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG); Mitglied der Leitlinienkommission „Psychosoziales und Diabetes mellitus“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG); Mitglied im Steering Committee der Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes (weltweite Studie mit pädiatrischen Diabeteszentren aus 21 Ländern).

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/7376.html

Forschungsprofil

Das zentrale Thema der Medizinischen Soziologie Hannover ist die Rolle sozialer Faktoren bei Ausbruch und Verlauf von Krankheiten. Der in der Medizinischen Soziologie verankerte Forschungsverbund „Prävention und Rehabilitation für Mütter und ihre Kinder“ führt Evaluationsstudien zur Effektivität von Vorsorge- und Rehabilitationsmaßnahmen durch und betreibt Grundlagenforschung zur Mütter- und Kindergesundheit.

Im Rahmen des Themenschwerpunktes ‘Rolle sozialer Faktoren bei Ausbruch und Verlauf von Krankheiten’ werden seit Ende der 1990er Jahre die Auswirkungen sozialstruktureller Merkmale auf chronische Krankheiten anhand von Daten einer Krankenkasse untersucht. Diese Studien wurden international publiziert und führten zu Kooperationen mit ausländischen Forscherinnen und Forschern.

Die Auswirkungen gesundheitlicher Beeinträchtigungen im Kindesalter auf Lebenschancen im Erwachsenenalter zielen auf die umgekehrte Kausalrichtung. In Zusammenarbeit mit der Abteilung Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin wurde eine erste querschnittlich angelegte Studie zu dieser Thematik abgeschlossen, die nun durch eine von der DFG geförderten Verlaufsstudie erweitert wird.

Neben sozialstrukturellen Faktoren werden die Auswirkungen chronischer und akuter Belastungen auf Ausbruch und Verlauf von Krankheiten untersucht. Bisher durchgeführte Arbeiten beziehen sich auf Zusammenhänge zwischen belastenden Ereignissen und Mammakarzinom sowie Herzinfarkt und auf die gesundheitlichen Konsequenzen von lebensverändernden Ereignissen im Alter.

Im Rahmen des Forschungsverbundes „Prävention und Rehabilitation für Mütter und Kinder“ werden seit 1996 Evaluationsstudien in mütterspezifischen Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen durchgeführt. Den Schwerpunkt in den ersten Jahren bildeten Evaluationen der Struktur-, Prozess- und insbesondere der Ergebnisqualität der Einrichtungen. Die Ergebnisse werden zur Optimierung der Versorgungsangebote in der Rehabilitation verwendet. Ab 2004 liegt ein zweiter Fokus auf den wissenschaftlichen Analysen zur Frauen- und Kindergesundheit im Rahmen eines familienmedizinischen Ansatzes. Im Rahmen des Forschungsverbunds werden über die Evaluation hinaus methodische Entwicklungsarbeiten durchgeführt.

Parallel zu den beiden Schwerpunkten werden Forschungsmethoden themenbezogen entwickelt, sofern die benötigten Verfahren nicht vorliegen oder nicht ausgereift sind. Dies bezieht sich auf kognitive Verfahren zur Testung von Fragebögen, auf die Entwicklung von Instrumenten sowie auf die Weiterentwicklung bereits existierender, aber noch nicht ausgereifter Verfahren (Bedford College Coping Inventory- COPI).

Forschungsprojekte

Kindliche gesundheitsbezogene Lebensqualität im Kontext familiärer Risikofaktoren

Im Rahmen einer Sekundäranalyse der Daten zur Ergebnisqualität von Mutter-Kind-Einrichtungen (siehe Forschungsverbund) wurden Selbstangaben von Kindern im Alter von 8-12 Jahren zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgewertet und mit der familiären sowie sozialen Lage in Beziehung gesetzt. Es lag eine Fallzahl von n=691 vor, wobei die Datenerhebung von 2001 bis 2005 stattfand.

Neben der empirischen Überprüfung des Einflusses familiärer und sozialer Lage auf die selbstberichtete kindliche Lebensqualität stehen die Erklärungsansätze zur transgenerationalen Vermittlung gesundheitlicher Ungleichheit im Mittelpunkt dieser Studie. Der Einfluss von primärer Sozialisation auf die Gesundheit bei Kindern wird als wichtiger Erklärungsansatz transgenerationaler gesundheitlicher Ungleichheit diskutiert. Die Sozialisationsforschung ermöglicht die psychosozialen Pfade früher Benachteiligung zu analysieren in dem Erziehungsprozesse nicht individuell sondern vor sozialen Hintergrundbedingungen (ungleiche Ressourcenausstattung) betrachtet werden. Ressourcen, die Familien zur Verfügung stehen, um eine positive Erziehung der Kinder zu ermöglichen, sind dabei sehr unterschiedlich. Sie können in strukturelle Ressourcen (wie z.B. Einkommen, Wohnbedingungen, Familienform etc.) und personelle Ressourcen (wie z.B. psychische Gesundheit der Eltern, elterliches Interaktionsverhalten und Stressverarbeitungsstrategien) unterteilt werden. Somit werden sowohl personelle Risikofaktoren als auch Sozillageparameter in ihrem Einfluss auf die Gesundheit der Kinder analysiert und im Gesamtmodell deren Zusammenwirken betrachtet. Im Einzelnen wurden die folgenden Untersuchungsfragen analysiert:

1. Welche Indikatoren der sozialen und familiären Lage beeinflussen kindliche Angaben zu ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität?
2. Welche Indikatoren der sozialen und familiären Lage beeinflussen Erziehungsressourcen von Müttern (psychische Gesundheit, elterliches Kompetenzgefühl und Stressverarbeitungsstrategien)?
3. Besteht ein Zusammenhang zwischen kindlicher gesundheitsbezogener Lebensqualität und Erziehungsressourcen von Müttern?
4. Vermitteln Erziehungsressourcen von Müttern zwischen sozialer bzw. familiärer Lage und kindlicher gesundheitsbezogener Lebensqualität?

Die Ergebnisse zeigen, dass insgesamt sowohl Jungen als auch Mädchen von einer hohen gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichten. Dabei beeinflussen die Familienform, der Bezug von Sozialhilfe/Allgemeines Arbeitslosengeld II (ALG II) und die Wohnsituation die Angaben der Mädchen zur Gesamtlebensqualität, während sich bei Jungen kaum signifikante Mittelwertdifferenzen in Abhängigkeit sozialer Lebensbedingungen finden. Die geringere Lebensqualität von Mädchen alleinerziehender Mütter kann durch den häufigeren Bezug von Sozialhilfe/ALG II in dieser Familienform erklärt werden. Mütterliche Erziehungsressourcen (psychische Gesundheit, elterliches Kompetenzgefühl und Stressverarbeitungsstrategien) korrelieren auf niedrigem aber hoch signifikantem Niveau mit kindlichen Angaben zur Lebensqualität (sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen). Ausschließlich bei Mädchen kann die psychische Gesundheit sowie positive Stressverarbeitungsstrategien ihrer Mütter

als partielle Mediation des Einflusses sozioökonomischer und familiärer Lebensbedingungen auf die Lebensqualität interpretiert werden.

Die Ergebnisse der Studie verdeutlichen den Einfluss primärer Sozialisation auf die transgenerationale Vermittlung gesundheitlicher Ungleichheit. Die Bedeutung von Angeboten für sozial benachteiligte Mütter zur Förderung ihrer Erziehungsressourcen wird somit evident. Es sollten Angebote gefunden werden, die diese Mütter erreichen und eine hohe Effektivität für diese Zielgruppe aufweisen. Zu dem sollten auch im klinischen Setting die strukturellen Bedingungen geringe Erziehungsressourcen von Müttern sowie geringerer gesundheitsbezogener Lebensqualität von Kindern berücksichtigt werden.

■ Projektleiter: Prof. Dr. Siegfried Geyer; Sonja Arnhold-Kerri Dipl. Psych.; Förderung: Eigenmittel

Weitere Forschungsprojekte

Lebenschancen nach der Operation angeborener Herzfehler II

■ Projektleiter: Prof. Dr. Siegfried Geyer; Prof. Dr. Armin Wessel (Abt. Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft; finanzielle Förderung bis 2010 .

Gesundheitliche Ungleichheit und Empowerment von Müttern. Reanalysen der Daten aus Präventions- und Rehabilitationseinrichtungen für Mütter/Väter und ihre Kinder

■ Projektleiter: Dr. Stefanie Sperlich; Förderung: Eigenmittel

Konstruktion eines Fragebogens zur Erfassung von Gratifikationskrisen im Tätigkeitsfeld Haushalt und Familie

■ Projektleiter: Dr. Stefanie Sperlich; Förderung: Eigenmittel

Prävalenz von Rückenschmerzen im Vergleich Frauen - Mütter

■ Projektleiter: Friederike Otto; Förderung: Eigenmittel

Bedarfs-, Verlaufs- und Fall-Kontrollstudie zu Anträgen auf stationäre Mutter-Kind-Maßnahmen

■ Projektleiter: Friederike Otto; Förderung: Eigenmittel und Diakonische Werke und Caritasverbände

Originalpublikationen

Brake H, Sassmann H, Noeres D, Neises M, Geyer S. Ways to a breast cancer diagnosis, consistency of received information, patient satisfaction, and the presence of close others. Support Care Cancer 2007; 15:841-848.

Geyer S, Norozi K, Zoega M, Buchhorn R, Wessel A. Life chances after surgery of congenital heart disease: The influence of cardiac surgery on intergenerational social mobility. A comparison between patients and general

population data. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14:128-134.

Norozi K, Bahlmann J, Raab B, Alpers V, Arnhold JO, Kuehne T, Klimes K, **Zoege M, Geyer S**, Wessel A, Buchhorn R. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled trial of beta-blockade in patients who have undergone surgical correction of tetralogy of Fallot. *Cardiol Young* 2007; 17:372-379.

Knesebeck Ovd, **Geyer S**. Social support, education and self-rated health in 22 European countries. *Biomed Central* 2007; 7: Doi:10.1186/1471-2458-7-272, p. 272.

Lostao L, Regidor E, **Geyer S**, Aiach P. Patient cost sharing and physician visits by socioeconomic position: findings in three Western European countries. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61:416-420.

Lostao L, Regidor E, **Geyer S**, Aiach P. Patient cost sharing and social inequalities in access to health care in three western European countries. *Soc Sci Med* 2007; 65:367-376.

Norozi K, Wessel A, Buchhorn R, Alpers V, Arnhold J, **Zoege M, Geyer S**. Is the Ability Index Superior to the NYHA Classification for Assessing Heart Failure? - Comparison of two Classification Scales in Adolescents and Adults with Operated Congenital Heart Defects. *Clin Res Cardiol* 2007; 9:1-6.

Norozi K, Wessel A, Alpers V, Arnhold JO, Binder L, **Geyer S, Zoege M**, Buchhorn R. Chronotropic Incompetence in Adolescents and Adults With Congenital Heart Disease After Cardiac Surgery. *J Card Fail* 2007; 13:263-268.

Peter R, Gässler H, **Geyer S**. Socioeconomic status, status inconsistency and risk of ischaemic

heart disease. A prospective study among members of a statutory health insurance company. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61:605-611.

Geyer S, Wedegärtner F. Variabilität von Arzturteilen in Schuleingangsuntersuchungen. *Gesundheitswesen* 2007; 69:621-627.

Nicht begutachtete Zeitschriften

Collatz J. Erschöpfte Mütter. *Deutsche Hebammenzeitschrift* 2007; 12(07):12-15.

Collatz J. Das Bremer Ursprungsmodell. *Deutsche Hebammenzeitschrift* 2007; 12(07):17-18.

Geyer S. Zwischen Ethos und Business: Medizin in Zeiten ökonomischer Diktate. *Focus MUL* 2007; 24:45-52.

Otto F, Arnhold-Kerri S. Erfolgsgeheimnis von Reha- und Vorsorgemaßnahmen: Neuer Blickwinkel für die eigene Lebenssituation. *Kinder-Spezial Sommer/Herbst* 2007; 28:13-14.

Buchbeiträge

Collatz J. Gesunde Eltern – gesunde Kinder. In: Ministerium für Soziales, Gesundheit, Familie, Jugend und Senioren des Landes Schleswig-Holstein (Hrsg.): *Jahrbuch 2007/2008 Gesundheitsland Schleswig-Holstein*. S. 24-26.

Geyer S, Norozi K, Wessel A, Buchhorn R, **Zoege M**. Lebenschancen nach der Operation angeborener Herzfehler. In Tiesmeyer K, Brause M, Lierse M (Hrsg.): *Der blinde Fleck. Ungleichheiten in der Gesundheitsversorgung*. Bern: Huber; 2007. S.77-92.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 3 Abstracts publiziert.

Promotionen

Spick R (Dr. med.): Soziale Ungleichheit beim Impfstatus von Kindern in Hannover. Eine Analyse mit Daten aus Schuleingangsuntersuchungen der Jahre 1998-2001.

Engelke S.(Dr. rer. biol. hum.): Stressbewältigung von Müttern.

Sperlich S. (Dr. rer. biol. hum.): Verringerung gesundheitlicher Ungleichheit von Frauen durch Empowerment. Empirische Analyse der Daten von Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen für Mütter und ihre Kinder.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Siegfried Geyer (Prof. Dr.): Präsident der European Society of Health and Medical Sociology (bis Mai 2007); Mitglied des Vorstands der European Society of Health and Medical Sociology (seit Mai 2007); Gutachter der Deutschen Krebshilfe bei der Einrichtung einer Stiftungsprofessur sowie als Projektgutachter; Gutachter des BMBF im Forschungsschwerpunkt „Patientennahe Versorgungsforschung“.

Institut für Biometrie

■ **Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. Hartmut Hecker**

Tel.: 0511 / 532-4419 • E-Mail: hecker.hartmut@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/hecker.html

Forschungsprofil

Die Schwerpunkte der Forschungsaktivitäten des Instituts für Biometrie sind vernetzt mit den Aufgaben und Problemstellungen, die von Seiten der klinischen Forschung der MHH an die biometrische und informationstechnologische Betreuung von Projekten herangetragen werden. Diese sind gekennzeichnet durch eine extreme Vielfalt in der Art und im Umfang der Fragestellungen und Anforderungen. Dementsprechend umfangreich und differenziert ist das Spektrum der Methoden der Biometrie und der IT, das die Beratungs- und Forschungsaktivitäten des Instituts kennzeichnet.

Anwendung und Weiterentwicklung biometrischer Methoden

Als Basisbetreuung führt die Abteilung in erheblichem Ausmaße bei Doktorandinnen und Doktoranden Einzelberatungen durch. Neben praktischen Aspekten der Datenanalyse wird vor allem die Präzisierung klinischer Fragestellungen und ihre Umsetzung in statistische Modellbildung und die Auswahl und Anwendung geeigneter deskriptiver und analytischer statistischer Methoden vermittelt. Diese Beratung wird ergänzt durch regelmäßige Einführungskurse in statistische Methoden und Anwendungssoftware.

Weitergehende Kooperationen in klinischen Studien haben zur Erarbeitung eines weitreichenden Methodenspektrum geführt, das eine angemessene Behandlung heutiger Fragestellungen in der klinischen Forschung in großer Vielfalt ermöglicht. Parallel dazu wurde eine umfangreiche Software-Sammlung allgemeiner und spezieller biometrischer Programme (SPSS, SAS, R, S-Plus, RECPAM, CART, CBR, StatXact, LogXact, nQuery, ADDPLAN) etabliert, das eine bedarfsgerechte Realisierung ermöglicht. Multivariate Verfahren für Prognosestudien und Verlaufsuntersuchungen werden weiterentwickelt und in Hinblick auf ihre Validierung untersucht.

Planung und Realisierung der IT-Komponenten

Die biometrische Betreuung klinischer Studien wird ergänzt durch aktive Unterstützung beim Aufbau von Studien-Datenbanken und durch die Entwicklung und den Einsatz von Datenbankmanagement- und Datenferneingabe-Systemen zur Durchführung nationaler und internationaler multizentrischer Studien. Daraus resultieren zahlreiche gemeinsame Projekte mit Forschungsgruppen innerhalb und außerhalb der MHH. Im Rahmen dieser Projekte werden biometrische Konzepte für die Planung, Durchführung und Auswertung uni- und multizentrischer klinischer Studien entwickelt und umgesetzt.

Ziel dieser Integration von Methoden der Biometrie und der Informationstechnologie ist eine kontrollierte und zeitnahe Studienbetreuung nach internationalen Richtlinien.

Forschungsprojekte

Sicherheit datenbankbasierter Anwendungen im medizinischen Bereich

Die Verwaltung der in medizinischen Einrichtungen zu verarbeitenden Datenmengen wäre ohne Datenbanksysteme nicht zu bewältigen. Der Missbrauch oder die Manipulation der in besonderem Maße schutzwürdigen personenbezogenen Daten kann nicht nur negative Reputation und finanzielle Verluste, sondern im Besonderen auch einen Schaden ethischer Natur und den Verlust von Menschenleben bewirken. Aus diesem Grund werden im medizinischen Bereich besonders hohe Ansprüche an die Sicherheit der Datenbanksysteme gestellt.

Erfahrungen des Instituts für Biometrie im Bereich Informationstechnik zeigen, dass die Sicherheit auf dem Gebiet der Datenbankanwendungen oft vernachlässigt wird. Gründe hierfür können beispielsweise die Unwissenheit über den Datenschutz sein, aber auch Finanz- oder Personalmangel, Zeitdruck oder fehlendes Fachwissen zur Umsetzung von entsprechenden Sicherheitsvorkehrungen.

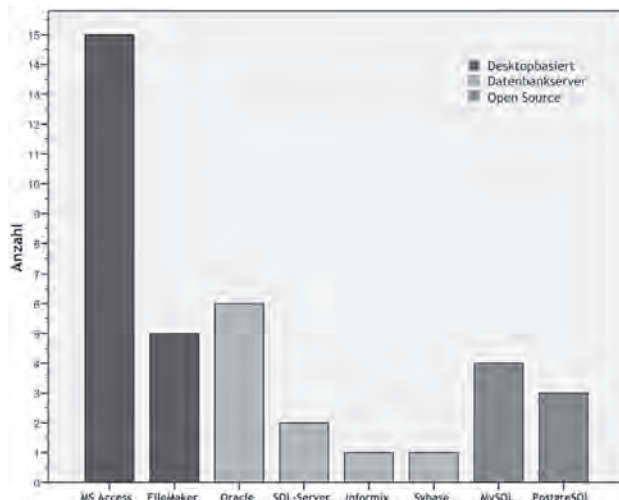


Abb. 1: Einsatz von Datenbankmanagementsystemen an der MHH

Eine solide Grundlage für die Entwicklung sicherer Datenbankanwendungen in der Medizin bildet eine sorgfältig gewählte Software oder - im Fall von Webanwendungen - eine Technologiekombination.

Die bei der Wahl einer Datenbanksoftware mit erhöhten Sicherheitsanforderungen zu beachtende Kriterien sind:

- Zugangskontrolle
- Zugriffskontrolle
- Ressourcenbeschränkung
- Überwachungs- und Kontrollmechanismen
- Transaktionen
- Datensicherung
- Datenintegrität
- Verschlüsselung

Auf Basis der aufgestellten Anhaltspunkte wurden die Sicherheitskonzepte der relationalen Datenbankmanagementsysteme (DBMS) Oracle, MySQL und Microsoft (MS) Access analysiert. Die Auswahl der Datenbanksoftware basierte auf einer vom Institut für Biometrie durchgeführten Umfrage zum Einsatz von relationalen Datenbanksystemen im klinischen Forschungsbereich der MHH.

An dieser Umfrage beteiligten sich 30 klinische Abteilungen. Die Ergebnisse zur Fragestellung nach zu Forschungszwecken eingesetzten DBMS (s. Abbildung 1) spiegeln die Marktsituation für die jeweiligen Datenbanksparten wider. MS Access, Oracle und MySQL sind die an der MHH meistverwendeten Produkte in den Sparten Einzelplatzanwendungen, Datenbankserver und Open-Source.

MS Access ist im klinischen Bereich der MHH das meist eingesetzte DBMS und wird auch bei der Großzahl der betreuten Projekte am Institut für Biometrie der MHH genutzt. In den meisten Fällen handelt es sich hierbei um monozentrische klinische Studien, die über einen begrenzten Etat sowie wenig Personal verfügen.

Der Vergleich der Sicherheitskonzepte der DBMS MS Access, Oracle und MySQL anhand der

	MS Access	MySQL	Oracle
Zugangskontrolle	✓	✓	✓
Zugriffskontrolle	- Benutzergruppen - Grants (nur Datenbankobjekte)	- Benutzerrollen - Grants - Views	- Benutzerrollen - Grants - Views auf Datensatzebene
Ressourcen	—	✓	✓
Überwachungs- und Kontrollmechanismen	—	- Logdateien - Gespeicherte Prozeduren	- Audit-System - Logdateien - Gespeicherte Prozeduren
Transaktionen ACID-konform	—	✓ (nur für InnoDB-Tabellen)	✓
Datensicherung	Kompletsicherung	Logdateien	- Archive-Modus - Logdateien
Datenintegrität	- Referenzielle Integrität - Prozeduren zur Datenvalidierung	- Referenzielle Integrität - Constrains - Trigger	- Referenzielle Integrität - Constrains - Trigger
Verschlüsselung	nur komplette Datenbankverschlüsselung	- verschlüsselte Datenübertragung - Datenverschlüsselung (eingeschränkt)	- verschlüsselte Datenübertragung - differenzierte Datenverschlüsselung

Tab.1: Vergleich der Sicherheitskonzepte

aufgestellten Kriterien hat ergeben, dass von den drei analysierten DBMS nur das Sicherheitskonzept von Oracle allen erarbeiteten Anforderungen genügt (s. Tabelle 1).

Daraus darf jedoch nicht implizit geschlossen werden, dass für die Entwicklung von Datenbank-anwendungen im medizinischen Bereich ausschließlich Oracle in Frage kommt. Zum Einen bedeutet die vorhandene Funktionsvielfalt nicht zwangsläufig ein höheres Sicherheitsniveau der Datenbank. Zum Anderen setzt die Umsetzung eines Sicherheitskonzeptes sowie dessen Verwaltung in einer Oracle-Datenbank solide Fachkenntnisse voraus.

Oracle hat sich vor allem für Projekte mit großen Datenmengen sowie im Rahmen eines verteilten Datenbankeinsatzes wie bei internationalen multizentrischen Studien bewährt, die eine Datenbank

mit einer guten Performance sowie einem ausgereiften Sicherheitskonzept erfordern.

Für Webanwendungen kommen Open-Source-Produkte wie MySQL oder die seit kurzer Zeit verfügbare kostenlose Oracle Express Edition in Frage.

Für kleinere Projekte wie Einzelplatzanwendungen mit kleinem Datenumfang können die vorhandenen Sicherheitsmechanismen von MS Access verwendet und erweitert werden. Einige fehlende Sicherheitsfunktionen wie beispielsweise Überwachungs- und Kontrollmechanismen lassen sich mit Hilfe der Programmiersprache Visual Basic für Anwendungen (VBA) realisieren.

Das nachfolgende Listing demonstriert einen Ansatz zur Protokollierung von Änderungen von Datensätzen einer Tabelle mit Hilfe von in Formularen eingebauten Prozeduren. Bei jeder Aktualisierung werden durch diese Prozedur die Zeit der Änderung und der Name des aktuellen Datenbankbenutzers (Felder akt_zeit und user) in die Bezugstabelle geschrieben.

```
Private Sub Form_AfterUpdate()
```

```
Dim rs As DAO.Recordset  
Set rs = Me.RecordsetClone  
rs.Bookmark = Me.Bookmark  
rs.Edit  
rs!akt_zeit = Now  
rs!user = CurrentUser  
rs.Update  
Set rs = Nothing  
End Sub
```

Listing 1 Protokollierung von Datensatzänderungen in MS Access

Die am Institut für Biometrie entstandenen Realisierungen zeigen, dass die Wahl einer Datenbanksoftware in erster Linie von den Rahmenbedingungen für ein Projekt sowie daraus resultierenden Sicherheitsanforderungen an die Software abhängt. Die Ergebnisse der durchgeführten Umfrage haben bestätigt, dass jedes der analysierten Datenbanksysteme Oracle, MS Access und MySQL seine Berechtigung hat und entsprechend den gestellten Anforderungen im medizinischen Bereich eingesetzt werden kann.

■ Projektleiter: Svetlana Gerbel

Weitere Forschungsprojekte

Pan-European Trials in Adjuvant Colon Cancer (PETACC-2)

■ Kooperation: Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie AIO, Chirurgische; Arbeitsgemeinschaft für Onkologie CAO; EORTC, TTD, FFC; Teilprojekt: IT, Datenerfassung mittels internetgestützter Applikation und Datenmanagement und Datenbereinigung und Auswertung; Teilprojektverantwortlich: F. Biertz

Neonatal Estimation Of Brain Damage Risk And Identification of Neuroprotectants (NEOBRAIN)

■ Projektleiter: O. Dammann; Teilprojekt: Internetbasiertes Dataentry und Datamanagement; Teilprojektverantwortlich: H. Hecker, F. Biertz; Kooperation: Perinatale Infektionsepidemiologie;

Relapsed AML: A randomised phase III study on treatment of children and adolescents with refractory of acute myeloid leucemia

■ Teilprojekt: Internet-Randomisierung; Teilprojektverantwortlich: F. Biertz; Kooperation: Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Postexpositionelle Tollwut-Impfung und Followup-Untersuchungen

■ Teilprojekt: IT (Konzeptentwicklung, Datenerfassung mittels lokaler Applikation; Datenmanagement und Datenbereinigung); Teilprojektverantwortlich: F. Biertz; Kooperation: Medizinische Mikrobiologie

Epidemiologische Daten zum MRSA-Status von Patienten mit Mehrfach-Krankenhausaufenthalt

■ Datenmanagement, Datenbereinigung, Auswertung F. Biertz; Kooperation: Medizinische Mikrobiologie

Anpassung eines Programmes für die Analyse von Human-EKGs an die Auswertung von Tier-EKGs (Hunde+Katzen) für die Bereiche Schlag-Erkennung, Typisierung, Wellenerkennung und Vermessung.

■ Projektleiter: R. Fischer; Förderung: Biosigna-Institut (München)

Betreuung zweier EKG-Aufnahmesysteme in der Kardiologie der MHH durch

a) Anpassung der bestehenden Software (z.B. bei der Übernahme der Aufnahmeummer),
b) Beratung und Support bei Problemen (z.B. beschleunigter Zugriff auf archivierte Daten),
c) wöchentliches Backup der aufgenommenen Daten und Kontrolle der Log-Dateien und d) Erstellung der Dokumentation für den Notfall.

■ Projektleiter: R. Fischer; Kooperation: Kardiologie

Erweiterung/Verbesserung bestehender Algorithmen/Programme im Bereich Elektrokardiogramm

Teilprojekt 1: Einbau der Funktionalität „Reanalyse“ nach manuell vom Arzt korrigierten Wellenpunkten in die Ruhe-EKG-Analyse.

Teilprojekt 2: Modularisierung und Adaptation verschiedener digitaler EKG-Filter (HF-Noise, Netzbrummen und Basislinienendrift) für den Bereich Langzeit- und Belastungs-EKG.

Teilprojekt 3: Entwicklung und Implementation eines neuen Interfaces für SCP-Software.

■ Teilprojekt: R. Fischer; Förderung: Biosigna-Institut (München)

Weiterentwicklung der Norm EN 1064 bzw. ISO11073-91064 in Kooperation mit dem DIN (Berlin)

Teilprojekt: Überarbeitung der Format-Definitionen für demographische Daten

■ Projektleiter: H. Moser (DIN Berlin); Teilprojekt: R. Fischer

Multizentrische Studie „Serienbronchoskopie“

Teilprojekt: Verwaltung und Erweiterung der Studiendatenbank „BEAT“, Statistische Auswertung der Studiendaten

■ Projektleiter: M. Ballmann; Teilprojekt: H. Hecker, S. Gerbel

Diagnosis and Management of Biliary Complications post Liver Transplantation

Teilprojekt: Konzepterstellung und Programmierung der Studiendatenbank

■ Projektleiter: Dr. A. Negm; Teilprojekt: S. Gerbel

MIDAS (Erhebung zur Thematik Migration, Depression und Sport)

Teilprojekt: Konzepterstellung und Programmierung der Datenbank

■ Projektleiter: Dr. M. Sieberer; Teilprojekt: S. Gerbel

Fc-Rezeptoren in immunkomplexvermittelten Entzündungen

Teilprojekt: Konzepterstellung und Programmierung der Studiendatenbank

■ Projektleiter: PD Dr. U. Baumann; Teilprojekt: S. Gerbel

eSIM (eLearning Statistik Informatik Medizin)

■ Projektleiter: H. Matthies; Teilprojekt: H. Hecker, L. Hoy, S. Gerbel

Prozessorientierte Betreuung und Wohlbefinden von Low-Risk-Gebärenden

■ Projektleiter: M. Groß, H. Hecker, C. Frömke; Kooperation: Zentrum für Frauenheilkunde; Förderung: DFG

Prognostic factors in patients with metastatic colorectal cancer receiving systemic 5-FU / Irinotecan containing chemotherapy

■ Projektleiter: K.-H. Köhne, H. Hecker; Kooperation: EORTC, Klinikum Oldenburg

Study on deaths in young children (2. - 24th month of life)

■ Projektleiter: H. Hecker; Kooperation: Robert Koch-Institut; Teilprojekt: Konzeption und Ausarbeitung eines biometrischen Analyseplans mit Interimsanalysen

Untersuchungen zur schweren chronischen Neutropenie

■ Projektleiter: C. Zeidler, B. Schwinzer (Abteilung Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der MHH); Teilprojekt Statistische Datenbankauswertung: L.Hoy

Untersuchungen zu Medikationsschemata bei älteren hausärztlichen Patienten

■ Projektleiter: P. Mand (Abteilung Allgemeinmedizin der MHH); Biometrie: L.Hoy

Untersuchungen zur intraoperativen künstlichen Beatmung in der Chirurgie

■ Projektleiter: M. Winterhalter (Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der MHH); Biometrie: L.Hoy

Evaluation zur Anwendung der Akupunktur bei zahnärztlichen Behandlungen

■ Projektleiter: M. Karst, M. Winterhalter (Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der MHH); Biometrie: L.Hoy

Intensivmedizinische Risikofaktoren bei Dialyse und Nierentransplantation

■ Projektleiter: D. Fliser, Dr. R. Faulhaber-Walter, (Klinik für Nephrologie der MHH); Biometrie: L.Hoy

Untersuchungen zur Optimierung von Rettungswegen nach Unfällen

■ Projektleiter: K. Knobloch (Abteilung Unfallchirurgie der MHH); Biometrie: L.Hoy

Untersuchungen zur Begleitmedikation bei Stammzelltransplantation

■ Projektleiter: M. Stadler (Abteilung Hämatologie und Onkologie der MHH); Biometrie: L.Hoy

Untersuchungen zu Operationsrisiken in der thoraco-abdominalen Aorten-chirurgie

■ Projektleiter: M. Pichlmaier, (Zentrum für Chirurgie der MHH); Biometrie: L.Hoy

Untersuchungen zur Wirksamkeit von Inhibitoren bei Hämophilie A

■ Projektleiter: I. Wieland, (Abteilung Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der MHH); Biometrie: L.Hoy

Kompetenznetz Demenzen – Teilprojekte IT-Management und Biometrie

■ Projektleiter: Birgitt Wiese, Mitarbeiter: Jana Prokein, Susanne Steinmann, Doreen Becker, Norbert Hahn; Förderung: BMBF

Anwendung von Classification and Regression Tree (CART) - Methoden in der Unfallforschung

■ Projektleiter: D. Otte; Biometrie: B. Wiese; Kooperation: Unfallforschung

Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörungen im Erwachsenenalter

■ Projektleiter: M. Ohlmeier; Biometrie: B. Wiese; Kooperation: Klinische Psychiatrie und Psychologie

Originalpublikationen

Albrecht U, Goos KH, **Schneider B**. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a herbal medicinal product containing *Tropaeoli majoris herba* (Nasturtium) and *Amoraciae rusticanae radix* (Horseradish) for the prophylactic treatment of patients with chronically recurrent lower urinary tract infections. *Current Med Res and Opinion* 2007;23(10):2415-22.

Bock O, Hussein K, Brakensiek K, Buhr T, Schluei J, **Wiese B**, Kreipe H., The suppressor of cytokine signalling-1 (SOCS-1) gene is overexpressed in Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorders. *Leukemia Research* 2007;31(6):799-803.

Boozari B, Nashan B, **Hecker H**, Kubicka S, Klempnauer J, Strassburg C, Manns M, Gebel MJ. The type of arterial anastomosis influences hepatic hemodynamics and overall survival in liver graft recipients. *Ultraschall Med* 2007 Dec;28(6):587-92.

Breitmeier D, Seeland-Schulze I, **Hecker H**, Schneider U. The influence of blood alcohol concentrations of around 0.03% on neuropsychological functions--a double-blind, placebo-controlled investigation. *Addict Biol* 2007 Jun;12(2):183-9.

Buesche G, Ganser A, Schlegelberger B, von Neuhoff N, Gadzicki D, **Hecker H**, Bock O, Frye B, Kreipe H. Marrow fibrosis and its relevance during imatinib treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2007 Dec;21(12):2420-7. Epub 2007 Sep 6.

Buesche G, Teoman H, Wilczak W, Ganser A, **Hecker H**, Wilkens L, Göhring G, Schlegelberger B, Bock O, Georgii A, Kreipe H. Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2007 Nov;22.

Chronaki C, Chiarugi F, **Fischer R**. OpenECG: promoting interoperability through the consistent implementation of the SCP-ECG standard in electrocardiography. *Studies in Health Technology and Informatics, MEDINFO* 2007;129:1484.

David S, Kümpers P, Seidler V, **Biertz F**, Haller H, Fliser D. Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease stage 5 on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;0:1-8.

Dumitru RC, Bürkle T, Potapov S, Lausen B, **Wiese B**, Prokosch HU. Use and perception of Internet for health related purposes in Germany: Results of a national survey. *Internat J of Public Health* 2007;52(5):275-285.

Frink M, Probst C, Hildebrand F, Richter M, Hausmanning C, **Wiese B**, Krettek C, Pape HC, Barth F, Bonk AD, Bouillon B, Frink M, Grote S, Grotz M, Hering M, Huber-Wagner S, Kanz KG, Kleiner HM, Krettek C, Kühne C, Kumpf L, Lackner C, Ledendecker K, Lefering R, Lindhorst E, Marzi I, Meyer H, Müller S, Mutschler W, Nast-Kolb D, Neugebauer E, Oestern HJ, Paffrath T, Pape HC, Probst C, Qvick M, Raum M, Rixen

D, Ruchholtz S, Sauerland S, Schweigkofler U, Seekamp A, Simon R, Steitz O, Tjardes T, Walcher F, Waydhas C, Westhoff J, Wittke M. The influence of transportation mode on mortality in polytraumatized patients. An analysis based on the German Trauma Registry [Einfluss des Transportmittels auf die Letalität bei polytraumatisierten Patienten. Eine Analyse anhand des Deutschen Traumaregisters]. Unfallchirurg 2007;110(4):334-340.

Goetz GF, Hecker H, Haeseler G, Becker H, Münte S. Hyperintense Cerebrospinal Fluid on FLAIR Images Induced by Ventilation with 100% Oxygen. Clin Neuroradiol 2007;17:108-15.

Goos KH, Albrecht U, Schneider B. Aktuelle Untersuchungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit eines pflanzlichen Arzneimittels mit Kapuzinerkressenkraut und Meerrettich bei akuter Sinusitis, akuter Bronchitis und akuter Blasenentzündung bei Kindern im Vergleich zu anderen Antibiotika. ArzneimForschDrugRes 2007;57(4):238-246.

Hussein K, Brakensiek K, Buesche G, Buhr T, Wiese B, Kreipe H, Bock O. Different involvement of the megakaryocytic lineage by the JAK2V617F mutation in Polycythemia vera, essential thrombocythemia and chronic idiopathic myelofibrosis. Annals of Hematology 2007;86(4):245-253.

Jessen F, Wiese B, Cvetanovska G, Fuchs A, Kaduszkiewicz H, Klösch H, Luck T, Mösch E, Pentzek M, Riedel-Heller SG, Werle J, Weyerer S, Zimmermann T, Maier W, Bickel H. Patterns of subjective memory impairment in the elderly: Association with memory performance. Psychological Medicine 2007;37(12):1753-1762.

Kaduszkiewicz H, Wiese B, Van Den Bussche H. Competence, general attitude and professional

approach in ambulatory care of dementia patients [Kompetenz, Grundeinstellung und professionelles Handlungskonzept von Hausärzten und Spezialisten in der Versorgung Demenzkranker]. Nervenheilkunde 2007;26(8):670-678.

Kaduszkiewicz H, Wiese B, Van Den Bussche H. The management of dementia patients from the point of view of office-based general practitioners (GPs) and specialists - The results of an empirical investigation [Die Versorgung demenzkranker aus sicht niedergelassener haus- und gebietsärzte - Ergebnisse einer empirischen untersuchung]. Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 2007;101(1):15-20.

Karst M, Winterhalter M, Münte S, Francki B, Hondronikos A, Eckardt A, Hoy L, Buhck H, Bernateck M, Fink M. Auricular Acupuncture for Dental Anxiety: a Randomized Controlled Trial. Anesthesia and Analgesia 2007;104(2):295-300.

Kolb H, Schneider B, Heinemann L, Ludwig V, Scherbaum WA, Martin S. Altered Disease Course after Initiation of Self-Monitoring of Blood Glucose in Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes (ROSSO 3). J of Diabetes Sci and Techn 2007 Jul;4(1):487-495.

Luck T, Riedel-Heller SG, Kaduszkiewicz H, Bickel H, Jessen F, Pentzek M, Wiese B, Koelsch H, Van Den Bussche H, Abholz HH, Moesch E, Gorfer S, Angermeyer MC, Maier W, Weyerer S. Mild cognitive impairment in general practice: Age-specific prevalence and correlate results from the German study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe). Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2007;24(4):307-316

- Luck T, Zaudig M, **Wiese B**, Riedel-Heller SG. SIDAM: Age- and education-specific reference values for the cognitive test section according to the new CASMIN educational classification [SIDAM: Alters- und bildungsspezifische Normen des kognitiven Leistungsteiles nach der neuen CASMIN-Bildungsklassifikation]. Zeitschrift für Gerontopsychologie und -psychiatrie 2007;20(1):31-38.
- Mattner F, Bitz F, Goedecke M, Viertel A, Kuhn S, Gastmeier P, Mattner L, **Biertz F**, Heim A, Henke-Gendo C, Engelmann I, Martens A, Strüber M, Schulz TF. Adverse effects of rabies pre- and postexposure prophylaxis in 290 health-care workers exposed to a rabies infected organ donor or transplant recipients. Infection. 2007 Jun;35(4):219-24. Epub 2007 Jul 23.
- Ohlmeier MD, Peters K, Kordon A, Seifert J, te Wildt B, **Wiese B**, Ziegenbein M, Emrich HM, Schneider U. Nicotine and alcohol dependence in patients with comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Alcohol and Alcoholism 2007;42(6):539-543.
- Peters I, **Vaske B**, Albrecht K, Kuczyk MA, Jonas U, Serth J. Adiposity and Age are Statistically Related to Enhanced RASSF1A Tumor Suppressor Gene Promoter Methylation in Normal Autopsy Kidney Tissue. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007 Dec;16(12):2526-32.
- Schmidt P, Rom J, Maul H, **Vaske B**, Hillemanns P, Scharf A. Advanced first trimester screening (AFS): An improved test strategy for the individual risk assessment of fetal aneuploidies and malformations. Archives of Gynecology and Obstetrics 2007;276(2):159-166.
- Schneider B**, Martin S, Heinemann L, Ludwig V, Kolb H. Interrelations between Diabetes Therapy, Self-Monitoring of Blood Glucose, Blood Glucose and Non-fatal or Fatal Endpoints in Patients with Type 2 Diabetes. Arzneimittelforschung 2007;57(12):762-769.
- Tischendorf JJ, **Hecker H**, Krüger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. Am J Gastroenterol. 2007 Jan;102(1):107-14.
- Tischendorf JJ, Wasmuth HE, Koch A, **Hecker H**, Trautwein C, Winograd R. Value of magnifying chromoendoscopy and narrow band imaging (NBI) in classifying colorectal polyps: a prospective controlled study. Endoscopy. 2007 Dec;39(12):1092-6.
- Vogt PM, Steinau HU, Spies M, Kall S, Steiert A, Boorboor P, **Vaske B**, Jokuszies A. Outcome of simultaneous and staged microvascular free tissue transfer connected to arteriovenous loops in areas lacking recipient vessels. Plast Reconstr Surg 2007 Nov;120(6):1568-75.
- Weissenborn K, Ahl B, Fischer-Wasels D, van den Hoff J, **Hecker H**, Burchert W, Köstler H. Correlations between magnetic resonance spectroscopy alterations and cerebral ammonia and glucose metabolism in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. Gut. 2007 Dec;56(12):1736-42. Epub 2007 Jul 27.
- Wilke N, Janssen H, Fahrenhorst C, **Hecker H**, Manns MP, Brabant EG, Tröger HD, Breitmeier D. Postmortem determination of concentrations of stress hormones in various body fluids--is there a dependency between adrenaline/noradrenaline quotient, cause of death and agony time? Int J Legal Med 2007 Sep;121(5):385-94.
- Winterhalter M, Brandl K, Rahe-Meyer N, Osthaus A, **Hecker H**, Hagl C, Adams HA,

Piepenbrock S. Endocrine stress response and inflammatory activation during CABG surgery. A randomized trial comparing remifentanyl infusion to intermittent fentanyl. Eur J Anaesthesiol 2007 Nov;16:1-10.

Winterhalter M, Schiller J, Münte S, Bund M, **Hoy L**, Weilbach Chr, Piepenbrock S, Rahe-Meyer N (2007): Prospective Investigation into the Influence of Various Stressors on Skin Impedance. J Clin Monitoring Computing Online Publikation am 30.11.2007. DOI 10.1007/s10877-007-9107-7.

Zywietz TK, **Fischer R**. Intelligent Internet Based, High Quality ECG Analysis for Clinical Trials. MEDICON 2007; IFMBE Proceedings Vol 16.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 12 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hartmut Hecker (Prof.Dr.rer.nat.): Mitglied der Ethikkommission der MHH.

Birgitt Wiese: Mitglied des Vorstandes des vom BMBF geförderten Kompetenznetzes Demenzen.

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

■ Leiter MHH-Standort: Prof. Dr. Herbert K. Matthies

Tel.: 0511 / 532-6545 • E-Mail: matthies.herbert@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/230.html und <http://www.plri.de>

Aufbau eines gemeinsamen Instituts für Medizinische Informatik

Medizinische Informatik ist sowohl für die MHH als auch für die Technische Universität Braunschweig von erheblicher Bedeutung für Forschung und Lehre. An der MHH ist sie zudem für die strategische Weiterentwicklung des Informationssystems der Krankenversorgung wichtig. Die beiden Institutionen haben deshalb am 01.10.2007 einen Vertrag über den Aufbau eines gemeinsamen Instituts für Medizinische Informatik als „Dach-Institut“ geschlossen. Geschäftsführender Direktor des neuen Instituts ist Professor Dr. Reinhold Haux, TU Braunschweig, sein Stellvertreter ist Professor Dr. Herbert Matthies, Leiter der Medizinischen Informatik an der MHH. Die neue Einrichtung trägt den Namen Peter L. Reichertz Institut. Professor Dr. Peter L. Reichertz (1930 bis 1987) war der erste Lehrstuhlinhaber für Medizinische Informatik an der MHH und an der TU Braunschweig federführend beteiligt beim Aufbau der Medizininformatik-Ausbildung für Studierende. Er gilt weltweit als einer der Pioniere des Fachs, noch heute haben sein Name und sein Werk international ein hohes Renommee. Die beiden Hochschulen versprechen sich langfristig erhebliche Synergie-Potentiale aus dieser Verbindung, beispielsweise international schlagkräftiger zu sein und bessere Möglichkeiten zur Einwerbung von Drittmitteln zu haben. Sie gehen davon aus, dass daraus auch eine über die Medizininformatik hinausgehende weitergehende interdisziplinäre Forschung zwischen ihnen stimuliert wird.

Forschungsprofil

Die Schwerpunkte des Peter L. Reichertz Instituts für Medizinische Informatik am Standort MHH liegen im interdisziplinären Schnittpunkt von Informatik und Medizin und sind unter anderem in folgenden Forschungsgebieten zu finden:

- E-Learning in der Medizin und Zahnmedizin
- Elektronische Prüfungen im Modellstudiengang Hannibal
- Verarbeitung und Visualisierung medizinischer Bilddaten
- Mobile Computing in der Medizin und Zahnmedizin
- Generierung dynamischer Wissensräume

Die Bedeutung einer didaktisch sinnvollen, multimedialen Aufbereitung medizinischer Lehrinhalte, z.B. von medizinischen Fallbeispielen, nimmt sowohl für die Aus- als auch die Weiter- und Fortbildung stetig zu. Hierbei lassen sich nicht nur Lehrbuchinhalte anschaulich aufbereiten. Durch verschiedene

multimediale Technologien, wie z.B. Flash-Animationen oder Videoclips lassen sich komplexe Sachverhalte, medizinische Verfahren, Untersuchungs- und OP-Techniken gut präsentieren. Der Einsatz dieser Technologien in webbasierten E-Learning-Modulen ermöglicht es, den Lernenden den Stoff realistisch und praxisnah zu vermitteln. Durch eine didaktisch sinnvolle Aufbereitung von Lehrinhalten lassen sich E-Learningmodule erstellen, welche die herkömmliche Lehre ergänzen und einen Mehrwert zu dieser schaffen. Fragenmodule, die mit der jeweiligen Lerneinheit verknüpft werden können, erlauben den Studierenden hierbei jederzeit, ihren eigenen Lernfortschritt zu überprüfen. Ein Schwerpunkt der Entwicklungsarbeit im Rahmen des vom Land Niedersachsen geförderten Forschungsprojektes ELAN (eLearning Academic Network Niedersachsen) war daher die Realisierung webbasierter E-Learning-Module für die vorklinische und klinische Ausbildung in der Medizin und Zahnmedizin.

Zur Bewältigung der immer größer werdenden Datenflut insbesondere in den bildgebenden Disziplinen der Medizin kann die Informatik wertvolle Hilfestellung leisten. Hier ist insbesondere die computergestützte Aufbereitung bzw. Interpretation der Bilddaten zu nennen, sei es durch eine entsprechend angepasste und optimierte Visualisierung der Originaldaten, z.B. mittels Volumenrendering, aber auch durch ein Herausarbeiten diagnostisch oder anderweitig relevanter Strukturen und Parameter mit verschiedenen Methoden der Bildverarbeitung.

Forschungsprojekte

Entwicklung eines semantischen Netzes im Bereich der Inneren Medizin mit Hilfe des Schoolbooks

Bereits 2001 begannen mit dem BMBF-Verbundprojekt TT-Net (Teaching und Training Network, 2001-2003) die Überlegungen zur Realisierung eines E-Learning-Angebots, das flexibel und universell einsetzbar ist. Statt der Realisierung eines E-Learning-Programms, das nur speziell für eine konkrete Lernsituation oder ein Fachgebiet einsetzbar ist, erschien es sinnvoller, ein abstraktes Konzept zur Wissenspräsentation zu entwickeln, das damit vielfältig einsetzbar sein würde. Aus dem anfänglich als einfaches Autorenwerkzeug zur Erstellung von webbasierten Lernmedien konzipierten Content-Management-System Schoolbook entwickelte sich mehr und mehr ein Programm zur Darstellung und Erstellung von universell einsetzbaren, modularen Wissensbasen. Das Schoolbook unterstützt in der MHH sowohl die studentische Ausbildung als auch die ärztliche Fortbildung (Innere Medizin, Unfallchirurgie, Neuroradiologie, Chirurgische Fallsammlung, Zahnerhaltung, MKG, Fernröntgen, Viszeralchirurgie, Transfusionsmedizin, THG, Dicom).

Das universelle Konzept des Schoolbooks wurde um die Möglichkeit erweitert, semantische Verknüpfungen zwischen Wissensseinheiten zu erzeugen. Auf diese Weise entsteht ein semantisches Netz. Mit dem Schoolbook zur Inneren Medizin wird das Konzept semantischer Netze zur Darstellung von medizinischem Wissen umgesetzt. Ziel ist es, unterschiedliche Lernstrategien oder Lehrmethoden zu unterstützen. Dazu wurden Einheiten des medizinischen Wissens erstellt, die die Knotenpunkte eines semantischen Netzes bilden.

Semantische Netze sind gerichtete Graphen, die Begriffe durch Kanten miteinander verbinden, die verschiedene Relationen zum Ausdruck bringen können. Die Relationen stellen semantische Beziehungen zwischen den Begriffen her. Die Kanten des Graphen werden durch Beschriftungen ausgezeichnet und dadurch typisiert. Taxonomien und polyhierarchische Klassifizierungen sind auch semantische Netze, die nur die Oberklasse-Unterklasse-Relationen „ist ein“ enthalten. Abbildung 1 zeigt ein semantisches Netz aus dem Bereich der Medizin. Die Erkrankungen „Lungenembolie“ und „Asthma Bronchiale“ werden durch die „ist ein“-Relation mit dem abstrakteren Knoten „Erkrankungen der Lunge“ verknüpft. Der Erkrankung „Lungenembolie“ werden durch die „zeigt Symptom“-Relationen entsprechende Symptome zugeordnet. Das semantische Netz enthält einen Knoten, der eine konkrete Patientin, eine 68-jährige Frau, darstellt. Die Verknüpfung „ist erkrankt an“ mit dem Knoten Lungenembolie repräsentiert das Wissen, dass die Frau an einer Lungenembolie erkrankt ist. Durch die Relationen „nimmt ein“ zwischen dem Knoten der 68-jährigen Frau und zwei Medikamenten wird das Wissen dargestellt, dass sie Antikoagulantien und Analgetika nimmt. Antikoagulantien und Analgetika sind Medikamente. Das geht aus der „ist ein“ Verknüpfung mit dem Knoten Medikamente hervor. Durch die „hat Symptom“-Relationen wird dargestellt, dass die Patientin die Symptome Dyspnoe und Husten hat.

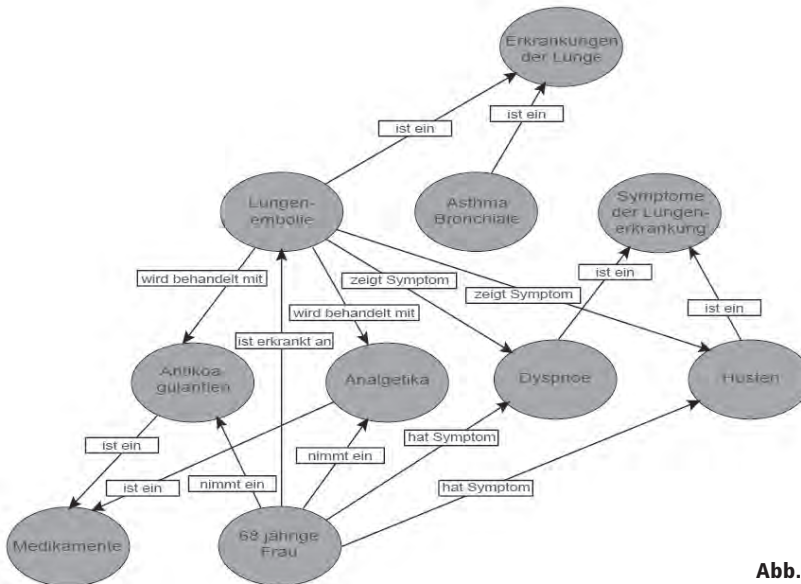


Abb.1: Semantisches Netz

Zum Aufbau des Schoolbooks zur Inneren Medizin wurde teilweise auf die Inhalte des Buches „Basislehrbuch Innere Medizin“ der Autoren Renz-Polster, Krautzig und Braun (Elsevier Verlag) zurückgegriffen. Um einen praxisorientierten und problembasierten Zugang zu ermöglichen, wurden außerdem medizinische Fälle aus der MHH ins System aufgenommen. Sowohl Erkrankungen als auch Symptome und Fallbeispiele bilden Knotenpunkte des semantischen Netzes, die miteinander verknüpft sind (siehe Abbildung 2).

Zu einer Erkrankung werden im Schoolbook Hyperlinks zu den typischen Symptomen, den Medikamenten für die Therapie und zu Fallbeispielen angezeigt. Die Erkrankungen sind den verschiedenen Organen mit Grundlagen zu Anatomie, Diagnostik und Physiologie zugeordnet.

Für eine praxisorientierte Vermittlung des Wissens, kann der Zugang über ein Symptom gewählt werden. Diese Blickrichtung entspricht der praktischen ärztlichen Tätigkeit, von den Symptomen auf mögliche Erkrankungen zu schließen und somit zu einer Differentialdiagnose zu gelangen.

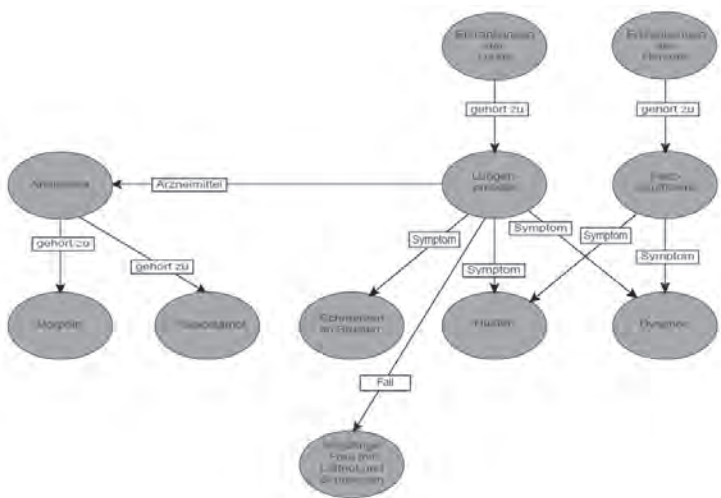


Abb. 2: Ausschnitt aus dem semantischen Netz zu den Erkrankungen der Lunge und des Herzens

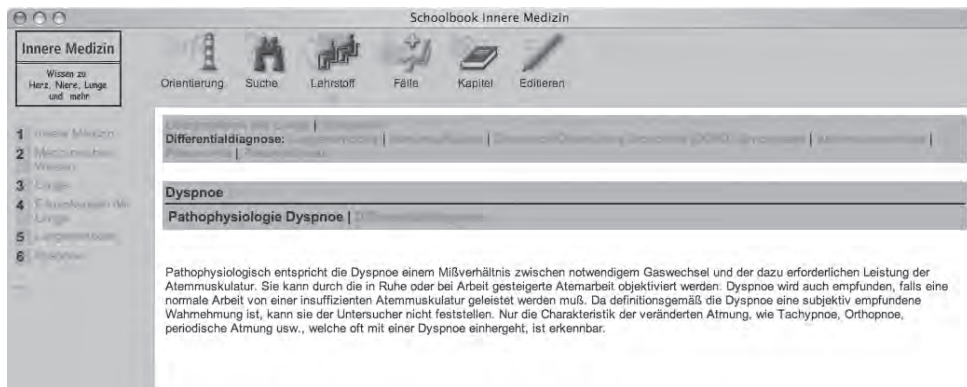


Abb.3: Die aktuelle Seite „Dyspnoe“ mit der durch das semantische Netz definierten Differenzialdiagnose

Die Fallbeschreibung orientiert sich an der Untersuchung und Behandlung eines Patienten. Zu den einzelnen Symptomen der Fallbeispiele werden im Text eingebettete Verknüpfungen zu Seiten mit einer detaillierten Beschreibung des Symptoms angeboten.

Die Lernenden können sich so das medizinische Wissen durch unterschiedliche Zugänge erschließen und dabei die Beziehungen zwischen verschiedenen Erkrankungen und Symptomen erlernen.

Da in einem semantischen Netz die Verknüpfungen komplexer sind als in einem hierarchischen

System, wird auch die Navigation innerhalb des Netzes komplizierter. Zurzeit wird in Kleingruppen evaluiert, inwieweit die Medizinstudenten und -studentinnen mit der Navigation des Web-Interfaces zurechtkommen und sie das System sinnvoll für ihr Studium nutzen können.

Abbildung 3 zeigt die Wissensseinheit des Symptoms „Dyspnoe“ als Seite im Web-Browser. Diese ist den Seiten „Leitsymptome der Lunge“ und „Symptome“ untergeordnet. Des Weiteren ist dieses Symptom ein Unterpunkt der Erkrankungen „Lungenembolie“, „Herzinsuffizienz“, „Chronisch Obstruktive Bronchitis (COPD)“, „Asthma bronchiale“, „Pneumonie“ und „Pneumothorax“. Daher werden diese Erkrankungen vom System als Differenzialdiagnose zusammengefasst. Im oberen Bereich der Seite werden die Oberpunkten „Leitsymptome der Lunge“, „Symptome“ und die Erkrankungen als Verweise dargestellt.

Weitere Forschungsprojekte

ELAN III: eSIM-Projekt (eLearning Statistik Informatik Medizin)

■ Projektleiter: H.K. Matthies; Förderung: Niedersächsische Innovationsoffensive

K-Space DentMed: Die Generierung und Präsentation dynamischer Wissensräume für die Wissenschaft, Lehre und Praxis in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

■ MHH-Projektleiter: N.-C. Gellrich, H.K. Matthies; Förderung: Stiftungsfonds/Quintessenz Verlag

Originalpublikationen

Citak M, Haasper C, *Behrends M*, Kupka T, Kendoff D, Hufner T, *Matthies HK*, Krettek C. A web-based e-learning tool in academic teaching of trauma surgery: First experiences and evaluation results. *Unfallchirurg*, 110(4), 2007:367–372.

Matthies HK, Krückeberg J, *von Jan U*. E-Learning und ePrüfungen an der Medizinischen Hochschule Hannover. *Forum der Medizin-Dokumentation und Medizin-Informatik mdi*, 9(3), 2007:100–104.

Marx C, Gwinner W, Krückeberg J, *von Jan U*, Engelke B, *Matthies HK*. Mobile Learning Applications for Education in Medicine

and Dentistry. *Journal of Advanced Technology for Learning*, 4(2), 2007:92–98.

von Jan U, Rodt T, Köppen G, Galanski M, Krauss J, *Matthies HK*. „Craniotrain“ – a new concept for training craniotomy localizations. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 2(Suppl 1), 2007:S501.

Buchbeiträge (Review), Monographien, Herausgeberschaft von Büchern

Kundt G, Bernauer J, Fischer MR, Haag M, Klar R, Leven FJ, *Matthies HK*, Puppe F (Herausgeber). *eLearning in der Medizin und Zahnmedizin. Proceedings zum 11. Workshop der GMDS-AG „Computergestützte Lehr- und Lernsysteme in*

der Medizin“ der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS e.V.). Shaker Verlag, Aachen, 2007.

von Jan U, Sandkühler D, **Matthies HK**, Overhoff HM. Ultrasound Based Surgical Planning and Navigated Implantation of Shoulder Endoprotheses. In: Wörn H, Spetzger U (Herausgeber), CURAC 2007. Pro Business, Berlin, 2007, S. 87–91.

von Jan U, Sandkühler D, Schwägli T, Overhoff HM. Accuracy Comparison of Sonographically Determined Pelvis Landmarks. In: Wörn H, Spetzger U (Herausgeber), CURAC 2007. Pro Business, Berlin, 2007, S. 91–94.

von Jan U, Sandkühler D, Rühmann O, Overhoff HM. Applying 3-D ultrasound for planning the navigated implantation of shoulder endoprotheses. In: Langlotz F, Davies BL, Grützner PA (Herausgeber), Computer Assisted Orthopaedic Surgery: 7th Annual Meeting of CAOS-International Proceedings. Pro Business, Berlin, 2007, S. 739–742.

Krückeberg J, **Behrends M**, **Kupka T**, **Haller H**, **Fischer V**, **Möbs D**, **Matthies HK**. Einführung von elektronischen Prüfungen in der Medizinischen Hochschule Hannover. In: Kundt G, Bernauer J, Fischer MR, Haag M, Klar R, Leven FJ, **Matthies HK**, Puppe F (Herausgeber), eLearning in der Medizin und Zahnmedizin. Proceedings zum 11. Workshop der GMDS AG „Computergestützte Lehr- und Lernsysteme in Medizin“ der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS). Shaker Verlag, Aachen, 2007, S. 176–187

Kösling AW, **Krückeberg J**, **Meyer G**, **Matthies HK**. Evaluation of Biochemistry

Web-based Course Units in Medical Education - A Comparison. Proceedings of the IASTED International Conference on Web-Based Education 2007. ACTA Press, Anaheim, Calgary, Zürich, 2007, S. 401–405.

Matthies HK, **Fischer V**, **Haller H**. eLearning-Angebote an der Medizinischen Hochschule Hannover. In: Herbold I, von Holdt U, Krüger M, Phan Tan T (Herausgeber), Tagungsband zur eTeaching und eScience-Tagung 2006. Shaker Verlag, Aachen, 2007, S. 81–90.

Paulmann V, **Krückeberg J**, **Matthies HK**. Entwicklung und Perspektiven von elektronischen Prüfungen an der Medizinischen Hochschule Hannover. In: Krüger M, von Holdt U (Herausgeber), Tagungsband zur eTeaching und eScience-Tagung 2007. Shaker Verlag, Aachen, 2007, S. 60–69.

Asselmeyer T, **Fischer V**, **Krückeberg J**, **Matthies H.K**, **Schweska-Polly R**. eLearning in der kieferorthopädischen Lehre. In: Kompetenzzentrum eLearning: eLearning in Niedersachsen. Hannover (nordmedia) 2007; 78 – 79.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 10 Abstracts publiziert.

Promotionen

Marianne Behrends (Dr. rer. biol. hum.): E-Learning aus lernsituationsbezogener Sicht - Merkmale, Einflussfaktoren, Beispiele.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

H. K. Matthies (Prof. Dr.): Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Gesellschaft für Computer- und Roboterassistierte Chirurgie e.V. (CURAC); Mitglied des BMBF-Gutachter-

gremiums Telematik/Telemedizin; Assoziiertes Mitglied im Forschungszentrum L3S (Learning Lab Lower Saxony); Sprecher des ELAN-Projekts „eSIM“ der TU Braunschweig und der MHH; Mitglied des Strategischen Beraterkreises „Multimedia in Lehre, Forschung und wissenschaftlicher Weiterbildung“ (SBMM) beim Minister für Wissenschaft und Kultur des Landes Niedersachsen; Mitglied des Gutachtergremiums der Akkreditierungsagentur für Studiengänge der Ingenieurwissenschaften, der Informatik, der Naturwissenschaften und der Mathematik (ASIIN, Düsseldorf).



Medizinische Hochschule
Hannover

Schwerpunktprogramme

REBIRTH

Exzellenzcluster / Cluster of Excellence REBIRTH – „From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“

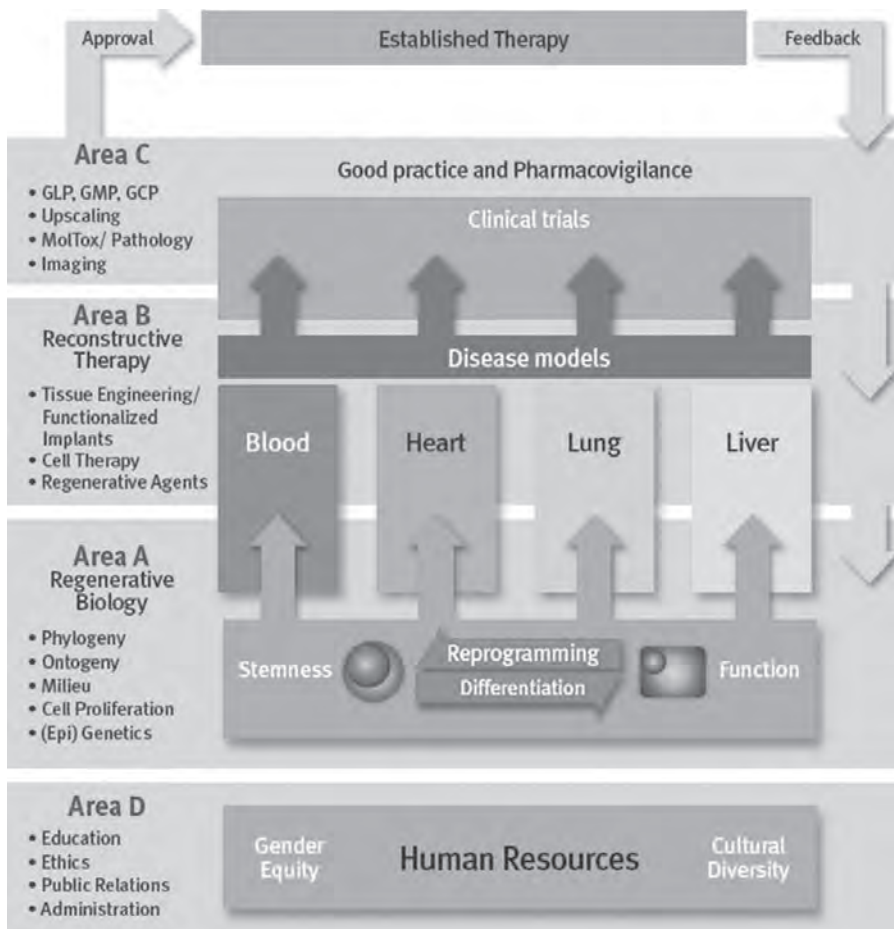
- **Koordinator:** Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Haverich, Herz-,Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie
- **stellv. Koordinatoren:** Prof. Dr. Christopher Baum, Experimentelle Hämatologie
Prof. Dr. Ulrich Martin, LBAO (Leibniz Forschungslaboratorium für Biotechnologie und künstliche Organe)
- **Kontakt:** Dipl.-Ing. Tilman Fabian, Business Manager REBIRTH
Tel.: 0511 / 532-5204 • E-Mail: fabian.tilman@mh-hannover.de • www.rebirth-hannover.de • www.mh-hannover.de/rebirth.html

Forschungsprofil/Forschungsprojekte

Mit herausragender Unterstützung von sechs starken Partnern beantragte die Medizinische Hochschule Hannover (MHH) die Bildung eines Exzellenzclusters mit dem Thema „Von Regenerativer Biologie zu Rekonstruierender Therapie“, Akronym REBIRTH. Unser Programm integriert exzellente Ausbildung mit innovativer Wissenschaft und experimenteller wie auch klinischer Medizin. Interaktive Grundlagenprojekte werden gestaltet, um zelluläre und molekulare Mediatoren zur Stimulation regenerativer Prozesse zu identifizieren. Dabei beachten wir sowohl intrinsische wie milieu-abhängige Mechanismen zur Kontrolle der epigenetischen Programmierung, Zellexpansion, Differenzierung, Migration, Organogenese und krankheitsabhängigen Regeneration.

Stimuliert durch diese Erkenntnisse testen wir innovative Ansätze für regenerative Therapien unter Verwendung neuartiger (möglichst postnataler) Zellquellen, die wir mittels genetischer, epigenetischer oder matrix-basierter Prinzipien modifizieren. Unsere Expertise in ergänzenden Gebieten der Ingenieurskunst, Chemie, Biophotonik und Nanotechnologie unterstützt Forschung und Entwicklung. Um patienten-fokussierte Studien voranzubringen, expandieren wir die existenten breiten Ressourcen an zertifizierten bzw. akkreditierten Einrichtungen für ‚Gute Praxis‘ (in Labor, Herstellung und Klinik) wie auch die engen Kollaborationen mit industriellen Partnern. Technologien zur Hochskalierung und eine pro-aktive Bestimmung der biologischen Sicherheit komplettieren unsere translationalen Aktivitäten. Vor dem Hintergrund bedeutender Vorleistungen der MHH konzentrieren wir uns auf Erkrankungen des blutbildenden Systems (einschließlich Immunität), des Herzens, des respiratorischen Systems, der Leber und pankreatischer Betazellen. Unsere Tiermodelle spannen einen weiten Bogen von Nagern über Haustiere bis hin zu Primaten, einschließlich der jeweiligen Stammzelltechnologien. Sorgfältig geplante klinische Studien werden bereits durchgeführt und weiter ausgebaut. Nicht zuletzt ist die Entwicklung nachhaltiger Ausbildungs- und Diversitätsprogramme ein wichtiger Bestandteil unseres Konzepts.

REBIRTH



Research program

With the enthusiastic support of six important partner institutions, Hannover Medical School (MHH) has established a Cluster of Excellence in the area of Regenerative Biology and Reconstructive Therapies, acronym REBIRTH. Our program integrates excellent training with innovative science and experimental as well as clinical medicine. Interactive basic research projects are designed to identify and evaluate cellular and molecular mediators that stimulate regeneration. We study both, intrinsic pathways and milieu-dependent mechanisms which control epigenetic reprogramming, cell expansion, differentiation, migration, organogenesis and disease-specific regeneration. Driven by these insights, we test new approaches for regenerative therapies using novel (if possible somatic) cell sources which we engineer applying genetic, epigenetic, as well as scaffold-based principles. Expertise in various fields of engineering, chemistry, biophotonics and nanotechnology will support and supplement our research and development. Toward patient-focused, applied studies, the existing wide range of certified/accredited facilities for Good Practice (laboratory, manufacturing and clinical) and close industrial

collaborations will be further expanded. Upscaling technologies and pro-active biosafety assessment complete our translational activities. Based upon MHH's recent key achievements and priorities we focus on disorders of blood (including immunity), heart, lung (respiratory tract) and liver. Our animal models span a wide range from rodents via domestic animals to non-human primates, including associated stem cell technologies. Carefully designed clinical trials are already being conducted and will be further expanded. Thereby, REBIRTH will represent an optimal partner for other domestic and international centres in regenerative medicine. Last but not least, sustainable training and diversity programs represent major objectives of our concept.

Research Areas

Area A: Regenerative Biology and Related Sciences

Our basic research activities in Area A are conducted by two collaborative research units that focus on Stem Cell Biology and Regeneration and Organogenesis. Key objectives of our work program are to obtain deeper insights into the basic mechanisms of genetic and epigenetic reprogramming, allowing us to develop novel pluripotent cell sources potentially derived from postnatal tissues, and to control their differentiation with subsequent robust functional tests. The field of stem cell biology will receive a new twist by addressing the biochemical and genetic basis that forms the "sweet surface" of stem cells, with potentially immense implications for their homing, migration, differentiation and labelling. Furthermore, we wish to identify key players of organogenesis and compare these to the regulators of milieu-dependent regeneration. Finally, we wish to explore intrinsic and extrinsic limitations of regeneration by studying mechanisms of cell cycle control, senescence and ageing. This work is designed to discover novel therapeutic targets and methods. Area A will have multiple interactions with Area B.

■ Area Manager: A. Gossler, Molecular Biology; H. Schöler, Max-Planck-Institute for Molecular Biomedicine, Münster

Working/Research Groups

Working Group „Reprogramming and Stem Cell Biology“

■ H. Niemann, Institute for Animal Breeding (FAL), Mariensee; H. Schöler, Max-Planck-Institute for Molecular Biomedicine, Münster

Research Group „Differentiation“

■ C. Baum, H. Klump, Department of Experimental Hematology; S. Lenzen, Department of Clinical Biochemistry

Junior Research Group „The Glycome of Stem Cells“

■ R. Gerardy-Schahn, H. Bakker, Institute for Cellular Chemistry and Neuroanatomy; T. Scheper, Leibniz University Hannover/Technical Chemistry

Working Group „Cell Surgery“

■ A. Heisterkamp, Leibniz University Hannover/Laser Zentrum Hannover e. V.

Working Group „Embryonic Stem Cells “

■ R. Blasczyk, P. Horn, Institute for Transfusion Medicine; H. Hedrich, Institute of Laboratory Animal Science

Working Group „Ageing“

■ M. Manns, K. Rudolph, L. Zender, Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

Working Group „Proliferation“

■ N. Malek, Institute for Molecular Biology; M. Gaestel, Institute for Biochemistry

Working Group „Cardiac Organogenesis“

■ A. Kispert, Institute for Molecular Biology

Working Group „Organogenesis/Notch Signalling“

■ A. Gossler, Institute for Molecular Biology

Working Group „Regenerative Agents“

■ H. Drexler, F. Limbourg, Department of Cardiology and Angiology

Area B: Reconstructive Therapy in Preclinical Models

Area B connects insights from Area A with input from clinical practice and translational platforms (Area C). To replace dysfunctional organs and tissues or to restore their function, we focus on cell therapy and tissue engineering. The search for novel regenerative agents and biomaterials is embedded in these activities. In preclinical models of human diseases affecting the lymphohaematopoietic system, the heart, lung, liver and pancreatic beta cells, we address the therapeutic options provided by different cell sources (adult vs. embryonic) and the combination of cell therapy with regenerative agents. This research is flanked by programmes investigating modes of inducing tolerance to cells that are not entirely "self". Most of our therapeutic initiatives are coupled to ongoing clinical trials, some of which are conducted in national and international networks. Especially for cardiovascular and pulmonary indications, we will study the potential of clinically applicable 3-dimensional bioartificial tissue composed of cell-seeded biological or synthetic matrices. This includes the functionalisation of synthetic (and biodegradable) implants by nanostructuring, coating with bioactive compounds and pre-implantation cell seeding. Novel technologies based on biomechanics and photonics connect regenerative medicine with physical, mechanical and chemical sciences.

■ Area Manager: C. Baum, Experimental Hematology; W. Ertmer, Leibniz University Hannover/Quantum Optics and Laser Zentrum Hannover e. V.

Working/Research Groups

Junior Research Group „Hematopoietic Cell Therapy“

■ C. Baum, A. Schambach, Department of Experimental Hematology; C. Klein, Department Pediatric Hematology and Oncology

Working Group „Lymphoid Cell Therapy“

■ A. Ganser, R. Stripecke, Department Hematology, Oncology and Hemostaseology

Working Group „Lymphocyte Biology“

■ R. Förster, A. Krueger, Institute of Immunology; Reinhardt Pabst, Institute of Anatomy

Working Group „Hepatic Cell Therapy“

■ M. Manns, M. Ott, Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology; C. Guzman, Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig

Working Group „Tolerance“

■ R. Blasczyk, A. Seltsam, Department of Transfusion Medicine; E. Jäckel, Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology; G. Behrens, Clinical Immunology and Rheumatology; C. Guzman, Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig

Working Group „Tissue Engineering“

■ A. Haverich, U. Martin, Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO

Working Group „JRG Cardiac Tissue Engineering“

■ U. Martin, I. Gruh, Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO

Working Group „Respiratory Tissue Engineering“

■ S. Fischer, Center for Cardiac, Thoracic, Transplant and Vascular Surgery; U. Martin, C. Hess, Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO; T. Welte, Department of Pneumology

Working Group „Basic Mechanisms of Tissue Formation“

■ D. Manstein, M. Furch, M. Gaestel, Institute for Biophysical Chemistry; B. Brenner, Institute for Molecular & Cellular Physiology

Working Group „Biomaterials“

■ I. Nolte, J. Bullerdiek, H. Murua Escobar, University of Veterinary Medicine Hannover/Small Animal Clinic and Institute for Pharmacology, Toxicology and Pharmacy

Working Group „Polymer Design“

■ T. Scheper, A. Kirschning, P. Behrens, Leibniz University Hannover/Institutes of Organic, Technical and Inorganic Chemistry

Junior Research Group „Biothermodynamics“

■ B. Glasmacher, N. Hofmann, Leibniz University Hannover/Institute for Multiphase Processes and Centre for Biomedical Engineering

Research Group „Biofluid Mechanics“

■ B. Glasmacher, S. Besdo, Leibniz University Hannover/Institute for Multiphase Processes and Centre for Biomedical Engineering

Working Group „Cell Surgery“

■ W. Ertmer, A. Heisterkamp, Leibniz University Hannover/Quantum Optics and Laser Zentrum Hannover e. V.

Working Group „Biological Laser Printing“

■ B. Chichkov, L. Koch, Laser Zentrum Hannover e.V./Nanotechnology Department

Working Group „Nanosurfaces“

■ B. Chichkov, A. Ovsianikov, Laser Zentrum Hannover e.V./Nanotechnology Department

Junior Research Group „Nanoparticles“

■ B. Chichkov, S. Barcikowski, Laser Zentrum Hannover e.V. /Nanotechnology Department

Area C: Translation

Area C will supply important technological platforms for Areas A and B and will be essential for translation of developments from Area B into clinical application. To follow the effects of recombinant agents and modified cells or tissues *in vivo*, we will strengthen our investments in bioimaging and cell marking (genetic and phenotypic), and study the long-term integrity of engineered and clonally expanded cell populations in the homeostatic, stressed and ageing organism (interaction with Areas A & B). Included in this global assessment are the derivation, expansion, manipulation, and characterization of human stem cell lines, as well as preclinical efficacy and toxicity testing in appropriate animal models. Large-scale cell expansion and biocompatibility testing are further important translational topics. Potential toxicity will be primarily addressed by investigating genetic and epigenetic instability and inappropriate differentiation. Our translational activities include an integrated concept for “GXP”: good practice for laboratory, manufacturing and clinical work (GLP - GMP - GCP). Clinical projects will be supervised to guarantee highest quality already in preclinical data collection, product design,

biocompatibility testing and finally the conception, conduct and data management of clinical trials.

■ Area Manager: B. Schlegelberger, Institute of Cell and Molecular Pathology; H. Drexler, Department of Cardiology and Angiology

Working/Research Groups

Junior Research Group „Genetic & Epigenetic Integrity“

■ B. Schlegelberger, C. Rudolph, Institute of Cell and Molecular Pathology

Working Group „Pathology of genetically manipulated animal models of human diseases“

■ H. Kreipe, Institute of Pathology; R. v. Wasielewski, Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig

Service Unit „Molecular Toxicology“

■ J. Borlak, Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine

Service Unit „Molecular Imaging“

■ B. Sodeik, Department of Virology; C. Baum, Department of Experimental Hematology; J. Bode, Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig/Epigenetic Regulation

Service Unit „MRI“

■ H. Drexler, K. Wollert, Department of Cardiology and Angiology

Junior Research Group „Large Scale Production“

■ T. Scheper, I. Majore, Leibniz University Hannover/Institute of Technical Chemistry (TCI)

Service Unit „Biocompatibility“

■ A. Haverich, A. Loos, Centre of Competence Cardiovascular Implants

Service Unit „GXP – Good Laboratory/Manufacturing/Clinical Practice“

■ H. Hauser, Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig; M. Eder, M. Scherr, Department of Haematology & Onkology

Clinical Studies

■ H. von der Leyen, Hannover Clinical Trial Center (HCTC) GmbH

Area D: Human Resources

REBIRTH considers the promotion and integration of young scientists and the gender equality program as key indicators of its performance. The emphasis on education and equality is an integral component of our scientific programs, and we believe that an own Area dedicated to these important topics is as

REBIRTH

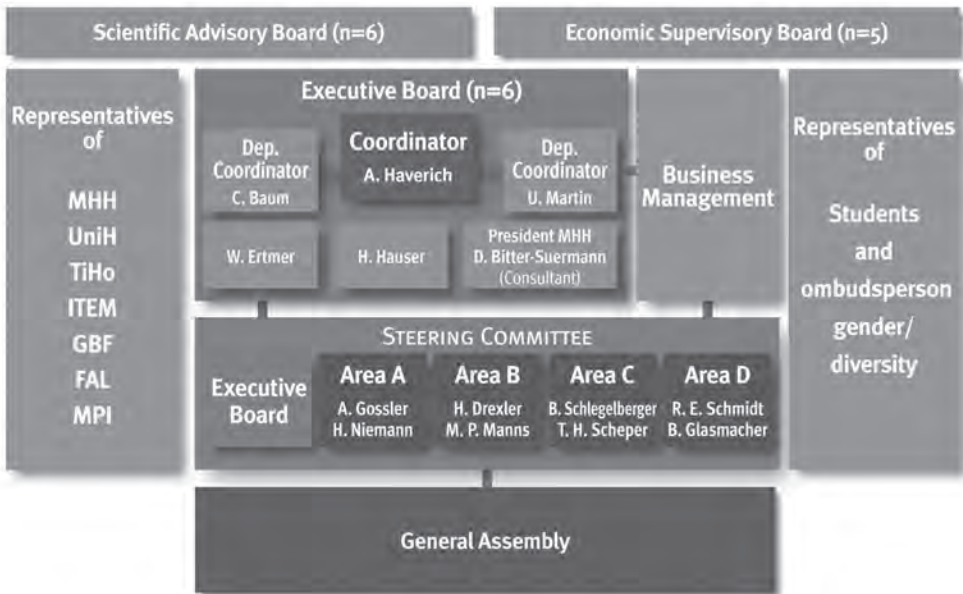
relevant for the long-term success of REBIRTH as the quality of our research activities.

The first step in this direction is to establish an interdisciplinary PhD program "Regenerative Sciences". This covers all crucial topics ranging from basic biology of regeneration over principles engineering technologies (materials, cells, tissues) to clinical study design and related questions (good practice, process development, regulatory, economical and ethical issues). For specific information please see the part "PhD program Regenerative Sciences" in the chapter "HBRS, Hannover Biomedical Research School" and <http://www.mh-hannover.de/7043.html>.

As part of all activities, REBIRTH will also strengthen the investment of its participating institutions to promote gender equality. One component of this task is to implement effective mentoring programs. These shall be further expanded to support career development of international colleagues in Germany. An integrated approach to increase diversity and obtain long-term feedback of alumni is thus a logical consequence of our work.

■ Area Manager: R. Schmidt, Department of Clinical Immunology; B. Glasmacher, Leibniz University Hannover/Multiphase Flow and Centre for Biomedical Engineering

REBIRTH – Central Administration/Business Management; Axel Haverich, Tilman Fabian



Hannover Biomedical Research School (HBRS)

■ **Dean:** Prof. Dr. Reinhold E. Schmidt

■ **Scientific coordination:** Dr. Susanne Kruse

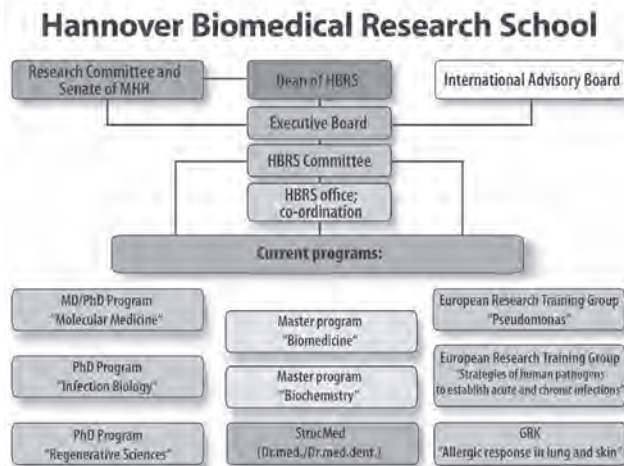
Tel.: 0511/532-6011 • E-Mail: immunologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/hbrs.html

Hannover Biomedical Research School (HBRS) wurde im Oktober 2003 gegründet und ist der organisatorische Zusammenschluss der an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) bestehender Postgraduierten-Programme, Graduiertenkollegs und PhD-Programme, mit dem Ziel, 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 sollen durch Synergien im Unterrichtsangebot die interdisziplinäre Wissensvermittlung und die Lehrbelastungen der an der Research School tätigen Dozentinnen und Dozenten optimiert werden. Seit 2004 gibt es ein gemeinsames Curriculum der HBRS. Mit diesem Konzept verfolgt die MHH das für diese Einrichtung charakteristische interdisziplinäre Programm von Forschung und Lehre.

Die HBRS fördert aktiv ein Exzellenzprogramm zur besonderen wissenschaftlichen Qualifikation herausragender Studierender der MHH bereits während ihres Studiums im Rahmen eines qualifizierten Doktorandenprogramms (StrucMed). Seit Oktober 2006 ist das Master Programm „Biomedizin“ der HBRS assoziiert.

Organe der HBRS sind der Vorstand, die Geschäftsführung, die HBRS Kommission, die einzelnen Programmkommissionen sowie die Mitgliederversammlung.

Seit November 2006 wird die HBRS im Rahmen der Exzellenzinitiative des Bundes mit 1 Million Euro/Jahr gefördert. Diese Mittel dienen u.a. zur Unterstützung der PhD und StrucMed Studierenden mit Stipendien; der Einstellung von Koordinatoren, wissenschaftlichen Hilfskräften und Sprachlehrern, sowie zur Finanzierung von Lehrveranstaltungen (Gastredner, Soft skills, Summer Schools, Master Classes), Reisen, Marketing, Lehrmaterial, extracurricularen Aktivitäten und Kinderbetreuung.



International MD/PhD Program “Molecular Medicine”

■ **Chairman:** Prof. Dr. Reinhold E. Schmidt

■ **Vice Chairman:** Prof. Dr. Achim Gossler

■ **Scientific coordination:** Dr. Susanne Kruse

Tel.: 0511 / 532-6011 • E-Mail: kruse.susanne@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/hbrs.html

Profile

The international MD/PhD program at the Medical School Hannover (MHH) started in October 2000 (beginning of winter semester 2000/2001). The MD/PhD Program offers an interdisciplinary project-orientated postgraduate education for medical students as well as students from life sciences. Students learn how to carry out thorough and independent scientific work while doing their own 3-year research project, and, thus, earn a further qualification for the performance of tasks in research and teaching. The program is designed for German as well as international PhD students. The whole program is in English. Besides the individual research projects, it comprises of obligatory seminars and tutorials, which deal with basics and methods in Biology and Medicine (in the first year), and then on more applied aspects through seminars on current research projects in the MHH (in the second year). Furthermore, students attend a large catalogue of project-orientated and interdisciplinary seminars/courses, including guest seminars, scientific colloquia, practical method courses, and seminars in “Ethics”, “Animal experiments”, “Scientific Writing”, “Presentation techniques” etc.

The main focus lies on the scientific research project in “Molecular Medicine”, carried out in one of the departments of the MHH, especially in one of main research fields: Immunology; Infection; Oncology and Differentiation; Genetics and Cell Biology (see student lists below and please, refer to the individual departments). Numerous cooperations with outstanding scientists and institutes guarantee the scientific excellence of the program. Short-term stays abroad within the scope of cooperations and projects are desired (including the Emmy-Noether-Program) as well as the invitation of guest lecturers/scientists.

The medical students in this program receive more in-depth education in life sciences, especially in molecular medicine, whereas the students from natural sciences receive an education in the basics of medicine. The MD/PhD program is highly attractive for foreign students and, moreover, supports the international experience of the Germans. On December 9th, 2003 the program has been accredited according to European standards (ZEvA, Hannover; ECTS) as the first PhD program in Germany.

Since October 2003, the MD/PhD program is one of the key programs of the Hannover Biomedical Research School (HBRS).

Further information: www.mh-hannover.de/hbrs.html.

Current status

The MD/PhD program has been supported by the DAAD/DFG ["International Postgraduate Program" (IPP)] till December 2006, and is now funded through the German "Excellence Initiative" (HBRS). This enabled to: appoint a scientific coordinator (Dr. Susanne Kruse), support PhD students with stipends, appoint German and English Teachers (Petra Marotz, Andre Brana, Lydia Lange), appoint undergraduate students on an hourly basis, and have resources for marketing, travel, invitations of guest scientists etc. available.

At the moment, there are 74 students in the program [38 females and 36 men; 46 from abroad and 28 Germans; 17 medical students (including veterinary) and 57 students from life sciences]. The students are financed by the respective departments (see there) or by grants (HBRS, DAAD, Industry etc.).

In 2007, the MD/PhD program "Molecular Medicine" achieved financial support by the DAAD for student grants in the "Matching Fund" program line (25.000,- Euro).

In October 2007, orientation weeks were organized for the fifth time, for all new students of the the HBRS, mainly the MD/PhD program "Molecular Medicine", PhD program "Infection Biology" and the PhD program "Regenerative Sciences", supported by the DAAD (STIBET, 2.300,- Euro) and BMBF (Excellence Initiative).

In 2007, the MD/PhD program received 402 applications from students of 43 different countries.

Cooperations exist with: the TiHo Hannover, the Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine, the Helmholtz Center for Infection Biology Braunschweig, the Institute of Animal Breeding Mariensee, the Centre of Stem cell research Gatersleben, the Max-Planck Institute for Infection Biology Berlin, and the University Hannover.

The MD/PhD program takes a leading role in the network of biomedical PhD programs in Germany.

On June 15th, 2007 and on November 9th, 2007, four and twelve students, respectively, successfully passed their final exams (public defense, international board of examiners).

Publications

Scientific: please, refer to the respective departments

Other: One abstract was presented on the annual meeting of the "Gesellschaft für Medizinische Ausbildung" (GMA), 16.-18.11.07, Hannover

Dissertations (PhD theses)

1.) Final exams (PhD), June 15th 2007, students (f=female, m=male, MD=medical degree + Dr.med. in case of

German students, VetD=veterinary degree, L.Sc.=life science degree):

Dorothea Dijkstra (f, L.Sc., the Netherlands): Expression and function of the immunomodulatory histamine H4R on human antigen presenting cells (Dermatology, Prof. Dr. Werfel)

Dorothea Gadzicki (f, MD, Germany): Molecular pathology and risk assessment in hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) (Molecular

Pathology, Prof. Dr. Schlegelberger)

Arnab Gosh (m, MD, India): Adoptive transfer of immunologically engineered T cells as immunotherapeutic agents for hematological malignancies (Pediatric Hematology and Oncology, PD Dr. Sauer)

Bishnudeo Roy (m, L.Sc., India): Contribution of B-1 cells to gut associated humoral immunity (GBF Braunschweig, Prof. Dr. Weiss)

2.) Final exams (PhD), November 9th 2007, students (f=female, m=male, MD= medical degree + Dr.med. in case of German students, VetD=veterinary degree, L.Sc.=life science degree):

Abdul Mannan Baru (m, L.Sc., India): Strategies of improved vaccination: Role of antigen uptake and generation of dendritic cells from long-lived hematopoietic stem cells (Clinical Immunology, Prof. Dr. Behrens)

Jaba Gamrekelashvili (m, MD, Georgia): Influence of tumor cell death on anti-tumor immune responses (Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, PD Dr. Greten)

Eric Hesse (m, MD, Germany): Characterization and structure-function analysis of Zfp521, a novel key player in the regulation of osteoblast differentiation and bone formation (Trauma Surgery, Prof. Dr. Krettek)

Kumaravelu Jagavelu (m, L.Sc., India): Functional analysis of mitogen activated protein kinase activated protein kinase-2 (MK2) in arterogenesis (Cardiology, Prof. Dr. Schieffer/ Dr. Bavendiek)

Adan Chari Jirmo, (m, L.Sc., Kenia): Assessment and modulation of dendritic cell induced

CD8+ T cell responses to HSV-1 epitopes: Differential antigen acquisition and presentation potential of murine splenic dendritic cell subsets (Clinical Immunology, Prof. Dr. Behrens)

Gustavo Salguero Lopez (m, MD, Columbia): Impact of biomechanical stretch in endothelial progenitor cell differentiation: Role of progenitor cells in neovascularization (Cardiology, Prof. Dr. Schieffer)

Aaheli Choudry Roy, (f, L.Sc., India): Telomere dysfunction and aging: Role of p21 (Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, PD Dr. Rudolph)

Aravind Sekhar (m, MD, India): Functional characterization of genes specifically expressed in intestine epithelium (Molecular Biology, Prof. Dr. Gossler)

Meera Shah, (f, L.Sc., India): Control of IkBa mRNA degradation (Physiological Chemistry, Prof. Dr. Holtmann)

Leena Srivastava, (f, L.Sc., India): Structural and functional studies of actin-binding proteins at the nuclear envelope (Biophysical Chemistry, Dr. Korenbaum)

Basant Thakur (m, L.Sc., India): Involvement of KSRP protein in the AU-rich element-dependent degradation of IL-8 mRNA (Physiological Chemistry, Prof. Dr. Holtmann)

Anastassia Vertii (f, L.Sc., Ukraine/Turkey): Analysis of properties of heat shock protein Hsp25/27 in MK2-deficient cells and description of stress-induced Hsp25/27-containing nuclear stress granules (Physiological Chemistry, Prof. Dr. Gaestel/ Dr. Kotlyarov)

V. Students (f=female, m=male, MD= medical degree + Dr.med. in case of German students, VetD=veterinary degree, L.Sc.=life science degree

1. class 2003 students:

Harini Nivarthi (f, L.Sc., India): Molecular analysis of transcription factors involved in dendritic cell development (Pediatric Hematology and Oncology, Prof. Dr. Klein), drop out 2007

Andri Pramono (f, L.Sc., Indonesia): In vitro hematopoietic differentiation of rhesus monkey embryonic stem cells (Pediatric Hematology and Oncology, Prof. Dr. Welte), final exam 2008 (babypause 2007)

Tibor Veres (m, MD, Hungary): Interaction between pulmonary dendritic cells and nerves during allergic inflammation (Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, Dr. Braun), final exam June 2008

2. class 2004 students:

Rannar Airik (m, L.Sc., Estonia): Molecular analysis of Tbx18 mutant (Molecular Biology, Prof. Dr. Kispert)

Sangeeta Chauhan (f, L.Sc., India): Regulation of the turn-over of mitotic cyclins like cyclin B or cyclin A by proteolytic mechanisms and role in the development of human malignancies (Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Dr. Malek)

Mingmin Chen, (f, L.Sc., China): The function of PDZ domain proteins in ion transport and the signal pathways by regulated cytoproteins (Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Prof. Dr. Seidler)

Prajeeth C.K., (m, L.Sc., India): Constitutive and induced antigen presentation of exogenous antigens by dendritic cells (Clinical Immunology, Prof. Dr. Behrens)

Kursheed Iqbal, (m, L.Sc., India): Reprogramming and re-differentiation of somatic cells (FAL Mariensee, Prof. Dr. Niemann)

Joanna Jagielska (f, L.Sc., Poland): Functional role of TNF-receptor associated factors (TRAF) for proinflammatory processes in vascular cells (Cardiology, Prof. Dr. Schieffer/ Dr. Bavendiek)

Gamze Kabalak, (f, L.Sc., Germany/Turkey): Study of the autoimmune disorder Sjögren's syndrome considering genetic disposition as well as the function of an immunoglobulin-like transcript possibly involved in the disease (Clinical Immunology, PD Dr. Witte)

Nonsikelelo Mpfu, (f, L.Sc., Zimbabwe): Antigen-specific, Foxp3-transduced T cells for therapy of type I diabetes (Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Dr. Jaeckel)

Frederick Onono, (m, L.Sc., Kenia): Effects of Farnesyltransferase inhibitors on Topoisomerase II inhibitors in myeloid Leukemia (Hematology and Oncology, PD Dr. Reuter)

Erkembulgan Purevdorj, (m, MD, Mongolia): Erb4 in fetal surfactant synthesis (Pediatrics, Dr. Dammann)

Jessica Schwermann, (f, L.Sc., Germany): Interaction between the p38 MAP kinase signaling cascade and Polycomb group proteins: analysis of function and structure of MK2-Edr Polycomb complexes (Physiological Chemistry, Prof. Dr. Gaestel)

Anurag Singh (m, L.Sc., India): Signalling mechanism(s) of Helicobacter pylori VacA cyto-

toxin and disturbance of epithelial secretory and immune functions (Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Prof. Dr. Seidler)

Kirsten Sommer (f, MD, Germany): Chlamydia and complement (Medical Microbiology, Prof. Dr. Klos)

Murat Ünalán (m, MD, Germany/Turkey): Lateral inhibition by BMP morphogens on LEF/TCF-mediated differentiation (Pediatric Hematology and Oncology, Prof. Dr. Welte)

Fei Zhao (m, L.Sc., China): Role of CD4+CD25+ T cells in inhibition of tumor specific immune responses in conjunction with a cancer vaccine approach, particularly in HCC cells/patients (Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, PD Dr. Greten).

3. class 2005 students:

Matthias Christgen (m, MD, Germany): Isolation and characterization of clonogenic breast cancer cells (Pathology, PD Dr. Lehmann/Prof. Dr. Kreipe)

Priyanka Dutta (f, L.Sc., India): Identification of cellular cofactors required for myeloid differentiation (Hepatology and Oncology, Prof. Dr. Scherr/ Prof. Dr. Eder, from October 2007 Physiological Chemistry, Dr. Tamura-Niemann)

Ursula Ehmer (f, MD, Germany): Genetics and metabolism: characterization of individual genetic variation of UDP-glucuronosyltransferase regulation in a mouse model (Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Dr. Strassburg)

Luis Guachalla Gutierrez (m, L.Sc., Bolivia): Analysis of the role of stanniocalcins genes and apoptosis pathways during cellular and organismal ageing (Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, PD Dr. Rudolph; currently in Ulm)

Lydia Asrat Haile (f, L.Sc., Ethiopia): T cell based therapies in a mouse model of colitis associated colon cancer (Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, PD Dr. Greten)

Harshvardhan (m, L.Sc., India): Functional analysis on the role of telomere shortening for the progression of Alzheimer disease and functional characterization of Lipocalin 2 in liver regeneration (Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, PD Dr. Rudolph; currently in Ulm)

Henoeh Hong (m, L.Sc., Germany): Innate immunity in HIV-1 infection: impact of HIV-1 on antiviral defense mechanisms (Clinical Immunology, Dr. Heiken/Prof. Dr. Schmidt)

Ananta Paine (m, L.Sc., India): Comprehensive identification of immunotherapeutically targetable peptide antigens for individualized leukemia treatment (Transfusion Medicine, Prof. Dr. Eiz-Vesper/ Prof. Dr. Blasczyk)

Amrita Rai (f, L.Sc., India): Structure and function of dynamin and dynamin-related proteins (Biophysical Chemistry, Prof. Dr. Manstein)

Mathias Rhein (m, L.Sc., Germany): The role of neurotrophin receptors in acute leukemia (Experimental Cell Therapy, Prof. Dr. Baum)

Reena Singh (f, L.Sc., India): Functional analysis of Tbx gene in heart development (Molecular Biology, Prof. Dr. Kispert)

Inga Sörensen (f, L.Sc., Germany): Analysis of Dll1 function in the vascular system (Molecular Biology, Prof. Dr. Gossler)

Ratnesh Kumar Srivastav (m, L.Sc., India): Studying the regulation and function of protein SUMOylation (Physiological Chemistry, Prof. Dr. Gaestel/Dr. Niedenthal)

Ujala Srivastava (f, L.Sc., India): Production and characterisation of the Est1 knockout mouse, role of Rad9/Hus1 in senescence signalling (Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, PD Dr. Rudolph, currently in Ulm)

Kathrin Steinwede (f, L.Sc., Germany): Role of lysosomal cathepsins in mycobacterial infections of the lung (Pneumology, PD Dr. Maus)

Shazad Nawaz Syed (m, L.Sc., India): Analysis of coupling mechanisms between Fc receptor and complement in mouse models of autoimmune diseases (Clinical Immunology, Prof. Dr. Gessner)

Dong Wang (m, MD, China): Pathogenic role of keratinocytes in cutaneous lupus erythematosus (Dermatology, Prof. Dr. Wittmann)

Alexander Wolf (m, L.Sc., Germany): Analysis of the mechanisms by which the yersinia enterocolitica virulence factor Yop.P inhibits host cell protein kinases (Pharmacology, Prof. Dr. Kracht)

Katja Zscheppang (f, L.Sc., Germany): ErbB4 receptor activation, trafficking, and function in fetal lung type II cells (Pediatrics, Dr. Dammann)

4. class 2006 students:

Hengameh Abdollahpour (f, MD, Iran): Different functions of transcription factor Gfil (Pediatrics, Prof. Dr. Klein)

Nora Anderson (f, MD, Germany): NMR- and MS-based metabonomic approaches to assess biomarkers of liver toxicity (ITEM/Pharmacology, Prof. Dr. Borlak)

Arpita Baisanry (f, L.Sc., India): Analysis of functional consequences of the deletion of

candidate genes of the DNA damage pathway; analysis of a telomerase activating compound in improving liver regeneration (Gastroenterology/Hepatology/ Endocrinology; PD Dr. Rudolph; currently in Ulm)

Hari Balaji (m, L.Sc., India): Autoallergic T cell responses in atopic dermatitis (Dermatology, Prof. Dr. Werfel)

Anne Gompf (f, L.Sc., Germany): Investigation of telomere dysfunction-induced environmental changes and their influence on hematopoietic stem cell function and engraftment (Gastroenterology/Hepatology/Endocrinology; PD Dr. Rudolph; drop out 2007)

Maria Gschwandtner (f, L.Sc., Austria): Investigation of the role of histamine receptor 4 (H4R) in comparison to other histamine receptors in allergic inflammation of the skin (Dermatology, Prof. Dr. Werfel)

Kshama Gupta (f, L.Sc., India): Structural and functional characterisation of unconventional myosins from Dictyostelium discoideum (Biophysical chemistry, Prof. Dr. Manstein)

Dhivya Haridass (f, L.Sc., India): Generation of a functional mouse model with a human immune system and human liver cells for the study of HCV pathogenesis and therapy; study of the functional ability of bone marrow derived stem cells in the repair of endothelial cell damage in liver (Gastroenterology/Hepatology/Endocrinology; Prof. Dr. Ott)

Niels Heinz (m, L.Sc., Germany): Evaluation of retroviral vectors for conditional transgene expression (Experimental Hematology, Prof. Dr. Baum)

Wolfgang Koestner (m, MD, Germany): Silencing alloreactivity by leukaemia-specific

T cell receptor (TCR) gene transfer (Pediatric Hematology and Oncology, Dr. Sauer)

Snehlata Kumari (f, L.Sc., India): Molecular analysis of cell-mediated C5a generating pathway as potential new trigger of the pulmonary type III allergic response in mice (Clinical Immunology, Prof. Dr. Gessner)

Tobias Mätzig (m, L.Sc., Germany): Evaluation of retro- and lentiviral vectors for gene therapy of hematopoietic cells (Experimental Hematology, Prof. Dr. Baum)

Manoj B. Menon (m, L.Sc., India): Characterisation of p38 MAPK regulated gene expression in MK2/3 deficient cells (Biochemistry, Prof. Dr. Gaestel)

Nidhi Narain (f, L.Sc., India): Standardised human mesenchymal stem cells for regenerative medicine (Gastroenterology, Prof. Dr. Ott)

Natalie Naue (f, L.Sc., Germany): Protein-protein and protein-DNA interactions at the DNA replication fork of *E. coli* (Biophysical Chemistry, Prof. Dr. Manstein)

Daniel Poehnert (m, MD, Germany): The RT12 protein, a putative ligand for the rat's natural killer cell receptor NKR-P1B (Visceral Surgery, Dr. M. Koch)

Wilhelm Walter (m, L.Sc., Germany): Motor mechanics of the motor domain of cytoplasmic dynein (Physiology Chemistry, Dr. Steffen)

Kristina Wiege (f, L.Sc., Germany): Inhibitory G-Proteins in the control of C5aR expression and functioning (Clinical Immunology, Prof. Dr. Gessner)

Xiangyue Zhang (f, MD, China): The role of

lymphoid tissue stromal cells in the functional organization of lymphoid organs (Immunology, Prof. Dr. Förster)

5. class 2007 students:

Rakesh Bakshi (m, L.Sc., India): Role of heterologous immunity for natural resistance to HCV infection (Gastroenterology/Hepatology/Endocrinology, PD Dr. H. Wedemeyer)

Vijay Kumar Chennupati (m, L.Sc., India): gd T lymphocyte migration, homing and site-specific function (Immunology, Dr. Prinz)

Sheetal Chettiar (f, L.Sc., India): Effects of host cell polarization on HCV replication complex formation and viral protein trafficking supervisor: Virology, Dr. Wölk)

Maria Aiko Diaz (f, L.Sc., Philippines): Construction of recombinant phages for empiric treatment of multi-resistant bacterial infections (Pneumology and Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine: Dr. Pletz)

Jan Larmann (m, MD, Germany): Afterload-induced changes in myocardial transcription driven by thrombomodulin's lectin-like domain (Anaesthesiology, Prof. Dr. Theilmeier)

Sadaf Kasraie (f, L.Sc., Iran): Dysregulation of innate and adaptive immunity in patients with atopic dermatitis: Impact of Toll-like receptors and b-defensins (Dermatology, Prof. Dr. Werfel)

Katja Kochrube (f, L.Sc., Germany): Identification of tumour-specific promoters of *E. coli* NISSLE (Helmholtz Center for Infection Research, Braunschweig, Prof. Dr. Weiss)

Daniel Kotlarz (m, MD, Germany): The role of the cellular adaptor protein p14 in hematopoiesis and leukemia (Pediatric Hematology and Oncology, Prof. Dr. Klein)

Jayendra Kumar Krishnaswamy (m, L.Sc., India): Antigenic targeting of dendritic cell subsets for tolerance induction to inhaled antigens (Clinical Immunology, Prof. Dr. Behrens)

Subhashree Mahapatra (f, L.Sc., India): (Pediatric Hematology and Oncology, Prof. Dr. Klein)

Ankita Minhas (f, L.Sc., India): The use of morpholino based knockdown gene technology as well as genetic studies to determine the function of HAX1 in zebrafish (Pediatric Hematology and Oncology, Prof. Dr. Klein)

Susann Müller (f, L.Sc., Germany): Identification of cardiogenic factors in a Rhesus monkey embryonic stem cell model (LEBAO; Dr. Gruh)

Mudita Pincha (f, L.Sc., India): Lentivirus programmed dendritic cells for immunotherapy of melanoma (Hematology and Oncology, PD Dr. Stripecke)

Shruti Priya (f, L.Sc., India): The role of IgM antibodies against dsDNA in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (Clinical Immunology, PD Dr. Witte)

Thanaseelan Pushpanathan (m, L.Sc., Malaysia): Expression of the G-CSF receptor isoform IV and consecutive changes in the intracellular signal transduction in childhood acute myeloid leukemia (Pediatric Hematology and Oncology, Dr. Ehlers/Dr. Reinhardt)

Harald Schütt (m, MD, Germany): Investigation of cytokine signalling mechanisms in the course of atherosclerosis (Cardiology, Prof. Dr. Schieffer)

Adrian Schwarzer (m, MD, Germany): Molecular characterization of mouse models of leukaemia, Mechanisms of induction of immunologic

tolerance by leukemic cells, Gene therapy for hematologic disorders (Pediatric Hematology and Oncology, Prof. Dr. Klein)

Theodros Solomon Tsegaye (m, MD, Ethiopia): HIV interaction with platelets: the role of CLEC- 2 and DC-SIGN receptors (Virology, Prof. Dr. Pöhlmann)

Usriansyah (m, L.Sc., Indonesia): The structural, cellular and molecular basis of intestinal tolerance (Immunology, PD Dr. O. Pabst)

Susanne Wolf (f, L.Sc., Germany): Synergistic effects of histone methylation defects and oncogene activation and their contribution to the induction of chromosomal instability in leukemogenesis (Cell-/ Molecular Pathology, Dr. C. Rudolph/ Prof. Schlegelberger).

Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB Administration Office

- **Chairman:** Prof. Dr. Reinhold Förster
- **Vice Chairman:** Prof. Dr. Sebastian Suerbaum
- **Scientific coordination:** Dr. Sabine Johann
Tel.: 0511 / 532-9742 • E-Mail: zib@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/hbrs.html

Profil

In ihrem Gutachten zur „Struktur von Lehre und Forschung im Fach Biologie am Hochschulstandort Hannover“ empfahl die Strukturkommission der Wissenschaftlichen Kommission Niedersachsens u. a. die Einrichtung eines hochschulübergreifenden virtuellen Zentrums für Infektionsbiologie, um die bestehenden Potentiale der universitären Einrichtungen der Medizinischen Hochschule Hannover, der Tierärztlichen Hochschule Hannover, des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig sowie der Leibniz Universität Hannover durch die übergreifende Vernetzung unter einheitlicher Koordination noch besser zu nutzen.

Den Empfehlungen folgend wurde im September 2002 das hochschulübergreifende Zentrum für Infektionsbiologie (ZIB) als eine gemeinsame Einrichtung der Medizinischen Hochschule Hannover, der Tierärztlichen Hochschule Hannover, der Leibniz Universität Hannover sowie des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung, Braunschweig, gegründet. Derzeit sind sechs Institute der Tierärztlichen Hochschule Hannover, zwei Institute der Universität Hannover, 17 Abteilungen der MHH, acht Abteilungen des HZI Braunschweig und eine Abteilung des neu gegründeten Zentrums für experimentelle und klinische Infektionsforschung (Twincore) beteiligt. Darüber hinaus sind durch die Einrichtung zweier neuer infektionsbiologisch ausgerichteter Sonderforschungsbereiche seitens der DFG zum 01.07.2002 (SFB 621: „Pathobiologie der intestinalen Mukosa“; SFB 587: „Immunreaktion der Lunge bei Infektion und Allergie“) weitere strukturbildende Maßnahmen im Bereich der Infektionsbiologie erfolgt. Im Oktober 2006 startete die von der DFG geförderte International Research Training Group 1273 „Strategies of human pathogens to establish acute and chronic infections“, die maßgeblich von Mitgliedern des Zentrums in Kooperation mit schwedischen Arbeitsgruppen eingerichtet wurde. Weiterhin ist es der Hannover Biomedical Research School (HBRS) mit Unterstützung des ZIB gelungen, durch die Exzellenzinitiative von Bund und Ländern ausgezeichnet zu werden. Damit verbunden ist die besondere Förderung und gezielte Ausbildung junger Wissenschaftler. 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.

Weiterhin zielt das ZIB durch Organisation und Durchführung eines eigenständigen Promotionsstudiums auf die strukturierte Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses ab.

Internationaler Promotionsstudiengang „Infektionsbiologie“

■ **Projektkoordinator: Prof. Dr. Reinhold Förster**

Mit Beginn des Wintersemesters 2003 wurde am Zentrum für Infektionsbiologie der internationale Promotionsstudiengang Infektionsbiologie eingerichtet. Dieser wurde durch die Bereitstellung von 15 Georg-Christoph-Lichtenbergstipendien und 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, des Twincore und des HZI in Braunschweig angesiedelt sind.

Zum Wintersemester 2004 wurde der Studiengang Infektionsbiologie in Kooperation mit dem HZI weiter ausgebaut. Die EU unterstützt zurzeit zwölf Doktoranden am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung durch das EU-Elitförderungsprogramm „Miditrain“, aus den Mitteln des wissenschaftlichen Ausbildungsprogramms „Marie Curie Actions“. Seit Wintersemester 2005 wird der Studiengang durch 10 Stipendien der Wilhelm-Hirte Stiftung, Hannover, unterstützt. Diese werden zusammen mit weiteren 10 durch die MHH und HZI finanzierten Nachwuchswissenschaftlern am Zentrum für Infektionsbiologie zu qualifizierten Infektionsforschern ausgebildet. Im Oktober 2006 wurde der 4. Jahrgang „Infection Biology“ gestartet, der nach einer positiven Zwischenbegutachtung erneut mit 15 Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendien des Niedersächsischen MWK gefördert wird. Der 5. Jahrgang begann im Oktober 2007 und wird durch Stipendien der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder unterstützt. Seit Beginn des Jahres 2007 werden durch die Helmholtz International Research School for Infection Biology (HIRSIB) weitere strukturelle Unterstützungen des Programms wie Verwaltung, Management sowie Bewerbung und Auswahl von Kandidaten zur Durchführung des PhD-Programms für sechs Jahre bereit gestellt.

Zurzeit sind 80 Studierende im Promotionsprogramm eingeschrieben, von denen mehr als zwei Drittel Frauen sind. 57% der Promovenden stammen aus Deutschland und 43% aus dem internationalen Ausland.

Struktur des Promotionsstudienganges

1. Lehrangebot

Das dreijährige Studienprogramm ist in 6 Halbjahre eingeteilt. Die zentralen Lehrveranstaltungen

werden in Form von Pflichtseminaren (3 Stunden pro Woche in insgesamt 15 von 24 Wochen) und als Pflichtmethodenpraktika (ganztägig über je eine Woche) angeboten.

2. Betreuergruppen

Jeder Doktorand wird von einer Betreuergruppe geleitet, die aus dem eigentlichen Betreuer der Arbeit sowie zwei Kobetreuern besteht. Die Kobetreuer ist thematisch weit genug vom jeweiligen Fach entfernt, um zusätzliche Anregungen zu liefern, aber dennoch nah genug, um fachliche Unterstützung zu geben.

3. Kongresse

Während der Dauer des Programms nehmen die Studenten an 1 – 2 Kongressen (nationale oder internationale) mit Themen zu ihrem Arbeitsgebiet teil.

4. Praktika

Jeder Student wird im Laufe der drei Studienjahre 2 – 3 Praktika absolvieren. Die Praktika dauern ca. 3 – 5 Tage und werden bis inklusive 5. Semester durchgeführt.

5. Zwischenprüfung

Eine Zwischenprüfung erfolgt nach dem 3. Semester.

Publikationen

Die entstandenen Publikationen sind in den jeweiligen Instituten/Abteilungen nachzulesen

Dissertationen / PhD theses (m: Männlich, w: Weiblich, L.Sc.: Naturwissenschaftlicher/Lebenswissenschaftlicher Abschluss, MD: Humanmediziner, Vet: Tierarzt/Tierärztin)

1. Final exams (PhD), 16. Februar 2007

Eva Brüning (w, L.Sc., Deutschland): Identification and functional characterization of intracellular interaction partners of the KSHV LANA protein (Virologie, Prof. Dr. Schulz)

Michael Düwel (m, L.Sc., Deutschland): Functional properties of the coated vesicle-associated-kinase of 104 kD in clathrin mediated vesicular trafficking (Zellbiologie, Prof. Dr. Ungewickell)

Heidi Imhoff (w., L.Sc., Deutschland): The role of lipid rafts in Canine Distemper Virus infection (Virologie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Prof. Dr. Herrler)

Susanne Lerch (w, L. Sc., Deutschland): Epitope mapping of classical swine fever virus (CSFV) glycoprotein E2 (Virologie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Prof. Dr. Moennig)

Petra Lühje (w, Vet., Deutschland): Molecular basis of pirlimycin resistance in coagulase-negative staphylococci isolated from cases of bovine mastitis (Tierzucht, FAL, Neustadt-Mariensee, Prof. Dr. Schwarz)

Simone Reinwald (w, L. Sc., Deutschland): Molecular and functional characterization of regulatory T cells – Tracing new molecules as-

sociated with regulatory phenotype (Mukosale Immunität, HZI, Braunschweig, Prof. Dr. Buer)

Kristina Theusner (w, L. Sc., Deutschland): Herpes Simplex Virus triggers Myosin II activation during cell entry (Virologie, Prof. Dr. Sodeik)

Ulrike Wittkop (w, L. Sc., Deutschland): Characteristics of Chlamydia pneumoniae infection of human dendritic cells (Rheumatologie, PD. Dr. Wagner)

Tim Worbs (m, L. Sc., Deutschland): Chemokine receptor CCR7 contributes to intranodal T cell motility and functional organization of the intestinal immune system (Immunologie, Prof. Dr. Förster)

2. Final exams (PhD), 6. Juli 2007

Simon Berberich (m, L.Sc., Deutschland): B cells and the peritoneal cavity – how to come in and out (Immunologie, Prof. Dr. Förster)

Tanja Bosse (w, L.Sc., Deutschland): Dissection of RhoGTPase signalling downstream of InlB-mediated Listeria invasion (Zell- und Immunbiologie, HZI, Braunschweig, Prof. Dr. Wehland)

Maren Mönkemeyer (w, L. Sc., Deutschland): Impact of coinfection with GB-virus-C (GBV-C) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 infected patients and role of Natural Killer (NK) cells as part of the innate immune system in HIV infection (Klinische Immunologie, Prof. Dr. Schmidt)

Angelika Waltermann (w, L. Sc., Deutschland): Identification and functional characterization of potyviral 6K1 protein (Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz, Leibniz Universität Hannover, Prof. Dr. Maiß)

Claudia Welz (w, Vet., Deutschland): Iden-

tification, characterisation, and expression of orthologous structures of the putative

cyclooctadepsipeptide receptor Hc110-R in parasitic nematodes (Parasitologie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Prof. Dr. von Samson-Himmelstjerna)

V Studenten

1. Jahrgang 2003

Patrick Olbermann (m, L. Sc., Deutschland): Helicobacter pylori virulence factors: Aspects of bacterial variability, host response and adaption (Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Prof. Dr. Suerbaum), final exam 2008

Melanie Rust (w, L. Sc., Deutschland): Helicobacter type III secretion system: Protein secretion, protein interaction and gene regulation (Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, PD Dr. Josenhans), final exam 2008

Sebastian Seth (m, L. Sc., Deutschland): Analyzing the function of CD155 in T cell priming and differentiation (Immunologie, Dr. Bernhardt), final exam 2008.

Jessica Thalmann (w, L. Sc., Deutschland): Chlamydial persistence and the role of chlamydial effector proteins (Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Prof. Dr. Klos), final exam 2008

2. Jahrgang 2004

Vanessa Barroso (w, L.Sc., Portugal): Interaction of extracellular matrix components with group C and G streptococci (Mikrobielle Pathogenität, HZI, Braunschweig, Prof. Dr. G. Singh Chhatwal), final exam 2008

Maike de Buhr (w, L.Sc., Deutschland): Analysis of Cd14 as a candidate gene for expe-

rimental inflammatory bowel disease (Versuchstierkunde, Prof. Hedrich), final exam 2008

Nicolas Fasnacht (m, L.Sc., Schweiz): Analysis of infection of mice with *Trichuris muris* (Experimentelle Immunologie, HZI, Braunschweig, Dr. Müller), final exam 2008

Davide Ferraris (m, L.Sc., Italien): Structural analysis of host-pathogen interaction (Strukturbiologie, HZI, Braunschweig, Prof. Dr. Heinz), final exam 2008

Julia Heinzmann (w, L.Sc., Deutschland): Functional characterisation of a 38Kb pathogenicity island of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (Mikrobiologie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Prof. Dr. Gerlach), final exam 2008

Kay Johswich (m, L.Sc., Deutschland): Cell responses to inflammatory mediators and bacterial pathogens (Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Prof. Dr. Klos), final exam 2008

Janet Kregge (w, L.Sc., Deutschland): The role of the immune system of the upper respiratory tract in immunity and tolerance (Immunologie, Prof. Dr. Förster)

Marcel Lyszkiewicz (m, L.Sc., Polen): Imaging of early events during *Listeria monocytogenes* infection in the intact spleen (Molekulare Immunologie, HZI, Braunschweig, Dr. Weiß)

Prianka Narang (w, L.Sc., Indien): The reaction of the innate immune system towards an infection with the pathogenic fungus *Aspergillus fumigatus* (Immundynamik, HZI, Braunschweig, Dr. Gunzer), final exam 2008

Julia Pulverer (w, L.Sc., Österreich): Imaging

activation of the interferon system (Molekulare Biotechnologie, HZI, Braunschweig, Dr. Hauser), final exam 2008

Kerstin Radtke (w, L.Sc., Deutschland): Biochemical characterization of Herpes Simplex Virus receptors for the microtubule motors dynein and kinesin (Virologie, Prof. Sodeik), final exam 2008

Dr. Peter Reichhardt (m, MD, Deutschland): T-cell activation by varying antigen presenting cells (APC) and by altered peptide ligands - consequences in vitro und in vivo (Immodynamik, HZI, Braunschweig, Dr. Gunzer), final exam 2008

Upneet Sandu (w, L.Sc., Indien): Establishment of a mouse immunisation model for strictly controlled antigen expression (Genregulation und Differenzierung, HZI, Braunschweig, Dr. Wirth), final exam 2008

Dorothea Schmidt (w, L.Sc., Deutschland): Molecular analysis of the host-pathogen interaction in pathogenic and probiotic *E. coli* (Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Prof. Dr. Gunzer), final exam 2008

Sven-Christian Sensken (m, L.Sc., Deutschland): Signaltransduction of sphingosine 1-phosphate (S1P) and its receptor S1P1 in the immune system (Immunologie, Dr. Gräler), final exam 2008

Nuno Viegas (m, L.Sc., Portugal): In vivo function of listeriolysin in the murine spleen during the early phase of *Listeria monocytogenes* infection (Molekulare Immunologie, HZI, Braunschweig, Dr. Weiß), final exam 2008

Stefanie Weiß (w, L.Sc., Deutschland) Purification and characterisation of N- WASP and WASP

associated multi-protein complexes (Signaltransduktion und Motilität, HZI, Braunschweig, Dr. Stradal), final exam 2008

Caroline Zaoui (w, L.Sc., Frankreich): Inter-cellular communication in *Pseudomonas aeruginosa*: analysis of the molecular mechanism underlying the *Pseudomonas* quinolone signal (PQS) transduction (Zell- und Immunbiologie, HZI, Braunschweig, Prof. Dr. Wehland)

Beata Zygmunt (w, L.Sc., Polen): Development and characterization of novel vaccine candidates against HCV (Vakzinologie, HZI, Braunschweig, Prof. Dr. Guzman)

3. Jahrgang 2005

Nadja Bakocevic (w, L.Sc., Serbien): Functional characterization of follicular T-helper cells and dendritic cells in the gut-associated lymphoid tissue: a two photon microscopy study (Immunologie, Prof. Dr. Förster)

Nupur Bhatnagar (w, L.Sc., Indien): Innate immunity in HIV-1 infection (Klinische Immunologie, Prof. Dr. Schmidt)

Mandy Glass (w, L.Sc., Deutschland): Characterization of the essential cytomegalovirus protein pUL77 as basis for the development of new antivirals and of a replication-deficient DISC-vaccine (Virologie, Prof. Dr. Messerle)

Jessica Janus (w, L.Sc., Deutschland): Identification of host and viral factors mediating axonal transport of herpes simplex virus type 1 (Virologie, Prof. Dr. Sodeik)

Lydia Janus (w, Vet., Deutschland): Transmission of Mice Minute Virus in mouse population (Versuchstierkunde, Prof. Dr. Hedrich)

Vanessa Jensen (w, L.Sc., Deutschland): Role of the *Pseudomonas* quinolone signal (PQS) in

cooperative bacterial adaptation (Chronische *Pseudomonas* Infektionen, HZI, Braunschweig, Dr. Häußler)

Quang Nguyen Le (m, L.Sc., Vietnam): Chemical genomics for infectious diseases (Immunologie, Prof. Dr. Bumann)

Sara Leschner (w, L.Sc., Deutschland): Tumor-specific Protein expression in *Salmonella enterica* serovar typhomurium (Molekulare Immunologie, HZI, Braunschweig, Dr. Weiß)

Anna Leybo (w, L.Sc., Russland): Immune evasion, suppression and polarization by pathogenic *Helicobacter* species (Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, PD. Dr. Josenhans)

Julia Micklinghoff (w, L.Sc., Deutschland): Pathogenesis of tuberculosis (Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Prof. Dr. Bange)

Claudia Moccia (w, L.Sc., Venezuela): Mechanisms of *Helicobacter pylori* to generate genetic variability during chronic infection (Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Prof. Dr. Suerbaum)

Florence Njau (w, Vet., Tansania): Effects of TNF alpha receptor blockage on *C. pneumoniae*-infected dendritic cells in vitro and in vivo (Rheumatologie, PD. Dr. Wagner)

Stefan Pachnike (m, Vet., Deutschland): Molecular mechanisms of anthelmintic resistance (Parasitologie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Prof. Dr. von Samson-Himmelstjerna)

Marcel Pietrek (m, L.Sc., Deutschland): Characterization of proximal elements in the signaling cascade induced by KSHV K15 (Virologie, Prof. Dr. Schulz)

Quan Qiu (m, L.Sc. China): Role of the receptor for poliovirus/CD 155 in the differentiation of T cells. T cells as putative reservoir for poliovirus replication (Immunologie, Dr. Bernhardt)

Girish Rachmandran (m, L.Sc., Indien): Functional characterization of Streptococcus suis OFS – protein (Mikrobiologie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Prof. Dr. Valentin-Weigand)

Julia Schipke (w, L.Sc., Deutschland): Mutation of the large tegument protein VP1-3 of Herpes Simplex Virus Type 1 (Virologie, Prof. Dr. Sodeik)

Swati Shukla (w, L.Sc., Indien): Influence of intestinal bacteria on the antibody repertoire of B-1 cells (Molekulare Immunologie, HZI, Braunschweig, Dr. Weiß)

Malgorzata Szczodrak (w, L.Sc., Polen): Dissection of dynamic actin rearrangements during host-pathogen interaction (Zytoskelett Dynamik, HZI, Braunschweig, Dr. Rottner)

Halina Tegetmeyer (w, L.Sc., Deutschland): Functional characterization of the autotransporter adhesins of Actinobacillus pleuropneumoniae (Mikrobiologie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Prof. Dr. Baltes)

Milena Tosiek (w, L.Sc., Deutschland): Molecular and functional characterisation of regulatory T cells in infectious disease and autoimmunity (Mukosale Immunität, HZI, Braunschweig, Prof. Dr. Buer)

Savari Velaga (w, L.Sc., Indien): Structure, organogenesis and function of solitary intestinal lymphoid tissue (Immunologie, PD. Dr. Pabst)

Tetyana Yevsa (w, L.Sc., Ukraine): Deve-

lopment of a Bordetella bronchiseptica-based technology platform to deliver vaccine antigens by the mucosal route (Vakzinologie, HZI, Braunschweig, Prof. Dr. Guzman)

4. Jahrgang 2006

Nicole Dietrich (w, L.Sc., Deutschland): Signal induction in host cells by listeriolysin the cholesterol dependent cytolysin of Listeria monocytogenes – consequences of Ca²⁺ mobilisation (Molekulare Immunologie, HZI, Braunschweig, Dr. Weiß)

Sirine El Houry (w, L.Sc., Libanon): The DNA polymerase III holoenzyme of Pseudomonas aeruginosa (Biophysikalische Chemie, Dr. Curth)

Swantje Hammerschmidt (w, L.Sc., Deutschland): Elucidating the role of intestinal plasmacytoid dendritic cells during infection and inflammation (Immunologie, Prof. Dr. Förster)

Jan Hänisch (m, L.Sc., Deutschland): Signal dependent activation of actin-polymerisation during Salmonella invasion (Signaltransduktion und Motilität, HZI, Braunschweig, Dr. Stradal)

Anika Hävemeier (w, L.Sc., Deutschland): The role of KSHV K15 in B cell maturation (Virologie, Prof. Dr. Schulz)

Sonja Horatzek (w, L.Sc., Deutschland): Metabolic control of virulence in Pseudomonas aeruginosa (Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie, Prof. Dr. Tümmler)

Florian Klauschies (m, L.Sc., Deutschland): Infection of the respiratory epithelium by Canine distemper virus: importance of lipid rafts for virus entry and exit (Virologie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Prof. Dr. Herrler)

Rajesh Kolli (m, L.Sc., Indien): Analyses of

Hepatitis C virus-host cell interactions by live cell microscopy (Virologie, Dr. Woelk)

Zofia Magnowska (w, L.Sc., Polen): Identification and profiling of antigens from *Pseudomonas aeruginosa* in clinical isolates of CF patients by state-of-the-art immunoproteomics (Zell – und Immunbiologie, HZI, Braunschweig, Prof. Dr. Wehland)

Manju Nagarajan (w, L.Sc., Indien): Molecular aspects for the control of immune surveillance by blood-borne sphingosine 1-phosphate (S1P) (Immunologie, Dr. Gräler)

Miriam Nörder (w, L.Sc., Deutschland): Development of mice containing the human immune system and/or human liver for the preclinical validation of vaccine candidates (Vakzinologie, HZI, Braunschweig, Prof. Dr. Guzman)

Ulfert Rand (m, L.Sc., Deutschland): Monitoring the IFN response upon infection (Molekulare Biotechnologie, HZI, Braunschweig, Dr. Hauser)

Anchana Rathinasamy (w, L.Sc., Indien): Sphingosine-1 phosphate – a novel regulator of dendritic cell traffic and positioning during the course of infection (Immunologie, PD. Dr. Pabst)

Fabienne Rehren (w, L.Sc., Deutschland): Inhibition of the Coxsackievirus B3 induced Cytokine Expression by Interleukin 1 Receptor Antagonist (Virologie, PD. Dr. Heim)

Rachel Thomas (w, L.Sc., Kanada): Genetic susceptibility factors for HIV and latent EBV infection (Klinische Immunologie, PD. Dr. Witte)

5. Jahrgang 2007

Wiebke Albrecht (w, L.Sc., Deutschland): The role of USP7 during KSHV latency (Virologie, Prof. Dr. Schulz)

Imke Bargan (w, L.Sc., Deutschland): Establishment of a murine infection model for *Mycobacterium paratuberculosis* (Molekulare Immunologie, HZI, Braunschweig, Dr. Weiß)

Lucie Bartonickova (w, MD, L.Sc. Tschechische Republik): Characterization of the type IV secretion system and secreted effectors in host interaction by *Helicobacter hepaticus* (Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, PD. Dr. Josenhans)

Barkha Bhatnagar (w, L.Sc., Indien): Immunogenetics of the host response to Influenza A infection (Experimentelle Mausgenetik, HZI, Braunschweig, Prof. Dr. Schughart)

Paulina Blazejewska (w, L.Sc., Polen): Genetic susceptibility in mammals to influenza infection (Experimentelle Mausgenetik, HZI, Braunschweig, Prof. Dr. Schughart)

Christiane Brohm (w, L.Sc., Deutschland): Molecular Interactions in the course of hepatitis C virus assembly (Experimentelle Virologie, Twincore, Prof. Dr. Pietschmann)

Tamas Dolowschiak (m, L.Sc., Ungarn): The Role of Polarisation and Horizontal Communication during Proinflammatory Stimulation of Epithelial Cells (Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Prof. Dr. Hornef)

Anja Dregger (w, L.Sc. Deutschland): In vivo monitoring of MCMV-mutants provoking an altered immune response (Virologie, Prof. Dr. Messerle)

Ines Hahn (w, L.Sc., Deutschland): Role of phosphoinositide 3-kinase γ in the pulmonary host defense against *Streptococcus pneumoniae* infections (Experimentelle Pneumologie, Prof. Dr. Maus)

Semrah Kati (w, L.Sc., Deutschland): The role of the epigenetic modifications during KSHV latent persistence (Virologie, Prof. Dr. Schulz)

Thalea Koithan (w, L.S., Deutschland): Identification and characterization of new host factors required for the cell entry of herpes simplex virus type 1 into neurons (Virologie, Prof. Dr. Sodeik)

Leandros Moschovakis (m, MD, Griechenland): Conditional CCR7-deficient and CCR7-proficient mice to study Tolerance and Immunity (Immunologie, Prof. Dr. Förster)

Nadine Sündermann (w, L.Sc, Deutschland): Development of a reversible, tissue specific mouse model for induced and reversible inflammation (Genregulation und Differenzierung, HZI, Braunschweig, Dr. Hauser)

Julia Schneider (w, L.Sc., Deutschland): Structure-based design of specific inhibitors for Apicomplexa myosins (Biophysikalische Chemie, Prof. Dr. Manstein)

Imke Steffen (w, L.Sc., Deutschland): Signal sequence of HIV-1 glycoprotein: A determinant of posttranslational processing, folding and function? (Virologie, Prof. Dr. Pöhlmann)

Vuk Palibrk (m, MD, Republik Serbien): What is the contribution of $\alpha\alpha$ T cells to Th17- type immune reactions in steady state and in the course of infections? (Immunologie, Dr. Prinz)

Evgeniya Solodova (w, L.Sc., Russland): Role of type I interferons in the innate and adaptive immune defense against Gram-negative bacteria (Molekulare Immunologie, HZI, Braunschweig, Dr. Weiß)

Benjamin Wahl (m, L.Sc., Deutschland): Assessing oral tolerance on the basis of T cell

migratory routes (Immunologie, PD. Dr. Pabst)

Jörg Willenborg (m, L.Sc., Deutschland): Role of the arginine deiminase system (ADS) in survival of *Streptococcus suis* in pigs (Mikrobiologie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Prof. Dr. Valentin-Weigand)

Sonderforschungsbereich Transregio 37:

Mikro- und Nanosysteme in der Medizin – Rekonstruktion biologischer Funktionen

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Haverich

■ **Geschäftsführer:** Dipl.-Ing. Gerrit Hohenhoff, M.Sc.

Tel.: 0511 / 762-9842 • E-Mail: hohenhoff@zbm.uni-hannover.de • www.zbm.uni-hannover.de

In Hannover konnte erfolgreich ein neuer transregionaler Sonderforschungsbereich SFB/Transregio 37 mit dem Titel „Mikro- und Nanosysteme in der Medizin – Rekonstruktion biologischer Funktionen“ installiert werden. Sprecher dieses SFB ist Prof. Dr. Axel Haverich von der MHH. Ziel dieses Sonderforschungsbereiches ist es, durch transdisziplinäre Zusammenarbeit der verschiedenen Wissenschaftsgebiete Ingenieurs- und Naturwissenschaften sowie Human- und Veterinärmedizin neue, innovative Mikro- und Nanosysteme in der Medizin zu entwickeln, die zum Wohle des Patienten schlussendlich den Einsatz in den klinischen Alltag finden werden. Der Fokus liegt dabei auf der Rekonstruktion biologischer Körperfunktionen.

Die Entwicklung von neuartigen, multifunktionalen und hybriden Materialien für die biologische und medizinische Anwendung gehört gegenwärtig zu den innovativsten Forschungsfeldern. Ein Anwendungsgebiet beispielsweise ist die von Prof. Dr. Thomas Lenarz an der MHH durchgeführte Zellanregung von Haarzellen des Innenohres. Die Themenfelder der Biomaterial-Forschung sind eng verbunden mit der Entwicklung von chemischen und biochemischen Sensoren, der Erkennung frühzeitiger Gewebeschädigung, der Medikamentenabgabe, Hydrogelen, Membranen und künstliche Organe bzw. Gewebe. Die Natur liefert viele Beispiele für biomimetische Materialien in Form von organisch-inorganischen Komponenten wie Knochen, Zähne, Muscheln und Perlmutter. Ausgehend von diesen biologischen Beispielen können neuartige innovative biologische Materialien (Biometrics) durch Selbst-Organisation oder direkte Strukturierung gestaltet werden. Weitere Entwicklungen von bioaktiven Materialien zielen auf die Regeneration von natürlichem Gewebe und die Beschleunigung oder Verzögerung von biologischen oder biochemischen Prozessen sowie den Einsatz der Zellmanipulation ab. Zur Untersuchung der Belastbarkeit einzelner Zellen werden von Frau Prof. Birgit Glasmacher an der Leibniz Universität sogar Scherversuche an Endothelzellen durchgeführt. Diese Materialien liefern bedeutende Schritte in Richtung Anwendungsmöglichkeiten. Der erwartete technologische Durchbruch in diesem Bereich wird damit auch von dem Fortschritt in der Mikro- und Nanosystemtechnologie abhängen, der im Wesentlichen im von Dr.-Ing. habil. Andreas Ostendorf geleiteten Laser Zentrum Hannover vorangetrieben wird.

Um die gestellten Aufgaben erfolgreich und effizient zu bearbeiten, wurde ein Ansatz gewählt, bei dem transdisziplinäre und transregionale Verbünde aus Hannover (MHH, TiHo, Leibniz Uni, LZH) Rostock (Uni Rostock) und Aachen (RWTH Aachen) bereits auf der Ebene der Teilprojekte realisiert sind.

Damit richtet sich die Konzeption der Projekte auch auf den Ausbau der Kompetenz und wissenschaftlichen Exzellenz durch direkte interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Zugrunde gelegte Kriterien sind:

- Bezug zum medizinischen Problem
- Innovation auf dem Gebiet der Mikro- und Nanotechnologie
- Zuwendung zu konkreten Medizinprodukten mit Marktpotenzial

Verbindende Fragestellungen zwischen Technik und Medizin sind deshalb Material- und Oberflächenstruktur sowie chemische Funktionalität einerseits gegenüber der Handhabung im OP, Biokompatibilität und in-vivo Stabilität andererseits. Ein weiterer Aspekt betrifft die Anbindung und Freisetzung von Pharmaka sowie mikrofluidische Eigenschaften einerseits gegenüber der biologischen Aktivität andererseits.

Die Mikro-Implantattechnologie bringt potenzielle Vorteile für Patienten und Patientinnen. Neue Technologien und dadurch hergestellte Implantate eröffnen minimalinvasive Therapien mit verbessertem klinischem Ergebnis. Damit sollen nachhaltig Kosten gespart und wiederholte Behandlungen vermieden werden.

Im Bereich A „Photonen – Zellchirurgie und Zellmanipulation“ wird durch Manipulation biologischer Materialien mittels optischer Verfahren die gentherapeutische Modifikation von Zellen und Zellverbänden ermöglicht. Bereich B „Biointerface – Biofunktionalisierung von Oberflächen“ untersucht die Interaktionen von technischen Oberflächen bzw. Partikeln sowie dreidimensionalen Zellträgerkonstrukten mit den umgebenden Zellen bzw. dem Gewebe. Aufbauend auf den dort gewonnenen Erkenntnissen wird in Bereich C „Funktionen – Intelligente Bauteile und Systeme“ die Fortsetzung der Wertschöpfungskette von der Grundlagenforschung in die Anwendung angestrebt. Dabei stehen neue innovative Materialien, wie z.B. Formgedächtniswerkstoffe, Nanopartikel-Komposite im Vordergrund. Auch neuartige Applikationen, wie z.B. Mikrostroms für die Ophthalmologie und bioartificialer Gefäßersatz, sind Ziel der Forschung.

Bereichsübergreifend werden von den Querschnittsprojekten Q1 „Zelluläre Lasermikroskopie“ und Q2 „Biokompatibilität“ neue Methoden zur visuellen Analyse und zur Bestimmung der Biokompatibilität von Produkten entwickelt. Diese sind zentral für einen erfolgreichen Transfer der Erkenntnisse in die spätere klinische Anwendung.

Langfristig ergeben sich durch diesen Transregio-Sonderforschungsbereich Perspektiven in der Einführung neuer Technologien in die Implantattechnologie, in der Kombination von etablierten Techniken (z.B. Stenttechnologie) mit innovativen Ansätzen aus Medizin, Biologie und Technik und in der Erschließung neuer Anwendungsgebiete über die genannten Themen hinaus.

Teilprojekte

A2: Lasergestützte Transfektion hämatopoetischer Stammzellen mit dem High Mobility Group Box 1 Gen: Einfluss auf die Immunogenität und das Migrationsverhalten

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. vet. Ingo Nolte; Prof. Dr. rer. nat. Holger Lubatschowski; Prof. Dr. med. Christian Junghanß

A4: Entwicklung komplexer dreidimensionaler zellulärer Matrixkonstrukte mittels laserinduziertem Vorwärtstransfer

■ Projektleiter: Prof. Dr. rer. nat. Boris Chichkov; Prof. Dr. med. Gustav Steinhoff; Prof. Dr. med. Peter M. Vogt

A5: Optisch induzierte Anregung der Cochlea. Entwicklung eines optoakustischen Aktors für die Cochlea mit geeignetem Navigationssystem und Nanoaktoren

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. Thomas Lenarz; Prof. Dr. rer. nat. Doris Klee

B1: Kontrolle und Steuerung der Adhäsion und der osteogenen Differenzierung humaner mesenchymaler Stammzellen in Abhängigkeit funktionalisierter Materialoberflächen und mechanischer Integristimulation

■ Projektleiter: Prof. Dr. rer. nat. Martin Möller; Prof. Dr. rer. nat. Joachim Rychly

B2: Biofunktionalisierte Mikro- und Nanofaserstrukturen als textiles Biointerface zur gesteuerten Proliferation und Differenzierung von humanen Präadipozyten und endothelialen Vorläuferzellen

■ Projektleiter: Prof. Dr. rer. nat. Doris Klee; Dr. rer. nat. Nan Ma

B3: Oberflächenmodifikation und Bioaktivierung von Titan- Mittelohrprothesen

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. Martin Westhofen; Prof. Dr. rer. nat. Boris Chichkov

B4: Stofftransport und Stoffwechselprozesse an Endothelzellen im Scherfeld einer Blutströmung

■ Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. Birgit Glasmacher

B5: Magnetische Polymer-Nanopartikel: Gentransfer/Drug delivery und Stammzellendifferenzierung kontrolliert durch magnetische Pol-Zeilen

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. Gustav Steinhoff

C1: Generierung und Mikrostrukturierung biodegradierbarer, drei dimensionaler Matrices zur Synthese bioartifizieller Gefäßprothesen

■ Projektleiter: Prof. Dr. rer. nat. Boris Chichkov; Dr. rer. nat. Helmut Keul; Dr. rer. nat. Katrin Sternberg; Dr. med. Mathias Wilhelmi; Prof. Dr. med. Axel Haverich

C2: Lasergenerierte mikrofunktionalisierte Implantate aus biokompatiblen metallischen und bioresorbierbaren polymeren Formgedächtnismaterialien

■ Projektleiter: Dr.-Ing. habil. Andreas Ostendorf

C3: Mikrostent mit aktiver Beschichtung als Drainage- und Ventilsystem für die minimalinvasive mikrochirurgische Anwendung in der Ophthalmologie

■ Projektleiter: Dr.-Ing. Wolfram Schmidt; Prof. Dr.-Ing. Klaus-Peter Schmitz; Prof. Dr. med. Rudolf Guthoff; Prof. Dr. rer. nat. Boris Chichkov

C4: Methodenentwicklung zur Herstellung anti-proliferativ und neurotroph wirkender Nanopartikel-Silikonkomposit-Implantate am Beispiel von Cochlea-Implantat-Elektroden

■ Projektleiter: Prof. Dr. Timo Stöver; Dr.-Ing. Dipl. Chem. Stephan Barcikowski; Prof. Dr.-Ing. Klaus-Peter Schmitz

Q1: Charakterisierung der Laser-Gewebe-Wechselwirkung im Rahmen der linearen und nichtlinearen Laser-Mikroskopie und Entwicklung geeigneter Methoden zur Analyse von Zellen und Gewebverbänden

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. Rudolf Guthoff; Prof. Dr. rer. nat. Alexander Heisterkamp

Q2: Entwicklung und Durchführung von Tests zur Biokompatibilität neu entwickelter Biomaterialien und Implantate

■ Projektleiter: Dr. rer. nat. Anneke Loos; Prof. Dr.-Ing. Birgit Glasmacher; Dr. rer. nat. habil. Marian Löbler

Sonderforschungsbereich 566:

Zytokin-Rezeptoren und Zytokin-abhängige Signalwege als therapeutische Zielstrukturen

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Karl H. Welte

■ **Stellv. Sprecher:** Prof. Dr. Klaus Resch

Tel.: 0511 / 532-6710 • E-Mail: welte.karl.h@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sfb566.html

Forschungsergebnisse der letzten 20 Jahren über zelluläre Wachstumsfaktoren – die Zytokine– haben unsere Denkweise über fundamentale biologische Prozesse wie die Regulation des Wachstums, der Differenzierung normaler und maligner Zellen, die Embryogenese, Infektabwehr, Wundheilung, Entzündungsreaktionen etc., revolutioniert. Eine Gruppe dieser Zytokine stellt die zentralen Differenzierungs-, Aktivierungs- und Regulationsproteine des angeborenen und adaptativen Immunsystems dar. Die zentrale Rolle von Zytokinen in der Regulation lebenswichtiger Körperfunktionen macht es notwendig, dass sie bei Bedarf rasch und in ausreichender Menge gebildet, aber andererseits auch streng kontrolliert werden. Fehlleistungen des Organismus in Zytokin-abhängigen physiologischen Prozessen, sei es die mangelnde Produktion, die Überproduktion, die mangelnde oder gesteigerte Antwort auf Zytokine oder Dysfunktionen, bestimmen die Pathogenese vieler Erkrankungen. Bisher stehen uns dagegen oft nur unbefriedigende Therapiemodalitäten zur Verfügung. Die Besonderheit des Zytokin-Systems besteht darin, dass bei Veränderung eines Partners das Netzwerk in großen Teilen „mitschwingt“. Eine weitere wichtige Besonderheit ist, dass es Zytokine gibt, die selektiv Organfunktionen beeinflussen wie z. B. das in der Evolution schon lange existierende G-CSF, das nur die Produktion von Granulozyten reguliert bzw. stimuliert, jedoch andere Zytokine wie das IL-6, das praktisch jede Zelle des Körpers funktionell verändern kann. Diese „Besonderheiten“ fordern besondere Therapiestrategien heraus bis hin zu lokal begrenzter Hemmung von Zytokinfunktionen und machen auch hier neue, spezifische und selektive Angriffspunkte (z. B. auf der Ebene der Rezeptor- oder Signaltransduktion) besonders erfolgversprechend. Dabei spielen wahrscheinlich auch genetische Polymorphismen in der Zytokinproduktion und –antwort eine Rolle.

Das Erkenntnisinteresse liegt im Verständnis pathophysiologischer Prozesse der Zytokinantwort, die potentiell therapeutisch beeinflusst werden kann. Wichtige Entwicklungen in den letzten Jahren waren die Entschlüsselung der Zytokinrezeptor-abhängigen Signalmoleküle bzw. Signalwege. Das immer noch rudimentäre Verständnis der Aktivierung der Signalkaskaden, die nach Bindung des Liganden an den Rezeptor ausgelöst werden, reicht von der Identifizierung und Aktivierung von Proteinkinasen und Phosphatasen, über Signaltransduktionsmoleküle bis hin zu den DNA-bindenden Transkriptionsfaktoren. Der SFB hat sich als Schwerpunkt Zytokin-Rezeptoren und die Zytokinrezeptor-abhängigen Signalmoleküle als Zielstrukturen für therapeutische Beeinflussung der Zytokinwirkung gesetzt. Die

mittelfristigen Ziele des SFBs sind die Identifizierung von Rezeptormolekülen und Signalpeptiden als Targetmoleküle für therapeutische Beeinflussung, positive wie negative, der Zytokinwirkung durch entweder natürliche Peptide oder durch chemisch hergestellt spezifische Inhibitoren. Langfristig ist der klinische Einsatz dieser identifizierten Inhibitoren bzw. Stimulation dieser Zielstrukturen geplant. Der SFB befindet sich im achten Jahr der Förderung. Die derzeitige dritte Förderperiode hat am 01.01.2008 begonnen.

Teilprojekte

Projektbereich A: Modulation von Zytokinen und Zytokinrezeptoren

A04: Zytokine als Regulatoren der Anaphylatoxinwirkung

■ Projektleiter: Klos

A05: Die Rolle von TPO, c-Mpl und der c-Mpl abhängigen Signaltransduktion bei angeborenen Störungen der Hämatopoese

■ Projektleiter: Ballmaier, Welte

A06: Zytokin-abhängige Regulationsmechanismen bei T-Zell-vermittelten Dermatosen

■ Projektleiter: Wittmann, Werfel

A10: Stabilisierung von Cytokin-mRNAs durch den p38 MAP-Kinase Signalweg: Identifizierung und funktionelle Charakterisierung von beteiligten Proteinen

■ Projektleiter: Holtmann

A11: Die Rolle von oligodendrogialen Chemokinrezeptoren bei der Myelinisierung und Remyelinisierung

■ Projektleiter: Stangel, Brück

A12: Hemmung von Zytokinrezeptor-Signalkaskaden durch spezifische Inhibition der Genexpression mittels RNA-Interferenz

■ Projektleiter: Eder, Scherr

A14: Der Einfluss von Sphingosin-1-Phosphat auf die Steuerung von Komponenten der Lymphozytenmigration bei physiologischer und autoreaktiver Immunantwort

■ Projektleiter: Pabst, Förster

Projektbereich B: Zytokin-Rezeptor abhängige Signalwege

B01: G-CSF vermittelte Signaltransduktion in myeloischen Zellen von Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen

■ Projektleiter: Welte

B02: Die Signaltransduktionswege von c-Kit und verwandten Tyrosinkinasen

■ Projektleiter: Tamura-Niemann

B06: Beeinflussungen der Wirkungen pro-inflammatorischer Zytokine durch gentechnische Manipulation von MAP Kinasekaskaden in vitro und in vivo

■ Projektleiter: Kracht

B07: IRF-1 vermittelte Eliminierung von Tumorzellen: Mechanismus der Wirkungsweise

■ Projektleiter: Hauser

B09: Zytokine und atherosklerotische Plaqueentwicklung: Rolle der Zytokin-induzierten Akute-Phase-Reaktion, Chemokin- und TLR-Rezeptoren

■ Projektleiter: Schieffer, Drexler

B11: Die Aktivierung des MAPK und anderer Zytokin-induzierter Signalwege durch das K15 Protein des Kaposi Sarkom-assoziierten Herpesvirus/humanen Herpesvirus 8 (KSHV/HHV8)

■ Projektleiter: Schulz

B12: Untersuchungen zur physiologischen Funktion der MAPKAP Kinase 2 (MK2): Weitere Analyse des Phänotyps der MK2-knockout Maus und der MK2-abhängigen post-transkriptionellen Genregulation

■ Projektleiter: Gaestel

B13: Modulation der Zytokinexpression und Zytokin-gesteuerten Genexpression: Molekulare Mechanismen der Interaktion zwischen NF- κ B und NRF (NF- κ B Repressing Faktor)

■ Projektleiter: Nourbaksh

Projektbereich Z: Zentrale Aufgaben

Z01: SFB-Sekretariat (Talbot)

Z02: Identifizierung von differentiell regulierten Genen mittels DNA Microarrays.

■ Projektleiter: Kracht, Gaestel, Hauser.

Sonderforschungsbereich 587:

Immunreaktionen der Lunge bei Infektion und Allergie

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhard Pabst

■ **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Gerald-Friedrich Gerlach

Tel.: 0511 / 532-9840 • E-Mail: SFB587@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sfb587.html

Bei der lebenswichtigen Aufgabe der ständigen Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe nimmt die Lunge auch Schadstoffe in der Luft und mikrobielle Erreger und Allergene auf. Die Lunge hat nach dem Darmtrakt die größte Kontaktfläche zur Außenwelt. Die dramatische Zunahme von Allergien des Respirationstrakts wie dem Asthma bronchiale in den entwickelten Ländern ist in den einzelnen Schritten der Pathophysiologie nur im Ansatz verstanden. Dabei wird immer deutlicher wie wichtig das Alter bei der Reifung des Lungenimmunsystems und der ersten und wiederholten Exposition von Allergenen ist. Die Rolle der einzelnen Zellen des Immunsystems, deren Regulation über Zytokine, Chemokine und deren Rezeptoren in den einzelnen Kompartimenten der Lunge sind erst in Ansätzen bekannt. Auch in der Veterinärmedizin sind bakterielle und virale Infektionen der Lunge von enormer Bedeutung und trotzdem besteht ein großes Defizit in der Erforschung der Pathogenese, Therapie und Prophylaxe dieser Erkrankungen. Der ständig steigende Anteil der Lungenerkrankungen an allen Todesursachen, der Häufigkeit der Todesfälle auf Intensivstationen und der anerkannten Berufserkrankungen unterstreichen die gesundheitspolitische Relevanz der Erforschung der Entstehung dieser Erkrankungsgruppen und sind der Hauptgrund für die wiederholt beklagten Forschungsdefizite auf diesem Gebiet in Deutschland.

Im Projektbereich A wird die Interaktion von mikrobiellen Erregern (verschiedene Bakterien und Viren) mit Zellen der Lunge mit modernen zellbiologischen Methoden untersucht. Im Projektbereich B stehen die einzelnen Zellen des Immunsystems und deren Rolle bei Allergien und Infektionen der Lunge im Vordergrund. Ein Charakteristikum dieses SFBs ist nicht nur die breite Methodenvielfalt sondern dass vom in vitro System über Tiermodelle an Labornagern und veterinärmedizinisch relevanten Spezies bis zum kranken Menschen in kontrollierten Expositionsräumen das gemeinsame Ziel des besseren Verständnisses der Pathobiologie von Infektionen und Allergien besteht.

Die luftleitenden Anteile der Lunge (Trachea, Bronchialbaum) sowie der Anteil für den Gasaustausch (Alveolen) haben einen strukturellen Wandaufbau, der für diese Hauptfunktionen der Lunge optimal ist. Trotzdem muss der Körper vor dem Eindringen von Schadstoffen und mikrobiellen Erregern möglichst geschützt werden und im Normalfall eine protektive Immunantwort auslösen. Bei einer Fehlsteuerung kann es zu einer allergischen Reaktion wie dem Asthma bronchiale kommen.

An der Bearbeitung dieser komplexen Thematik von enormer klinischer Relevanz sind zahlreiche Forschergruppen der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), der Stiftung Tierärztliche Hochschule (TiHo), des Fraunhofer Instituts für Toxikologie und experimentelle Medizin (ITEM) und dem Helm-

holtz Institut für Infektionsforschung (Braunschweig) beteiligt. Wegen der guten Verkehrsanbindung zwischen dem Helmholtz-Institut und der MHH spielt die räumliche Trennung keine wesentliche Rolle. Das Helmholtz-Institut und die MHH haben einen Kooperationsvertrag, der ständig intensiviert wird und sich somit sehr bewährt hat.

Der SFB 587 wurde im März 2005 begutachtet und die 2. Förderperiode wurde für vier Jahre ab 1. Juli 2005 von den Gremien der Deutschen Forschungsgemeinschaft genehmigt.

Die Nachwuchsgruppe die Herr Pöhlmann in Erlangen geleitet hat ist bis zu deren Abschluss Ende März 2008 von der DFG an den SFB 587 angegliedert worden.

Teilprojekte

Publikationen aus 2006 (<http://www.mh-hannover.de/sfb587.html>)

Projektbereich A: Interaktionen mit Zellen der Lunge

A1: Das Fusionsprotein des respiratorischen Synzytialvirus und seine Wechselwirkung mit Epithelzellen

■ Projektleiter: G. Herrler, Virologie, TiHo

A2: Entwicklung viraler Vektoren für den gentherapeutischen Einsatz in der Lunge

■ Projektleiter: G. Zimmer, Virologie, TiHo

A4: Genexpression von *Actinobacillus pleuropneumoniae* im Verlauf der porcinen Pleuropneumonie

■ Projektleiter: G.-F. Gerlach, Mikrobiologie, TiHo

A5: Pathomechanismen von *Streptococcus suis* im Respirationstrakt

■ Projektleiter: P. Valentin-Weigand, R. Goethe, Mikrobiologie, TiHo

A9: Funktionelle Charakterisierung neuer Determinanten für die Kolonisation, Invasion und Persistenz von *Pseudomonas aeruginosa* im Respirationstrakt

■ Projektleiter: B. Tümmler, Päd. Pneumologie, MHH

A11: Bedeutung des Stickstoffmetabolismus und der Zellwandsynthese von *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium bovis* BCG für die Entzündungsreaktion in der Lunge

■ Projektleiter: F. C. Bange, Med. Mikrobiologie, MHH

A12: Lysosomale Zysteinproteasen (Kathepsine) als wichtige Komponenten der Abwehr mykobakterieller Infektionen

■ Projektleiter: T. Welte, U. Maus, Pneumologie, MHH

A13: Virale Faktoren des Lungenepithelzell-Tropismus und Mechanismen der Reaktivierung von Cytomegalovirus in der Lunge

■ Projektleiter: M. Messerle, Virologie, MHH

Projektbereich B: Zellen und Mediatoren bei Abwehrreaktionen der Lunge

B1: Induktion von lymphatischem Gewebe und Regulation von Lymphozytensubpopulationen für Immunreaktionen der Lunge

■ Projektleiter: R. Pabst, Anatomie II, MHH

B3: Die Bedeutung homöostatischer Chemokinrezeptoren bei der Wanderung von Immunzellen durch den unteren Respirationstrakt und bei infektiösen Erkrankungen der Bronchien und der Lunge

■ Projektleiter: R. Förster, Immunologie, MHH

B4: Neuroimmune Interaktion im chronischen Asthma

■ Projektleiter: A. Braun, Immunologie und Allergologie, ITEM

B5: Dendritische Zellen in der Lunge als Regulatoren der immunologischen Balance bei Allergie und Infektion

■ Projektleiter: G. Behrens, Klin. Immunologie, T. Tschernig, Anatomie II, MHH

B8: Die Interaktion zwischen allergischer Entzündungsreaktion und pulmonalem Surfactant-System beim Asthma bronchiale

■ Projektleiter: J. Hohlfeld, Pneumologie, MHH

B9: Mechanismen der Beeinflussung der allergischen Entzündung beim Asthma durch Umweltschadstoffe

■ Projektleiter: N. Krug, Immunologie/ Allergologie u. Klin. Inhalation, ITEM

B10: Die Bedeutung der C5aR Signalübertragung auf Alveolarmakrophagen für die Steuerung von Entzündungsprozessen der Lunge

■ Projektleiter: J. E. Gessner, Klin. Immunologie, MHH

B11: Einfluss von CD26 auf T zellabhängige allergische Prozesse

■ Projektleiter: A. Schmiedl, m. Stephan, Anatomie II, MHH

B12: Charakterisierung und Beeinflussung immunologischer Reaktionen bei CD4+ T-Zellver-mittelter Erkrankung der Lunge

■ Projektleiter: D. Bruder, J. Buer, Mucosale Immunität, GBF, J. Buer, Med. Mikrobiologie, MHH

B13: Funktionelle Rolle von VIP/PACAP-Rezeptoren beim allergischen Asthma bronchiale

■ Projektleiter: D. Groneberg, Pneumologie, MHH/ seit Juli 07 Charité Berlin

B14: Materno-fetaler Toleranztransfer im murinen Asthmodell

■ Projektleiter: G. Hansen, Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie, MHH

Z2: Lungenfunktionsmessungen

Projektleiter: H. G. Hoymann, A. Braun, Immunologie, Item

N01: Polysensibilisierung – Ansätze im Mausmodell zum besseren Verständnis

■ Projektleiter: A.-M. Dittrich, Nachwuchsgruppe

N02: Interaktion des HIV Hüllproteins mit zellulären Membranproteinen

■ Projektleiter: S. Pöhlmann, Virologie, MHH

Sonderforschungsbereich 599:

Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen

- **Sprecher:** Prof. Dr. Thomas Lenarz
- **Stellv. Sprecher:** Prof. Dr.-Ing. Friedrich Wilhelm Bach
Prof. Dr. Ingo Nolte
- **Geschäftsführer:** Dipl.-Ing. Gerrit Hohenhoff
Tel.: 0511 / 532 - 3026 • E-Mail: mueller.regina@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sfb599.html

Der Sonderforschungsbereich 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen“ ist eine interdisziplinäre Gemeinschaftseinrichtung der Medizinischen Hochschule Hannover, der Leibniz-Universität Hannover und der Tierärztlichen Hochschule Hannover. Es besteht eine enge Kooperation mit dem Laserzentrum Hannover, der Technischen Universität Braunschweig sowie dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig. In der Leitung des SFB sind alle 3 federführenden Hochschulen vertreten, der Sprecher Prof. Dr. T. Lenarz kommt aus der Medizin, die Geschäftsführung liegt am Zentrum für Biomedizintechnik (zbm), Fachbereich Maschinenbau der Leibniz-Universität Hannover, womit die interdisziplinäre Ausrichtung unmittelbar deutlich wird. Nach Abschluss der ersten Förderperiode Ende 2006 wurde von Seiten der DFG die Verlängerung des Forschungsprojektes zunächst für die Dauer von weiteren vier Jahren bewilligt.

Medizinische Implantate werden seit vielen Jahrzehnten erfolgreich in verschiedenen Bereichen eingesetzt. Beispielhaft seien hier Gelenkimplantate, Osteosynthesematerialien, Herzschrittmacher oder auch Gehörknöchelchenprothesen genannt. Diese Implantate können hinsichtlich der Gewebereaktion als bioinert bezeichnet werden. Zum Zeitpunkt der Erstantragstellung existierten auch einige Forschungsansätze zu bioaktiven Implantaten, die die gezielte Interaktion mit dem Wirtsgewebe zum Ziel haben. Ein Ziel stellt dabei die Biointegration dar, wie sie z.B. bei Zahnimplantaten zum Teil erreicht wurde.

Implantate können auch regenerative Funktionen übernehmen, indem sie die Gewebeneubildung induzieren (z.B. Knochenregeneration oder Knochenbruchheilung) und dabei resorbiert werden oder als biointegrierte Implantate sich mit dem ortständigen (neu gebildeten) Gewebe zu einer funktionellen und biologischen Einheit verbinden und somit Teil des Körpers werden. Diese so genannten biointegrierten Implantate erfüllen einerseits die ihnen zugeordnete Funktion z. B. Gelenk- oder Innenohrsersatz. Andererseits müssen sie als aktives Implantat in eine programmierte Wechselwirkung mit dem ortständigen Gewebe auf extrazellulärer und zellulärer Ebene treten, um die erwünschten biologischen Reaktionen zu induzieren, z.B. bei Mittelohrprothesen oder Neuroprothesen. Dazu werden eine entsprechende

Funktionalisierung der Oberfläche durch physikalische, chemische und biochemische Verfahren sowie eine Biologisierung durch extrakorporale Besiedelung mit spezifischen Zellen durchgeführt.

Die allgemeine Zielsetzung des SFB 599 greift die in vielen klinischen Einsatzbereichen medizinischer Implantate wesentlichen ungelösten Probleme auf:

- die unzureichende Dauerstabilität der Implantate wie z.B. Prothesenlockerung durch mangelnde Biointegration, unzureichendes biomechanisches Design oder Entzündungsreaktion infolge Prothesenabrieb
- die damit notwendige Reimplantation
- die damit einhergehenden Kosten
- die Notwendigkeit der Entfernung von Osteosynthesematerial nach erfolgter Knochenbruchheilung
- unspezifische Bindegewebsbildung mit ausbleibender zellspezifischer Implantateinbindung z.B. bei Neuroprothesen oder orthopädischen Implantaten
- die mangelnde Größenadaptation von Stents an das Wachstum sowie die Fibrose-Induktion
- Biofilmbildung

Der SFB 599 Biomedizintechnik konzentriert sich auf die Entwicklung verbesserter und neuer Implantate durch interdisziplinäre Grundlagenforschung, in der die Grenzen von Technik und Medizin durch einen Austausch von Fragestellungen, Methoden und Ergebnissen geöffnet werden. Dabei wird die gesamte Prozesskette in den Forschungsbereich einbezogen und umfasst die

- Werkstoffentwicklung und -herstellung nach medizinischer Frage- und Problemstellung statt der bisher häufig geübten Vorgehensweise, für neu entwickelte Werkstoffe Anwendungsgebiete in der Medizin zu finden
- die Anwendung neuer produktionstechnischer Systeme auf Medizinimplantate und die Rückführung der daraus gewonnenen Erkenntnisse in die Produktionstechnik
- Entwicklung und Weiterverwendung neue Verarbeitungs- und Prüfverfahren
- In vitro-Charakterisierung von Implantatmaterialien mit modernen Methoden der Zellbiologie und die Korrelation mit Versuchsergebnissen in vivo
- Entwicklung von darauf basierenden Screening-Methoden, die eine gezielte Auswahl der für den Tierversuch sinnvollen Materialien erlauben und die Anzahl der Tierversuche reduzieren helfen
- Transfer der Ergebnisse der Grundlagenforschung in Produktentwicklungen zusammen mit der medizintechnischen Industrie
- Aufbau weiterer Kooperationen auf der Basis einer Kultur der Zusammenarbeit

Teilprojekte

Projektbereich R: Resorbierbare Implantate

R1: Magnesiumdegradation

Entwicklung von biokompatiblen Magnesiumlegierungen und Untersuchung von deren Degradationsverhalten

■ Projektleiter: Bach/Uni-IW, Lenarz/MHH-HNO, Kietzmann/TiHo-PTP

R2: Magnesiumschwämme

Magnesiumschwämme als bioresorbierbare Implantate Biomedizintechnik (Bormann/Uni-IW, Hauser/HZI-CMIK)

■ Projektleiter: Jacob/Uni-IKM, Meyer-Lindenberg/TiHo-KkH, Windhagen/MHH-Ortho

R4: Mechanische Bearbeitung

Funktionsangepasste Bearbeitung medizinischer Implantate

■ Projektleiter: (Denkena/Uni-IFW, Thorey/MHH-Ortho, Meyer-Lindenberg/TiHo-KkH)

R6: Degradable Knochenimplantate

Optimierung der Knochenregeneration durch stabilitätsgesteuerte Implantatresorption unter Verwendung resorbierbarer Leichtmetalle

■ Projektleiter: Meyer-Lindenberg/TiHo-KkH, Windhagen/MHH-Ortho, S. Besdo/Uni-IKM

R7: Magnesiumstützgeflechte

Stabilisierende Magnesiumgeflechte zur Unterstützung von kardiovaskulärem Gewebeersatz im Hochdrucksystem

■ Projektleiter: Haverich/MHH-LEBAO, Bach/Uni-IW

Projektbereich D: Dauerhafte (permanente) Implantate

D1: Neue Medizinkeramiken

Biomimetische Synthese von Keramiken zum Einsatz als Kochenersatzstoffe in sterilen und kontaminierten Gebieten

■ Projektleiter: P. Behrens/Uni-ACI, Müller/HZI-CMIK, Lenarz/MHH-HNO, S. Besdo/Uni-IKM

D2: Nerven-Elektroden-Interaktion

Entwicklung eines Elektrodenarrays für optimierte Nerven-Elektroden-Interaktion

■ Projektleiter: Lenarz/MHH-HNO; Chichkov/LZH, Gross/HZI-RDIF, Menzel/TU Bs-ITC

D4: Keramikimplantate

Automatisierte Freiformflächenbearbeitung und Prüfung verschleißarmer Keramikimplantate

■ Projektleiter: Denkena/Uni-IFW, Hurschler/MHH-Ortho

D6: Totalendoprothesendesign

Numerische Simulation zum belastungsgerechten Design von Totalendoprothesen und Implantaten

■ Projektleiter: B.-A. Behrens/Uni-IFUM, Stukenborg-Colsman/MHH-Ortho, Nolte/TiHo-KkH

D7: Implantatoberflächen

Funktionalisierung von Implantatoberflächen

■ Projektleiter: Windhagen/MHH-Ortho, Menzel/TU Bs-ITC, Gross/HZI-RDIF, Möhwald/Uni-IW

D8: Dentale Implantate

Materialoptimierung und Funktionalisierung dentaler Implantat-Abutments

■ Projektleiter: Stiesch-Scholz/MHH-ZPR, Menzel/TU Bs-ITC, Hauser/HZI-CMIK, Bach/Uni-IW

D9: Biomimetische Keramiken

**Herstellung, Bearbeitung und mechanische Prüfung von biomimetischen Keramiken
Anorganische Chemie**

■ Projektleiter: Menzel/TU Bs-ITC, P. Behrens/Uni-ACI, Denkena/Uni-IFW) Ostermeier, MHH-Ortho, Hannover

D10: Steifigkeitsvariable Implantate

**Beeinflussung der Knochenheilung durch steifigkeitsvariable Implantate auf Basis von
Formgedächtnislegierungen**

■ Projektleiter: Gösling/MHH-UCH, Meier/LZH, Hurschler/MHH-Ortho

Projektbereich T: Transferprojekt

T1: Mikrostrukturierte Cochlea-Implantat Elektroden

**Entwicklung und Herstellung mikrostrukturierter Elektrodenoberflächen zur Reduktion
des Bindegewebswachstums auf Cochlea-Implantaten**

■ Projektleiter: Stöver/ MHH HNO, Chichkov/LZH

Verwaltungsprojekt

Z1: Verwaltung des Sonderforschungsbereiches

MHH HNO und Uni-ZBM

Sonderforschungsbereich 621:

Pathobiologie der intestinalen Mukosa

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster

■ **Stellvertreter:** Prof. Dr. Jürgen Wehland, HZI Braunschweig

Tel.: 0511 / 532-9726 • E-Mail: schuessler.sandra@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sfb621.html

Im Mai 2005 hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft der ersten Verlängerung des SFB 621 („Pathobiologie der intestinalen Mukosa“) für weitere vier Jahre zugestimmt. Für den gesamten Bewilligungszeitraum wurden für 17 Teilprojekte und ein Verwaltungsprojekt insgesamt Mittel in Höhe von 7,2 Millionen Euro bewilligt. Zusätzlich wurden von der DFG erfreulicherweise für die laufende Förderperiode Mittel zur Strukturierten Doktorandenausbildung (StrucMed) bewilligt. In diesem Programm erhalten Medizindoktoranden die Möglichkeit, im Rahmen einer strukturierten 9monatigen Doktorandenausbildung praktische und theoretische Kenntnisse der molekularen Biomedizinforschung zu erwerben und diese mit einer Dissertation zu beenden. Seit Beginn des StrucMed-Programms haben schon 51 Studenten das Forschungssemester erfolgreich durchlaufen. Im Sommer 2007 startete der dritte Jahrgang. Weitere 40 Studenten, wovon 15 über den SFB621 finanziert werden, haben im August 2007 ihre Arbeit in den beteiligten Abteilungen begonnen und werden voraussichtlich 2008 das Programm mit einer Dissertation abschließen. Die Promotion können die Studenten entweder durch Anfertigung einer Dissertation oder durch eine kumulative Arbeit, d.h. eine Publikation als Erstautor/in, erreichen. Im Januar fand das erste StrucMed Abschluss-Symposium statt, in dem die abgeschlossenen Projekte des Projektzeitraumes 2005/6 vorgestellt und anschließend lebhaft diskutiert wurden.

Im November wurde von der DFG Mittel für ein weiteres Teilprojekt bewilligt. Prof. Mathias Hornef, der im April einen Ruf auf eine W2-Professur am Institut für Medizinische Mikrobiologie der MHH angenommen hat, konnte erfreulicherweise auf Basis seiner Vorarbeiten für den SFB621 gewonnen werden. Er beabsichtigt innerhalb seines neuen Teilprojektes A12 den Einfluss konstitutiver Expression antimikrobieller Peptide im Darm auf die bakterielle Kolonisierung und die Infektionsanfälligkeit Neugeborener zu untersuchen. Zudem plant er regulierende Mechanismen zu identifizieren, welche die mikrobielle Besiedlung des Darmes aktiv beeinflussen. Weiterhin beabsichtigt Herr Hornef in vitro- und in vivo-Modelle zu entwickeln, die eine detaillierte Analyse enterischer antimikrobieller Peptide erlauben und sich somit hervorragend in den SFB integrieren.

Die intestinale Mukosa, die größte äußere Oberfläche des Makroorganismus, ist exponierte Grenzfläche des Organsystems Darm. Sie ist ein empfindlicher Seismograph für Störungen von außen (infektiös) und innen (immunologisch), wodurch ihre physiologischen Funktionen (Aufnahme und Ausscheidung) erheblich beeinträchtigt werden können. Die intestinale Mukosa hält dadurch Monopole, dass sie ein Kontinuum arbeitsteiliger, aber sehr unterschiedlicher Funktionsbereiche vom Magen bis zum Rektum darstellt und eine einlagige Grenzschicht bildet (Mukosa), die sich nicht in einem

Sterilraum befindet, sondern auf ihrer luminalen Seite eine höchstmögliche Mikroorganismen-Dichte aufweist. Die intestinale Mukosa ist mit verschiedenen Dichten unterschiedlicher Spezies konfrontiert, mit welcher der Makroorganismus von Mensch und Tier eine in vieler Hinsicht prägende und Lebensentscheidende Symbiose eingeht. Auf ihrer basolateralen Seite kommuniziert sie zudem mit verschiedensten Zellen der Submukosa, vor allem auch mit Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems.

Gemessen an diesen gewichtigen Rahmenbedingungen sind unsere Kenntnisse über die Grundlagen pathophysiologischer Aktionen und Reaktionen noch sehr lückenhaft, häufig spekulativ und hypothetisch, oft nur in Analogie zu Reaktionen anderer Organsysteme postuliert. Erhebliche Grauzonen bis zu weißen Flecken auf der „Landkarte“ des Darms gibt es vor allem bezüglich der Wirkung der polymikrobiellen Normalflora auf das Mukosa-assoziierte Immunsystem für die Prägung der Immunantwort in Richtung auf Toleranz oder Immunität. Weiterhin ist der cross talk zwischen Mikroorganismen und Mukosa, der trotz ein Kilogramm Bakterienmasse im Intestinaltrakt und einer großen Menge ununterbrochen anflutender, bakterieller Antigene in einer im Normalfall dauerhaft wirksamen Unterdrückung jeglicher Entzündungsreaktionen der Mukosa resultiert, wenig verstanden. Wissensdefizite bestehen weiterhin bei der Signalverarbeitung und Koordination bei mukosalen Transportvorgängen und den Strategien zur Protektion der Mukosa und daraus abgeleitete neue therapeutische Ansätze. Von hohem klinischem Interesse ist die Aufklärung der Bedeutung von Immunsystem, Mikroorganismen und zellulärer Dysregulation für die Entstehung von Darmerkrankungen.

Daraus resultieren drei Schwerpunktbereiche der Forschung, denen sich Forschergruppen aus der Medizinischen Hochschule Hannover, der Tierärztlichen Hochschule Hannover und dem Helmholtzzentrum für Infektionsforschung zugewandt haben:

Im Projektbereich A „Mukosales Immunsystem“ werden die Grundlagen erarbeitet, die uns das Verständnis für die zellulären und molekularen Mechanismen der mukosalen Dysregulation bei Autoimmun- und Infektionskrankheiten des Gastrointestinaltraktes vermitteln. Im Projektbereich B „Mikrobielle Interaktionen“ ist die Darmmukosa einerseits Angriffspunkt wechselnder bakterieller und viraler Krankheitserreger und andererseits dauerhafter Kolonisationsort kommensaler und fakultativ pathogener Mikroorganismen. Die Teilprojekte im Bereich B untersuchen im Tiermodell und in der Zellkultur die molekularen Grundlagen der Erregeranheftung und -persistenz sowie ihre Auswirkungen auf die Funktion und den Stoffwechsel der Zellen der intestinalen Mukosa. Die Aufrechterhaltung normaler Darmfunktionen hängt von der komplexen Regulation funktionell unterschiedlicher Zellen der Darmwand ab. Die Teilprojekte im Projektbereich C „Pathophysiologie“ untersuchen daher auf zellulärer und subzellulärer Ebene die Grundlagen dieser Regulationsmechanismen, deren Bedeutung für Funktionsstörungen der Mukosa sowie deren Beteiligung an der Entstehung und Manifestation von Magen-Darmerkrankungen.

Teilprojekte

A1: Die Funktion der Chemokine bei der Ausbildung der mukosalen Immunität, der Induktion der oralen Toleranz und der Entstehung der Kolitis

■ Projektleiter: Prof. Reinhold Förster, Medizinische Hochschule Hannover

A2: Genetische Analyse von Interleukin-10 produzierenden und auf Interleukin-10 antwortenden Zellen im darmassoziierten lymphatischen Gewebe

■ Projektleiter: Dr. Werner Müller, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

A4: Entwicklung und Testung neuer Strategien zur spezifischen Modulation des mukosalen Immunsystems

■ Projektleiter: Prof. Jan Buer / Dr. Dunja Bruder, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

A5: Der Beitrag von B-Zellsubpopulationen zur darmassoziierten humoralen Immunität

■ Projektleiter: Dr. Siegfried Weiß, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

A10: Die Steuerung des Mikroenvironment und der Immunantwort im mesenterialen Lymphknoten durch das afferente Lymphsystem aus der Darmwand

■ Projektleiter: Dr. Ulrike Bode / Prof. Reinhard Pabst, Medizinische Hochschule Hannover

A11: Struktur, Organogenese und Funktion von „solitary intestinal lymphoid tissue“

■ Projektleiter: Dr. Oliver Pabst, Medizinische Hochschule Hannover

A12: Die Rolle antimikrobieller Peptide bei der Etablierung und Erhaltung Darmhomöostase

■ Projektleiter: Prof. Dr. Mathias Hornef

B2: Molekulare Analyse der Reorganisation des Aktinzytoskeletts durch pathogene Escherichia coli

■ Projektleiter: Dr. Klemens Rottner / Prof. Jürgen Wehland, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

B5: Proinflammatorische Wirkung der Clostridium difficile Toxine A und B

■ Projektleiter: Prof. Ingo Just / Dr. Ralf Gerhard, Medizinische Hochschule Hannover

B7: Nutzung des S-Proteins des übertragbaren Gastroenteritis-Virus (TGEV) zur Erzeugung enterotroper Virusvektoren

■ Projektleiter: Prof. Georg Herrler, Stiftung Tierärztliche Hochschule

B8: Molekulare Grundlagen der Pathogenität von *Helicobacter hepaticus* in murinen Modellen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

■ Projektleiter: Prof. Sebastian Suerbaum, Medizinische Hochschule Hannover

B9: Sequenzierung von *E. coli* Nissle 1917: Funktionelle Genomanalyse in vivo und in vitro und molekulare Analyse probiotischer Effekte

■ Projektleiter: Prof. Florian Gunzer, Medizinische Hochschule Hannover (bis 30.06.07)

C3: Molekulare Grundlagen der mukosalen Regulation humaner UDP-Glukuronosyltransferasen (UGT)

■ Projektleiter: Prof. Christian Strassburg / Prof. Michael P. Manns, Medizinische Hochschule Hannover

C7: Genetische Modulatoren der Mukoviszidose im Gastrointestinaltrakt

■ Projektleiter: Prof. Burkhard Tümmler, Medizinische Hochschule Hannover

C8: Membrantopologie des Dünndarms in pathologischen und nicht-pathologischen Zuständen

■ Projektleiter: Prof. Hassan Y. Naim / Prof. Dr. Markus Pröpsting, Stiftung Tierärztliche Hochschule

C9: Molekulare Ursachen der Defektregulation der intestinalen Salzresorption bei Mukoviszidose und sekretorischer Diarrhöe – Rolle von PDZ-Domain bindenden Adapterproteinen

■ Projektleiter: Prof. Ursula Seidler, Medizinische Hochschule Hannover

Z1: Entwicklung, Zucht und Haltung keimfreier Mausstämmen und Durchführung gnotobiotischer Experimente

■ Projektleiter: Prof. Hans Jürgen Hedrich, Medizinische Hochschule Hannover

Z2: Zentrale Aufgaben des Sonderforschungsbereichs

■ Projektleiter: Prof. Reinhold Förster, Medizinische Hochschule Hannover

Sonderforschungsbereich 738:

Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate

- **Sprecher:** Prof. Dr. Michael P. Manns
- **Stellv. Sprecher:** Prof. Dr. Eva Mischak-Weissinger
- **Wiss. Sekretär:** Dr. Elmar Jaeckel

Tel.: 0511 / 532 -6811 • E-Mail: schendel.mandy@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sfb738.html

Im Mai 2007 hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft der Einrichtung des SFB 738 „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“ zugestimmt. Für den gesamten Bewilligungszeitraum von vier Jahren wurden für 16 Teilprojekte, 2 Serviceprojekte und ein Verwaltungsprojekt insgesamt Mittel in Höhe von 8,6 Millionen Euro bewilligt.

Durch die exzellenten technischen Erfolge der Transplantationsmedizin, einer verbesserten Immunsuppression und Therapie von Infektionen konnte das mittlere Überleben transplantierten Organe deutlich verbessert werden. Dadurch ergeben sich neue Herausforderungen an die Transplantationsmedizin: Das übergreifende Ziel SFB 738 ist die Induktion einer gewebsspezifischen Immuntoleranz unter Erhalt der generellen Immunkompetenz gegenüber Infektionen und Tumorentstehung. Im Bereich der soliden Organtransplantation stellt das chronische Transplantatversagen eine immer größer werdende Herausforderung dar. Dieses ist dabei nicht nur immunologisch bedingt, sondern auch durch Infektionen, Rekurrenz der Grunderkrankung und mesenchymale Umbauvorgänge gekennzeichnet.

Eines der Hauptprobleme der Blutstammzelltransplantation ist eine Vermeidung einer Graft vs. Host Erkrankung (GvH) unter Erhalt eines Graft vs. Leukämie Effektes (GvL). Daneben sind auch nach Stammzelltransplantationen Infektionen (insbes. auch durch Cytomegalievirus (CMV) ein klinisches Problem, welches eine erhebliche Morbidität der Patienten verursacht.

Aufgrund des Organmangels in der Transplantation solider Organe und neuer zell- und molekularbiologischer Möglichkeiten wird das Spektrum der Transplantationsmedizin zukünftig auch im steigenden Maße Zelltransplantationen und konditionierte Transplantate enthalten. Für die Verbesserung von Geweben und Zellen kommen dazu nicht nur bei zugrunde liegenden genetischen Erkrankungen genterapeutischer Maßnahmen sondern auch alternative Verfahren des Transfers von RNA oder Proteinen zum Einsatz.

Der SFB 738 versucht, sich diesen neuen Anforderungen der Transplantationsmedizin zu stellen und seinen Beitrag zu leisten. Die Basis des SFB in der MHH stellen die in mehreren Abteilungen stark vertretenen Immunwissenschaften und das umfangreiche Programm klinischer Transplantationen dar.

Der SFB 738 besteht aus drei Projektbereichen:

- Immunität und Toleranz nach Stammzelltransplantation
- Determinanten des Langzeitüberlebens solider Organe
- Neue Konzepte der molekularen und zellulären Transplantationsmedizin.

Die drei Projektbereiche verfolgen bei hoher methodischer und inhaltlicher Verzahnung dabei synergetische Ziele in der Erforschung von Immunität und Toleranz, einer Verbesserung der langfristigen Transplantatfunktionen und der Entwicklung neuer therapeutischer Maßnahmen. Die Umsetzung in der Klinik wird unter anderem auch dadurch gefördert, dass die Mehrheit der teilnehmenden Wissenschaftler aktiv in die Transplantationsprogramme der MHH und die Diagnostik von Transplantatfehlfunktionen involviert ist.

Unser vielfältiger Ansatz erlaubt die Untersuchung verschiedener thematischer Aspekte der Toleranzinduktion und der Optimierung der Transplantatfunktion in Tiermodellen und am Menschen.

Projektbereiche und Teilprojekte

Projektbereich A: Immunität und Toleranz bei Stammzelltransplantation

Im Projektbereich A werden zentrale Fragen bei Transplantation hämatopoetischer Stammzellen untersucht. Eines der Schlüsselprobleme ist die spezifische Induktion einer effizienten GvL ohne eine unspezifische Alloreaktivität in Form einer GvH auszulösen. Im vorliegenden SFB Antrag werden verschiedene Ansätze gewählt: Es werden sowohl regulative Einflüsse auf die GvH untersucht, als auch grundlegende Mechanismen und neue molekulare Marker erarbeitet, um GvL von GvH zu separieren. Ein selektives Brechen natürlicher Toleranzmechanismen gegenüber leukämischen Zellen, soll die Entwicklung neuer therapeutischer Interventionen ermöglichen.

A1 PD Dr. A. Franzke, Dr. Dunja Bruder

Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie und Onkologie, MHH. Arbeitsgruppe für Immuntoleranz, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung. Untersuchungen zur Transkriptionskontrolle regulatorischer T-Zellen in der allogenen Immunreaktion.

A2 Prof. Dr. E. Mischak-Weissinger, Prof. Dr. A. Ganser

Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie und Onkologie, MHH; Proteomics angewandt zur Erforschung der Toleranz und der Pathophysiologie der Graft versus Host Erkrankung nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation.

A3 PD Dr. M. Sauer, Prof. Dr. K. Welte

Klinik für Kinderheilkunde, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, MHH; Adoptive T-Zell-Therapie nach T-Zell-Rezeptor-Gen Transfer: Ein Ansatz zur selektiven Durchbrechung körpereigener Toleranz nach allogener, MHC-disparater Blutstammzelltransplantation bei akuter myeloischer Leukämie.

A4 Prof. Dr. C. Klein

Klinik für Kinderheilkunde, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, MHH; Mechanismen und Reversion Leukämie-induzierter Toleranz in präklinischen Mausmodellen.

A5 PD Dr. R. Jacobs, Prof. Dr. R.E. Schmidt

Klinik für Klinische Immunologie, MHH; NK-Zellen als regulatorische Effektorzellen bei der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen.

Projektbereich B: Determinanten des Langzeitüberlebens solider Organe

Im Projektbereich B werden Toleranzmechanismen nach Transplantation solider Organe untersucht. Ein besonderer Schwerpunkt soll auf regulatorischen T-Zellen (Treg) liegen. Es werden dabei unterschiedliche Aspekte einer Treg-vermittelten dominanten Toleranz am klinischen Material transplantierte Patienten untersucht. Grundlegende immunologische Aspekte regulatorischer T-Zellen in der allo-spezifischen Immunreaktion werden exemplarisch und kontrolliert in murinen Modellen erforscht. Da Virusreaktivierungen und Neuinfektionen ein übergreifendes Problem in der Transplantationsmedizin darstellen und häufig immunologisch vermittelte Transplantatmalfunktion induzieren, widmet sich ein Projekt der Erforschung CMV-spezifischer Virulenzfaktoren. Zusammengefasst bieten diese Projekte durch neue Erkenntnisse immunregulatorischer Prozesse im transplantierten Organ eine einmalige Möglichkeit, neue tolerogene Therapieverfahren zu entwickeln.

B1 Prof. Dr. R. Schwitzer, Prof. Dr. J. Klempnauer

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, MHH; Rolle regulatorischer T-Zellen bei der Entwicklung von donorspezifischen Adaptationsmechanismen nach klinischer Organtransplantation.

B2 PD Dr. T. Greten, PD Dr. H. Wedemeyer

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; CD4+CD25+ regulatorische T Zellen bei Patienten nach Lebertransplantation -immunologische und klinische Konsequenzen.

B3 Dr. G. Warnecke, Prof. Dr. A. Haverich

Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, MHH; T-Zell vermittelte anti-Spender Immunantwort bei klinischen Transplantatempfängern in vivo – Einfluss auf die Entwicklung einer Transplantatarteriosklerose

B4 Dr. E. Jaeckel, Prof. Dr. M. Manns

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Antigen-spezifische regulatorische T Zellen zur Therapie der allogenen Transplantatabstossung.

B5 Prof. Dr. R. Förster

Institut für Immunologie, MHH; Die Raum-Zeit-Verteilung regulatorischer T-Zellen bei der chronischen Organabstoßungsreaktion.

B6 Prof. Dr. M. Messerle

Institut für Virologie, MHH; Polymorphe Glykoproteine der CMV-RL11-Familie - Bedeutung für die CMV-Erkrankung bei Organtransplantierten.

Projektbereich C: Neue Konzepte der molekularen und zellulären Transplantationsmedizin

Im Projektbereich C werden die Grundlagen geschaffen, neue Konzepte der molekularen und zellulären Transplantationsmedizin in angewandte Verfahren weiterzuentwickeln. Dies betrifft neue Konzepte sowohl der Stammzelltransplantation, der Modifikation von Immunzellen als auch der Transplantation differenzierter Zellpopulationen. Letztere (wie z.B. die Gabe von ex vivo generierten Hepatozyten) sollen eine Alternative oder Übergangslösung zur Transplantation solider Organe für ausgesuchte Patienten darstellen. Ferner wird die Bedeutung mesenchymaler Umbauvorgänge in der chronischen Transplantatdysfunktion untersucht.

Die drei Projektbereiche verfolgen bei hoher methodischer und inhaltlicher Verzahnung synergistische Ziele: Die Induktion einer 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 Einrichtung stellt sich der SFB 738 zentralen Fragen der modernen Transplantationsmedizin und möchte innovative Lösungen erarbeiten.

C1 Prof. Dr. S. Kubicka, Prof. Dr. N. Malek

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Gentherapeutische Strategien zur Verbesserung der Hepatozytentransplantation.

C2 Prof. Dr. K.L. Rudolph

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Analyse der durch Telomerdysfunktion hervorgerufenen Veränderungen des Environments und deren Einfluss auf Funktion und Engraftment von Stammzellen.

C3 Prof. Dr. M. Ott, Dr. U. Modlich

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Abteilung für experimentelle Hämatologie, MHH; Lentiviral induzierte insertionelle Mutagenese in der Gentherapie von hereditären Lebererkrankungen.

C4 Prof. Dr. C. Baum, Prof. Dr. J. Bode

Abteilung für experimentelle Hämatologie, MHH. Arbeitsgruppe epigenetische Regulationsmechanismen, HZI; Reversible Zellmodifikation mittels pseudoretroviraler und epiretroviraler Transduktion.

C5 Prof. Dr. H. Kreipe, PD Dr. M. Mengel

Institut für Pathologie, MHH; Rekrutierung und Aktivierung mesenchymaler Zellen in Nierentransplantaten.

Z1 Prof. Dr. J. Buer, Dr. E. Jaeckel

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Identifikation, molekulare Charakterisierung und Isolation regulatorischer T Zellen

Z2 Prof. Dr. H. Haller, Prof. Dr. H. Kreipe, Prof. Dr. M. Manns

Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Institut für Pathologie, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Kontrollbiopsieprogramm nach Leber und Nierentransplantation.

Z3 Prof. Dr. M. Manns

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; SFB-Sekretariat.

Graduiertenkolleg1441:

Regulation of the Allergic Inflammatory Response in Lung and Skin, Hannover Medical School

■ **Chairman:** Prof. Dr. Thomas Werfel (Dept Dermatology)

■ **Vice Chairman:** Prof Dr. Jens Hohlfeld (ITEM)

■ **Coordinators:** Eva Satzke

Tel.: 0511 / 924 6450 • E-Mail: satzke.eva@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/grk1441.htm

Profile

The prevalence of allergic diseases is continuously increasing in western industrial countries as epidemiologic studies have clearly shown in the last years. Allergic diseases often display severe, chronic courses and many result in consequences which deeply impairs the patients' quality of life. The research on allergic diseases has to be interdisciplinary since different peripheral organs (particularly of the respiratory tract and the skin) are involved with organ-specific phenotypes. At the Hannover Medical School (MHH) scientific projects focusing on allergic inflammation in lung and skin have been successfully performed by a number of groups and been funded by the DFG including SFB projects (particularly in the SFB 566 and 587) for many years now. The initiation of a research training program on allergic inflammation was proposed by the council of the MHH and the Hannover Biomedical Research School (HBRS) because of the existing previous work in this field and an excellent infrastructure. It has now been funded since October 2006 and is integrated into the HBRS which coordinates programs for the education of young scientists (international MD/PhD programs, other GRKs, structured education of graduate students). The GRK clearly profits from the existing infrastructure of the HBRS (e.g. by adapting the established selection processes of applicants or mentoring program of its fellows, and by integrating the study program of the GRK into the concept of the HBRS). On the other hand, a specific study program on allergic inflammation is offered in English language by members of the GRK which is open to fellows of other graduate and postgraduate programs of the HBRS.

The scientific projects elucidate inflammatory mechanism in allergic reactions in peripheral organs. The focus of these projects lies on questions of the regulation, modulation of peripheral cellular tissue reactions which are initiated by local infiltrating T-cells, antigen-presenting-cells (APC) or mast cells and by the interaction of activated leukocytes with organ resident cells (e.g. epithelial cells). The GRK complements the already existing SFBs and focusses on a topic which has not been worked on in a specific interdisciplinary program so far at the Hannover Medical School.

The integration of the GKR into the HBRS facilitates scientific cooperation between fellows of the GRK and members of other programs in Hannover and working groups of invited speakers outside of Hannover.

Current status

The program started in October 2006 is now running with eight scientific projects.

The following list summarizes the names of the supervisors, their institutions and departments and the topic of the scientific project:

- PD Dr. Armin Braun (ITEM): Prevention of allergic inflammation and asthma by the synthetic TLR2/6 Agonist MALP-2
- Prof. Dr. Georg Behrens (Dept. Clin Immunology and Rheumatology): Antigenic targeting of dendritic cell subsets for tolerance induction to inhaled antigens
- Prof. Dr. Jens M. Hohlfeld (ITEM): Role of lung collectins surfactant protein A and D in Toll-Like-Receptor agonist modulated allergic inflammation
- Prof. Dr. Tobias Welte (Pneumology): Functional role of lysosomal proteinases in allergic airway inflammation
- Prof. Dr. Gesine Hansen (Pediatric Immunology): Role of the costimulatory molecule CD27 in allergic asthma
- Dr. Michael Stephan (Functional Anatomy): Expression and function of proline specific peptidases in allergic asthma
- Prof. Dr. Miriam Wittmann (Dermatology): Role of keratinocytes for the development and chronicification of allergic eczematous skin diseases
- Prof. Dr. Thomas Werfel (Dermatology): Autoallergic T-cell responses in atopic dermatitis

The following PhD students are currently working in the GRK:

Supervisor	PhD student
PD Dr. Braun	Saskia Knothe
Prof. Behrens	Jayendra Kumar Krishnaswamy
Prof. Hansen	Ann-Kathrin Behrendt
Prof. Hohlfeld	Carla Winkler
Dr. Stephan	Tihana Tasic
Prof. Welte	Carolin Pilzner
Prof. Werfel	Hari Balaji
Prof. Wittmann	Verena Schäfer

Moreover, a number of active associated PhD students and medical doctoral students joined the study programm of the GRK:

Supervisor	Medical doctoral student, associated PhD student
Dr. Braun	Simone-Monika Switalla, Sabine Rochlitzer, Frauke Prenzler
Prof. Hohlfeld	Carsten Schleh
Dr. Stephan	Inga Schünke, Jutta Schade,
Prof. Welte	Hans-Dieter Lauenstein

Prof. Werfel Maria Gschwandtner, Katja Vosskuhl
Prof. Wittmann Julius Renne, Jana Zeitvogel

A second workshop of the DFG GRK 1441 took part in the ITEM in November 2007 when all graduates, medical doctoral students and associated students presented and discussed their projects over the period of two days.

Moreover, six guest speakers were invited to the Hannover Medical School to give scientific talks on experimental allergy.

1. Local and systemic factors in atopic dermatitis: relation with atopy and other allergic diseases - Prof. Dr. Edward Knol, Utrecht, Niederlande
2. Prevention of allergic diseases, Prof. Dr. Eckard Hamelmann, Berlin
3. Nasobronchial crosstalk in allergic airways disease - Prof. Dr. Gert-Jan Braunstahl, Rotterdam, Niederlande
4. CD152 (CTLA-4): a central regulator of T cell differentiation - Prof. Dr. Monika Brunner-Weinzierl, Magdeburg
5. IgE-reactivity to human proteins - Dr. Irene Mittermann, Wien, Österreich
6. Regulation of pulmonary sensitization - Dr. Anna-Maria Dittrich, Hannover.

Graduiertenkolleg 705:

Charakterisierung pathophysiologischer Versuchstiermodelle – funktionelle und genetische Analysen

■ **Sprecher:** Prof. Hans-Jürgen Hedrich

■ **Koordinator:** PD Dr. Marie-Luise Enss

Tel.: 0511 / 924 6450 • E-Mail: enss.marie-luise@mh-hannover.de • www.animal-models.de/

Das GRK wurde bis 31. März 2007 gefördert mit einer Auslauffinanzierung für fünf Stipendiaten bis zum 30.09.2007. Fast alle Stipendiaten, die das GRK absolviert haben, setzen ihre Laufbahn in angesehenen Forschungseinrichtungen in In- oder Ausland oder in der pharmazeutischen Industrie fort. Dort werden sie die spezifischen Kenntnisse, die sie während ihrer Ausbildung erworben haben, weiter vertiefen. Insbesondere hat es sich laut Aussage dieser Stipendiaten als hilfreich erwiesen, dass ihnen die Sachkunde als Projektleiter für tierexperimentelle Untersuchungen (FELASA C analoger Kurs) und für gentechnisches Arbeiten vermittelt wurde. Die Stipendiaten haben in beiden Förderungszeiträumen eine eng zusammenarbeitende Gemeinschaft gebildet mit dem Ziel der gegenseitigen Unterstützung bei experimentellen Fragen, bei der Durchführung des Studienprogrammes und insbesondere zur Eingliederung der ausländischen Kommilitonen. Dieses Netzwerk besteht noch immer. Weiterhin stehen die Absolventen der zweiten Förderperiode auch mit Mitgliedern der ersten Gruppe in Verbindung; einige Absolventen des ersten Durchgangs wurden als „Junior Scientists“ zum Abschluss Symposium des GRK705-2 eingeladen (s. Anlage).

Neben der Netzwerkpflege wurde besonders die wissenschaftliche Selbstständigkeit und Eigenverantwortlichkeit trainiert. Hierzu gehörten beispielsweise, dass die Doktoranden ihren jeweiligen Sachmittel-Fonds selbst kontrollierten, die erforderliche Initiative zu Auswahl, Kontaktaufnahme und Umsetzung von Kongress- und Laborbesuchen entwickelten oder gemeinsam die komplette Planung und Durchführung des internationalen Symposiums organisierten, für das sie zusätzliche Finanzmittel aus der Industrie eingeworben hatten. Die trotz aller Ermunterung sehr unterschiedliche Reisetätigkeit der Stipendiaten ist überwiegend im jeweiligen Projekt und in der Person von Betreuer und Doktorand begründet.

Regelmäßige Fortschrittskontrollen durch die dreiköpfige „Tutorial Group“ sicherten den hohen wissenschaftlichen Anspruch und eine relativ strikte Zeitplanung des jeweiligen Projekts. So konnten alle Absolventen ihre Dissertationen nach durchschnittlich dreieinviertel Jahren einreichen. Diese sind überwiegend als Monographien abgefasst worden. Für die Erstellung einer eigentlich bevorzugten, kumulativen These müssen aufgrund der Anforderungen der beiden beteiligten Graduiertenschulen mindestens zwei Publikationen in einem wissenschaftlichen Journal publiziert oder zum Druck angenommen sein. Diese Form der These kann innerhalb einer dreijährigen Finanzierungsphase fast nur bei den Projekten gewählt werden, bei denen weder langwierige Zuchtexperimente erforderlich sind, noch neue Methoden etabliert werden müssen.

Projektspezifische Kooperationen haben sich durch methodisch bedingte Fragestellungen innerhalb der einzelnen Projekte und durch thematisch begründete Überlappungen zwischen verschiedenen beteiligten Arbeitsgruppen entwickelt.

Schwerpunkte des ausschließlich englischsprachigen Studienprogramms lagen auf der Vermittlung von Schlüsselqualifikationen, wie

- Tierexperimentelle Methoden, Nomenklatur der Versuchstiere, Zucht, Haltung und genetische Überwachung, Cryokonservierung, Schmerzausschaltung, Verhaltensbiologie, Gesundheitsdiagnostik und Versuchsbeeinflussung durch Umweltfaktoren. Transgene Tiermodelle, Mutagenese, Gentherapie, Entwicklungsbiologie.
- Erstellung einer wissenschaftlichen Hypothese, GLP, Good Scientific Practice, Bearbeitung eines wissenschaftlichen Projekts, das auf dem Einsatz eines Tiermodells basiert, Tierschutzbestimmungen, Gentechnikrecht, Literaturrecherche und -verwaltung, Statistik, wissenschaftliches Schreiben, Präsentationstechniken, wissenschaftliches Englisch, das Bewerbungsgespräch, Antragstellung auf Forschungsförderung, Bioethik, Ersatz- und Ergänzungsmethoden.

Die Projekte der Stipendiaten/Kollegiaten im Einzelnen:

Entwicklung, Charakterisierung und Anwendung eines Mausmodells der chronischen allergischen Atemwegsentzündung

■ Armin Braun, ITEM; Stipendiatin Barbara Fuchs

Charakterisierung von Chloridströmen und elektrogener Absorption der Nährstoffe bei CftrTgH(neoim)Hgu congenen Mäusen

■ Gerhard Breves, Physiologisches Institut, TiHo, Stipendiat Balazs Tóth

Angeborene Immunreaktionen in der Darmmucosa

■ Dirk Bumann, Nachwuchsgruppe „Mucosale Immunität“ MHH, Werner Müller, HZI Braunschweig; Kollegiatin Mandy Reichenbach

Physiologische Funktion des murinen UDP-Xylose-Transporters SLC35B4

■ Rita Gerardy-Schahn, Proteinchemie MHH; Stipendiatin Jutta Fuhlrott

Molecular characterization of signalling molecules that trigger acute inflammation in an animal model of lung disease

■ Johannes Gessner, Klin. Immunologie MHH; Stipendiaten Varsha Kumar, Shahzad Nawaz Syed, Kristina Wiege

Analysen von Genfunktionen im intestinalen Epithel

■ Achim Gossler, Entwicklungsbiologie, MHH; Stipendiat Aravind Sekhar:

Struktur-, Funktions- und molekularbiologische Untersuchungen zur syndromalen Netzhautdystrophie bei taubblinden LEW/Ztm-ci2 Ratten

■ Hans J. Hedrich, Dirk Wedekind, Versuchstierkunde, MHH; Stipendiatin Nadine Held

Funktionelle Bedeutung der Proteinkinase C_ε und der Glykoprotein- 130-abhängigen Signaltransduktion für das kardiale Remodeling nach Druckbelastung und Myokardinfarkt

■ Gunnar Klein, Kardiologie MHH; Stipendiat Praphulla Shukla

Die LEW.1AR1-iddm Ratte, ein neues Modell des insulinpflichtigen Diabetes mellitus – Identifizierung und funktionelle Charakterisierung von Diabetes-Suszeptibilitätsgenen und immunregulatorischen Mechanismen der Beta-Zellzerstörung

■ Sigurd Lenzen, Biochemie MHH, Hans J. Hedrich Versuchstierkunde MHH; Stipendiatin: Tanja Arndt

Functional Analysis of the Interleukin-10 (IL-10) Network by Induction of Colitis in Conditional IL-10 and IL-10 Receptor Knock-Out Mice

■ Werner Müller, Marina Greweling, HZI Braunschweig

Einfluss von Kalziumkanälen auf die Proteinexpression im Muskel zweier Tiermodelle: „dysgenic“ und „dyspedic“ Mäuse im Vergleich zum Wildtyp

■ Symeon Papadopoulos, Physiologie MHH; Stipendiat Fabian Tenne

Physiologische Charakterisierung von Per mutanten Mäusen

■ Stephan Steinlechner, Zoologie TiHo; Stipendiatin Violetta Pilorz

Charakterisierung von Neuropeptid Y-vermittelten Verhaltenseffekten in F344 Ratten-Substämmen mit unterschiedlicher Dipeptidylpeptidase IV Aktivität

■ Stephan von Hörsten, Anatomie MHH; Stipendiatin Nadine Frerker.

Europäisches Graduiertenkolleg:

Pseudomonas: Pathogenicity and Biotechnology

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Dr. Burkhard Tümmler

■ **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Dieter Jahn

Tel.: 0511 / 532-2920 • E-Mail: tuemmler.burkhard@mh-hannover.de • www99.mh-hannover.de/kliniken/kinderheilkunde/kfg/egs/index.htm

Profil

Das deutsch-dänische Europäische Graduiertenkolleg (International Research Training Group, IRTG) „Pseudomonas: Pathogenicity and Biotechnology“ bündelt das Ausbildungsprogramm und die Forschungsaktivitäten von drei deutschen (MHH, HZI, TU Braunschweig) und zwei dänischen (Universität Kopenhagen, Technische Universität Dänemark) Instituten, die in der Pseudomonasforschung international ausgewiesen sind. Das EGK wird seit Oktober 2000 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. Auf deutscher Seite hatte das Kolleg 2007 11 Doktoranden/innen und einen Postdoktorand, wobei anzumerken ist, dass zum 1. April 2007 eine Tiermedizinerin neu aufgenommen wurde. Zum 1. Oktober schied eine Stipendiatin nach Abschluß ihres Studiums aus, und ihr Platz wurde zum 1.11.2007 mit einer Stipendiatin aus Brasilien neu besetzt.

Dank der mittlerweile mehrjährigen intensiven Zusammenarbeit und den überlappenden wissenschaftlichen Interessen der Betreuer werden methodisch komplementäre und inhaltlich aufeinander abgestimmte Forschungsprojekte durchgeführt. Der eine Schwerpunkt des inhaltlich fokussierten Forschungsprogramms befasst sich mit Biofilmen und mikrobiellen Lebensgemeinschaften. Der zweite Schwerpunkt betreibt Forschung zur Pathogenese und Therapie der *Pseudomonas aeruginosa* Infektionen. Themen sind u.a. die Mechanismen der Adaptation von *P. aeruginosa* bei chronischen Infektionen des Respirationstraktes und die Genetik der Wirt-Erreger Interaktion. Ein weiterer Schwerpunkt liegt seit Oktober 2006 im Bereich der Klinischen Forschung zum Thema der Infektionsforschung sowie der Immunisierung gegenüber dem krankheitsauslösenden Keim.

Aktivitäten

Im Jahr 2007 nahmen die Stipendiatinnen und Stipendiaten an den monatlichen dreistündigen Seminaren an der MHH oder dem HZI teil, in denen sie über den Fortschritt Ihrer Projekte berichteten. Weiterhin besuchten sie die dreistündigen „Meet-the-Professor“-Veranstaltungen sowie die daran anschließenden Gastvorträge von Prof. Filloux, Marseille, Prof. E. Gulbins, Essen, Prof. F. Rojo, Madrid, Prof. G. Döring, Tübingen, Dr. A. Griffin, Edinburgh sowie Prof. L. Eberl, Zürich. Ein Gastvortrag von Dr. L. Dietrich vom MIT, USA, beendete im Dezember den Vortragszyklus. Die Stipendiaten und Stipendiatinnen besuchten im Jahr 2007 mehrere Konferenzen und Kongresse. Hervorzuheben ist die

„ASM-Conference on Pseudomonas 2007“ in Seattle, auf der fünf Stipendiatinnen und Stipendiaten ihr Poster vorstellten. Eine Stipendiatin nahm mit einem Poster an der „4th ASM Conference on Biofilms“ in Canada teil. Ein weiterer Stipendiat verbrachte zwei Monate bei seinem Co-Betreuer Dr. Reva an der Universität von Pretoria, Südafrika. Auf Einladung des Graduiertenkollegs kam Herr Dr. Reva im September/Oktober 2007 für 2 Wochen an die MHH, um die Studenten in kleinen Gruppen in das Thema „Phylogenomics“ einzuweisen.

Originalpublikationen von Studenten des Graduiertenkollegs

(fett markiert sind die Namen der Studenten und ihrer Betreuer im Kolleg)

Aguilló L, **Cámara B**, Martínez P, Latorre V, Seeger M. Response to (chloro)biphenyls of the polychlorobiphenyl-degrader Burkholderia xenovorans LB400 involves stress proteins also induced by heat shock and oxidative stress. FEMS Microbiol Lett. 2007;267:167-75.

Cámara B, Bielecki P, Kaminski F, **dos Santos VM**, Plumeier I, **Nikodem P**, **Pieper DH**. A gene cluster involved in degradation of substituted salicylates via ortho cleavage in Pseudomonas sp. strain MT1 encodes enzymes specifically adapted for transformation of 4-methylcatechol and 3-methylmuconate. J Bacteriol. 2007;189:1664-74.

Cámara B, Seeger M, González M, Standfuss-Gabisch C, Kahl S, Hofer B. Generation by a widely applicable approach of a hybrid dioxygenase showing improved oxidation of polychlorobiphenyls. Appl Environ Microbiol. 2007;73:2682-9.

Cámara B, Strömpl C, Verbarq S, Spröer C, **Pieper DH**, Tindall BJ. Pseudomonas reinekei sp. nov., Pseudomonas moorei sp. nov. and Pseudomonas mohnii sp. nov., novel species capable of degrading chlorosalicylates or isopimaric acid. Int J Syst Evol Microbiol. 2007;57:923-31.

Chang YS, **Klockgether J**, **Tümmler B**. An intragenic deletion in pilQ leads to nonpiliation of a Pseudomonas aeruginosa strain isolated from cystic fibrosis lung. FEMS Microbiol Lett. 2007;270:201-6.

Choi C, Münch R, Leupold S, Klein J, Siegel I, Thielen B, Benkert B, Kucklick M, **Schobert M**, Barthelmes J, Ebeling C, Haddad I, Scheer M, Grote A, Hiller K, Bunk B, **Schreiber K**, Retter I, Schomburg D, **Jahn D**. SYSTOMONAS--an integrated database for systems biology analysis of Pseudomonas. Nucleic Acids Res. 2007;35(Database issue):D533-7.

Fernández-Martínez E, **Bobadilla RA**, Morales-Ríos MS, Muriel P, Pérez-Alvarez VM. Trans-3-phenyl-2-propenoic acid (cinnamic acid) derivatives: structure-activity relationship as hepatoprotective agents. Med Chem. 2007;3:475-9.

Klockgether J, **Würdemann D**, **Reva O**, **Wiehlmann L**, **Tümmler B**. Diversity of the abundant pKLC102/PAGI-2 family of genomic islands in Pseudomonas aeruginosa. J Bacteriol. 2007;189:2443-59.

Meissner A, Wild V, Simm R, Rohde M, Erck C, Bredenbruch F, Morr M, **Römling U**, **Häussler S**. Pseudomonas aeruginosa cupA-encoded fimbriae expression is regulated by a GGDEF and EAL domain-dependent modulation of the

intracellular level of cyclic diguanylate. *Environ Microbiol.* 2007;9:2475-85.

Reva ON, Hallin PF, Willenbrock H, Sicheritz-Ponten T, **Tümmler B**, **Ussery DW**. Global features of the *Alcanivorax borkumensis* SK2 genome. *Environ Microbiol.* 2007 Dec. 12; [Epub ahead of print]

Schreiber K, Krieger R, Benkert B, Eschbach M, Arai H, **Schobert M**, **Jahn D**. The anaerobic regulatory network required for *Pseudomonas aeruginosa* nitrate respiration. *J Bacteriol.* 2007;189:4310-4.

Wiehlmann L, Munder A, Adams T, Juhas M, Kolmar H, **Salunkhe P**, **Tümmler B**. Functional genomics of *Pseudomonas aeruginosa* to identify habitat-specific determinants of pathogenicity. *Int J Med Microbiol.* 2007;297:615-23.

Wiehlmann L, Wagner G, **Cramer N**, Siebert B, Gudowius P, Morales G, Köhler T, van Delden C, Weinel C, Slickers P, **Tümmler B**. Population structure of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:8101-6.

Würdemann D, **Tümmler B**. In silico comparison of pKLC102-like genomic islands of *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiol Lett.* 2007;275:244-9.

Promotionen

Kerstin Schreiber (Dr.rer.nat., Deutschland): Changes in gene expression of *Pseudomonas aeruginosa* during the transition from aerobic to anaerobic growth (TU Braunschweig, Institut für Mikrobiologie, Prof. Dr. Dieter Jahn, Dr. Max Schobert).

Béatriz Patricia Cámara Herrera (Dr.rer.nat., Chile): Ecological importance of a new metabolic route observed in *Pseudomonads* fort he

degradation of chlorosalicylates (HZI, Dr. Dietmar Pieper).

Sonja Pawelczyk (Dr.rer.nat., Deutschland): Carbon sharing of *Pseudomonas* spp. in a 4-chlorosalicylate degrading consortium (HZI, Dr. Wolf-Rainer Abraham).

Britta Scheithauer (Dr.rer.nat., Deutschland): Culture-independent characterisation of microbial biofilm communities occluding biliary stents" (HZI, Dr. Dietmar Pieper, Prof. Dr. Kenneth N. Timmis).

Dieco Würdemann (Dr.rer.nat., Deutschland): Mobile Geninseln in *Pseudomonas aeruginosa* (MHH, Klinische Forschergruppe, Prof. Dr. Dr. Burkhard Tümmler).

Vinod Kumar Magadi Gopalaiah (Dr. rer. nat., Indien): The European CF Twin and Sibling Study: Genetic Susceptibility to Infectious Disease (MHH, Klinische Forschergruppe, Dr. Frauke Stanke).

Stipendiaten

Nina Cramer (Diplom-Biochemikerin, Deutschland – seit 01.08.2005): Intraclonal genome evolution of *P. aeruginosa* in the cystic fibrosis lung (MHH, Klinische Forschergruppe, Prof. Dr. Dr. Burkhard Tümmler, Dr. Lutz Wiehlmann).

Colin Davenport (MRes. Master of Research in Bioinformatics, Großbritannien/Neuseeland): Microbial genome signatures and their application in identification of orphan environmental sequences to assess complex microbial communities (MHH, Klinische Forschergruppe, Prof. Dr. Dr. Burkhard Tümmler, Dr. Oleg Reva, University of Pretoria, Südafrika).

Andreas Dötsch (Diplom-Biologe, Deutschland): Molecular mechanisms underlying the switch to

a biofilm forming Small Colony Variant (SCV) phenotype in *Pseudomonas aeruginosa* (HZI, PD Dr. Susanne Häussler).

Sarah Frank (Diplom-Ingenieurin (FH) Bioverfahrenstechnik, Deutschland): Key determinants of stress response in *Pseudomonas putida* (MHH, Klinische Forschergruppe, Prof. Dr. Dr. Burkhard Tümmler).

Imke Glass (Tierärztin, Deutschland): Pre-clinical optimisation of a *Pseudomonas* vaccine (MHH, PD Dr. Ulrich Baumann).

Julia Garbe (Diplom-Biologin, Deutschland): Regulation and biological function of *Pseudomonas aeruginosa* Usp-type proteins (TU Braunschweig, Prof. Dr. Dieter Jahn, Dr. Max Schobert).

Marcela Georgia Heck (Master in Agricultural and Environmental Microbiology, Brasilien, seit 1.11.2007): Functional biodiversity of *Pseudomonas* species in biofilm communities degrading polycyclic aromatic hydrocarbons (HZI, Dr. Wolf-Rainer Abraham).

Macarena Andrea Marín Arancibia (Diplom in molekularer Biotechnologie, Chile): New *Pseudomonas* enzymes acting on 4-substituted but-2-en-4-olides (HZI, Dr. Dietmar Pieper).

Sonja Pawelczyk (Diplom in Biotechnologie, Deutschland, bis 30.09.2007): Carbon sharing of *Pseudomonas* spp. in a 4-chlorosalicylate degrading consortium (HZI, Dr. Wolf-Rainer Abraham).

Gesa Puls (Diplom, medizinische Biotechnologie, Deutschland): Modulation of the host inflammatory response to *Pseudomonas aeruginosa* by TNF α receptor variants that determine cystic fibrosis disease severity (MHH, Klinische Forschergruppe, Dr. Frauke Stanke).

Florian Wölbeling (Master of Science in „Molecular Life Sciences“, Deutschland): Pre-clinical optimisation of a *Pseudomonas* vaccine (MHH, Immunologie und Klinische Forschergruppe, PD Dr. Ulrich Baumann, Dr. Lutz Wiehlmann).

IRTG 1273:

Strategien menschlicher Krankheitserreger zur Etablierung akuter und chronischer Infektionen

■ Sprecher: Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Tel.: 0511 / 532-6769 • E-Mail: suerbaum.sebastian@mh-hannover.de • www: <http://www.mh-hannover.de/4587.html>

Profil

Das Internationale Graduiertenkolleg 1273 "Strategien menschlicher Krankheitserreger zur Etablierung akuter und chronischer Infektionen" der Medizinischen Hochschule Hannover und des Karolinska Instituts, Stockholm, in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung und dem Swedish Institute for Infectious Disease Control besteht seit September 2006.

Das Hauptziel des Programms ist es, Nachwuchsforscherinnen und -forschern aus Deutschland und Schweden die Gelegenheit zu geben, im sich schnell verändernden Gebiet der Infektionsbiologie der menschlichen mikrobiellen Krankheitserreger in einer wissenschaftlich anregenden und international kompetitiven Umgebung zu promovieren. Das Kernelement des Programms ist ein gemeinsames Forschungsprogramm, das sich auf die Frage konzentriert, wie menschliche mikrobielle Krankheitserreger akute oder chronische Infektionen hervorrufen und wie der Wirtsorganismus auf persistierende Infektionen reagiert. Mehrere thematische Brennpunkte wurden mit dem Ziel ausgewählt, die Graduierten mit dem breiten Spektrum moderner Infektionsforschung vertraut zu machen und das breite Kompetenzspektrum des an den drei Institutionen vorhandenen Lehrkörpers zu nutzen. Gemeinsame Forschungsziele auf dem Gebiet der bakteriellen Infektionen, der Virus- und Parasiteninfektionen werden in insgesamt 25 Doktorarbeiten (14 in Deutschland und 11 in Schweden) verfolgt. Zusätzlich ist ein interdisziplinäres gemeinsames Studienprogramm aufgestellt worden, das von der etablierten Infrastruktur für Graduiertenkollegs profitiert, die sowohl an der MHH (Hannover Biomedical Research School, Center for Infection Biology) als auch am Karolinska-Institut (MTC Postgraduate Programme in Infection Biology) zur Verfügung steht. Es ist ein essentieller Teil des Programms, dass die Graduierten einen Teil ihrer Doktorandenzeit in den Laboren der schwedischen Partner am Karolinska Institut verbringen.

Aktueller Status

Das IRTG 1273 wird seit September 2006 durch die DFG finanziert. Die für die gesamte Laufzeit von 2006 bis 2010 zur Verfügung gestellten Mittel betragen 2,2 Mio. EUR. Die Finanzierung umfasst die

Stipendien, eine Koordinatorin auf Teilzeitbasis, Verbrauchsmittel und Mittel für Marketing, Reisen, Einladungen von Gastwissenschaftlern etc.

Im Jahr 2007 haben 15 Studenten in Deutschland an dem Programm teilgenommen (12 Frauen und 3 Männer, 1 Ausländerin und 14 Deutsche). Außerdem werden zwei Ambassador-Stipendien für Graduierte am Karolinska-Institut in Stockholm durch die Medizinische Hochschule Hannover und das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung finanziert. Ferner werden 9 schwedische Graduierte, die Mitglieder des IRTG 1273 sind, durch Mittel des Karolinska-Instituts finanziert.

Im August 2007 fand die Summer School in Schweden mit allen Graduierten und Projektleitern statt.

Graduierte und ihre Projektleiter

Molecular mechanisms of persistent Salmonella infection

■ Somedutta Barat (w, M. Sc, Indien), bis 31.06.2007; Prof. Dr. Förster/Dr. Bumann

Role of the LANA-1 protein of Kaposi's sarcoma herpesvirus/human herpesvirus 8 (KSHV/HHV8) in latent persistency by controlling the turnover of associated nuclear proteins

■ Susann Cordes (w, M. Mol. L. Sc. , Deutschland); (Prof. Dr. Schulz)

Exploitation of intact immune functions for Salmonella infections and dissemination

■ Sabrina Dähne (w, Dipl.-Biol., Deutschland); Prof. Dr. Förster/Dr. Pabst

Role of fumarate reductase and polynucleotide phosphorylase in persistence of Mycobacterium tuberculosis

■ Sarah Horst (w, Dipl.-Biotechnol., Deutschland); Prof. Dr. Bange

Effector-protein dependent signaling pathways and host responses in chlamydial persistence

■ Katrin Janik (w, Dipl.-Biol., Deutschland); Prof. Dr. Klos

Functional characterization of pathogen-induced regulatory T cells in chronic inflammation

■ Andreas Jeron (w, Dipl.-Biotechnol., Deutschland); Prof.Dr.Buer

Analysis of signal transduction events induced by pathogenic bacteria upon interaction with host cells: Comparative phosphoproteome analyses of the infected host cell

■ Sebastian König (m, Dipl.-Biotechnol., Deutschland); Prof. Wehland/Dr. Jänsch

Establishment of a new mouse model for *Streptococcus pneumoniae* infection by humanizing mice for the Polymeric Immunoglobulin Receptor (PIGR) gene

■ Meike Küting (w, M. L. Sc., Deutschland) bis 30.11.2007; Prof. Dr. Balling/Dr. Lengeling

Genetic adaption of *H. pylori* to the host individual

■ Stefanie Kuhn (w, Dipl.-Biol., Deutschland) bis 31.08.2007; Prof. Dr. Suerbaum

Immunomodulatory effects of *Helicobacter* infection and gastrointestinal colonization by other bacteria: the role of TRAF6 and ubiquitylation

■ Nina Lotzing (w, Dipl.-Biol., Deutschland); PD Dr. Josenhans

Intercellular communication in *Pseudomonas aeruginosa*

■ Mathias Müsken (m, Dipl.-Biotechnol., Deutschland); PD Dr. Häußler

Characterization of immune cells from HCV infected patients to improve vaccine design

■ Peggy Riese (w, Dipl.-Biol., Deutschland); Prof. Dr. Wehland/Dr. Häussler; Prof. Dr. Guzmán

Genetic adaption of *H. pylori* to the host individual

■ Lynn Schwarzer (w, Dipl.- Mol. Med. Univ., Deutschland) seit 01.09.2007; Prof. Dr. Suerbaum

Analysis of the mechanisms underlying the lethal synergism between viral and bacterial infections - role of Toll like receptors (TLR), especially TLR7

■ Sabine Stegemann (w, Dipl.-Biol., Deutschland); Prof. Dr. Wehland/Dr. Gunzer

The role of TRAIL in interferon alpha-mediated clearance of HCV in patients with acute and chronic hepatitis C

■ Kerstin Stegmann (w, M. Mol. Biotechnol., Deutschland)M; Prof. Dr. Manns/PD Dr. Wedemeyer.

BMBF-Kompetenznetz:

CAPNETZ-ambulant erworbene Pneumonien

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Tobias Welte

■ **Geschäftsführerin:** Grit Barten

Tel.: 0511 / 532-4344 • E-Mail: barten.grit@mh-hannover.de • www.capnetz.de

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert seit 2001 das Kompetenznetzwerk ambulant erworbene Pneumonie (CAPNETZ), um eine bessere Vernetzung zwischen Grundlagenwissenschaftlern und Versorgungsforschern auf der einen Seite und eine bessere Kooperation zwischen verschiedenen Ebenen der Versorgung (vom Hausarzt über den Facharzt bis zu Krankenhäusern und Universitätskliniken) zu ermöglichen.

Bis Ende 2007 wurden fast 7.000 Patienten in CAPNETZ eingeschlossen, klinisch und mikrobiologisch charakterisiert und über 6 Monate verfolgt. Mehr als 2.000 Patienten wurden ausschließlich im ambulanten Bereich behandelt, die größte je berichtete Kohorte von Pneumoniepatienten außerhalb des Krankenhauses. Aus dieser einmaligen Daten- und Materialsammlung konnte eine Reihe von wesentlichen Fragen zur Epidemiologie, Ätiologie, Risikostratifizierung, Diagnostik und Therapie der Pneumonie beantwortet und publiziert werden. So wurde ein einfaches, nur vier Items umfassendes Scoring System (CRB-65) etabliert, das ältere, komplizierte Instrumente ablöst und inzwischen europaweit als Standard gilt. CAPNETZ Daten führten zu einem besseren Verständnis atypischer Infektionen und erlaubten die Etablierung rationaler Therapiealgorithmen für die Pneumoniebehandlung. Damit gelang es erstmals auf der Basis Deutschlandspezifischer Erkenntnisse eine S3-Leitlinie zum Management der ambulant erworbenen Pneumonie zu entwickeln, an deren Implementierung in die klinische Praxis CAPNETZ wesentlich beteiligt war. In den letzten Jahren gewann die CAPNETZ Plattform zunehmende Bedeutung für die Evaluation neuer mikrobiologischer Techniken und Biomarker und zur Durchführung klinischer Studien mit neuen antimikrobiellen Substanzen.

Im Bereich der Grundlagenforschung wurden in erster Linie Arbeiten zur Pathogenitäts-Wirt-Interaktion für die wichtigsten Pneumonieerreger fertig gestellt. Wesentlich Erkenntnis war dabei, dass Faktoren der angeborenen und erworbenen Immunität mehr zur Prognose der Infektion beitragen als die Pathogenität des Erregers. Daher wurde unter Federführung von CAPNETZ im Rahmen der Ausschreibung „Innate Immunity“ ein Antrag gestellt und genehmigt, in dem die Suszeptibilität des Organismus auf verschiedenen Ebenen untersucht wird (PROGRESS). Die Klinik für Pneumologie der MHH bearbeitet in Zusammenarbeit mit dem HZI in Braunschweig Untersuchungen zur Proteomanalyse bei Pneumonie.

Ende 2009 wird die Förderung von CAPNETZ durch das BMBF auslaufen. Die Nachhaltigkeit der Fördermaßnahme war eines der Hauptanliegen des BMBF. CAPNETZ wurde daher im Dezember

2007 in eine Stiftung umgewandelt, wobei die Universität Ulm, die Charité Berlin und die MHH als Hauptverantwortliche für CAPNETZ in der Vergangenheit als Mitstifter dieser Stiftung fungieren. Alle Rechte an Daten und Materialien wurden auf die CAPNETZ Stiftung übertragen, T. Welte wurde als Vertreter der MHH zum Stiftungsratsvorsitzenden gewählt. Die Geschäftsführung von CAPNETZ wird in Zukunft unter Leitung von Grit Barten an der MHH arbeiten. Mit der Gründung der Stiftung wurde es möglich die Strukturen von CAPNETZ zu bewahren und unabhängig von der Förderung durch das BMBF weiterzuentwickeln. Die CAPNETZ Stiftung wird sich in Zukunft an internationalen Forschungsprojekten – unter anderem im Verbund mit HZI und anderen Kooperationspartnern der MHH - im Feld von Atemwegsinfektionen beteiligen und für Studien zur Diagnostikverbesserung und Biomarker- und Antibiotikaentwicklung zur Verfügung stehen. Sie bildet zudem die Kernstruktur, auf der Richtlinien zum Management der Pneumonie entwickelt und im ambulanten und stationären Bereich implementiert werden.

BMBF Kompetenznetz:

Hepatitis

- **Sprecher:** Prof. Dr. Michael P. Manns
- **Geschäftsführer:** Dr. Markus Cornberg
- **Projektmanagement:** Dipl. KultWiss. Bianka Wiebner
Tel.-Nr.: 0511 / 532-6819 • E-Mail: hep-net@mh-hannover.de • www.kompetenznetz-hepatitis.de

Profil

Das Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net) ist eines der Kompetenznetze in der Medizin, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert werden. Die virusbedingte Leberentzündung (Hepatitis) ist eine der weltweit häufigsten Infektionskrankheiten. In Deutschland sind annähernd eine Million Menschen an einer chronischen Virushepatitis erkrankt, verursacht durch die Viren B, C und D. Sie schädigen die Leber und führen zu einer schwelenden Entzündung. Das Organ baut sich in narbiges Bindegewebe um (Leberzirrhose) und kann ohne Behandlung schließlich versagen. Eine weitere Gefahr: Es entsteht Leberkrebs - das Hepatozelluläre Karzinom (HCC). Das Hep-Net unterstützt die bundesweite Erforschung von Leberentzündungen durch Viren (Hepatitis) und entwickelt einheitliche Diagnose- und Therapiestandards. Auch epidemiologische Daten werden gesammelt. Neben den Forschern an Unikliniken sind Krankenhäuser, niedergelassene Ärzte und Patienten-Selbsthilfegruppen eingebunden um sowohl eine horizontale als auch vertikale Vernetzung zu erreichen.

Horizontale Vernetzung: Es ist gelungen, die circa 120 namhaften Experten für Virushepatitis aus 25 Universitäten Deutschlands in einem horizontalen Netzwerk zu vereinen und arbeitsgruppenübergreifende, interdisziplinäre Forschungsvorhaben zu planen und durchzuführen. Die Forschungsprojekte des Hep-Net wurden thematisch orientierten Projektbereichen zugeordnet, die jeweils von einem Projektleiter koordiniert wurden. Ziel dabei war, redundante Fragestellungen innerhalb mehrerer Teilprojekte eines Forschungsgebietes, z.B. zur Genetik, zu vermeiden, Kommunikation und (personellen) Austausch zwischen den Teilprojekten zu verbessern und gemeinsame Publikationen in wissenschaftlichen Journalen zu erreichen. Forschungsschwerpunkte der Grundlagenprojekte waren die Untersuchung genetischer und immunologischer Aspekte der Erkrankungen, die Untersuchung der Progressions- und Resistenzentwicklung sowie neuer Therapiestrategien in Zellkultur- und Tiermodellen. Weitere Projekte im Hep-Net beschäftigten sich mit der Qualitätssicherung in der Diagnostik sowie Fragen zur Epidemiologie und zu Public Health. Darüber hinaus wurden die „Infrastrukturprojekte“ (core facilities) konsolidiert, die allen klinischen und Grundlagenprojekten zur Verfügung standen, um die horizontale Vernetzung zu verbessern. Dazu gehörten z.B. die zentrale IT-Unit in München und die Biomaterialbanken in Essen und Köln. Hauptziel der geförderten Forschungsprojekte im Hep-Net ist die Verbesserung der Diagnose und der Therapie der chronischen Virushepatitiden B und C.

Vertikale Vernetzung: Ein weiteres genauso wichtiges Ziel ist die vertikale Vernetzung durch eine

Zusammenarbeit zwischen den Universitäten, nicht-universitären Kliniken, niedergelassene Ärzten bis hin zu den Patienten. Ziel der Vernetzung ist es einheitliche Diagnoserichtlinien und Therapierichtlinien für die Hepatitis zu schaffen. Es ist gelungen sowohl für die histologische Diagnose als auch die Therapie in Zusammenarbeit mit den Fachgesellschaften Konsensuskonferenzen durchzuführen und Leitlinien zu erstellen (Cornberg et al., 2007b; Fleig et al., 2004; Manns et al., 2004; Schirmacher et al., 2004).

Highlights aus der Arbeit des Kompetenznetz Hepatitis

Akute Hepatitis C

Eines der wesentlichen Highlights des Hep-Net, das auch weltweit große Beachtung gefunden hat, ist die Durchführung von klinischen Studien zur akuten Hepatitis C. Die Hep-Net Studien Kohorte von Patienten mit akuter Hepatitis C ist weltweit einzigartig. Eine erste Studie zur akuten Hepatitis C mit dem Ziel der Vermeidung einer Chronifizierung der Infektion wurde bereits vor Beginn des Hep-Net unter Leitung von Prof. Dr. M. P. Manns in einer nationalen Zusammenarbeit von Universitäten, Krankenhäusern und niedergelassenen Ärzten durchgeführt. In der ersten Studie konnten 44 Patienten mit einer akuten Hepatitis C Infektion eingeschlossen werden. Durch die frühzeitige Behandlung mit Standard-Interferon alfa konnte bei 43 Patienten (98%) die Chronifizierung verhindert werden (Jaeckel et al., 2001). Nur durch die Kooperation von niedergelassenen Ärzten und Schwerpunktkliniken mit den Universitäten war dieser Erfolg möglich, da die akute Hepatitis C aufgrund oftmals fehlender klinischer Symptome eine selten diagnostizierte Erkrankung darstellt. Ziel des Hep-Net war und ist es, die Aufmerksamkeit aller Ärzte und auch Patienten auf diese Infektionserkrankung zu erhöhen, sodass mehr Patienten mit akuter HCV-Infektion erkannt werden und somit auch mehr Patienten rechtzeitig therapiert werden können. Im Rahmen des Hep-Net konnte diese erste deutschlandweite Kohorte von Patienten mit akuter Hepatitis C durch die „German Hep-Net Acute Hepatitis C Study Group“ im Langzeitverlauf beobachtet werden (Wiegand et al., 2004). Außerdem wurde eine Folgestudie zur frühen Behandlung der akuten Hepatitis C-Infektion mit pegyliertem Interferon alfa-2b für 24 Wochen („Akute HCV II Studie“) durchgeführt, an der wiederum vor allem viele niedergelassene Ärzte und Schwerpunktkliniken teilnahmen. In dieser Folgestudie des Hep-Net konnten in kürzerer Rekrutierungszeit mehr als doppelt so viele Patienten in mehr als doppelt so vielen Zentren frühzeitig behandelt werden. Der Erfolg der Therapie mit pegyliertem Interferon war mit 89 % wiederum beeindruckend und international wegweisend (Wiegand et al., 2006). Aktuell werden in der neuesten Studie des Hep-Net unter Leitung zweier Studienzentralen in Hannover und München (Prof. Dr. M. P. Manns, Prof. Dr. G. R. Pape) zur akuten Hepatitis C („Akute HCV III Studie“) weitere dringende Fragestellungen, wie z.B. der richtige Zeitpunkt des Therapiestarts, behandelt. Diese Studie wird wegweisend sein, wie man letztendlich bei der akuten HCV-Infektion vorgehen soll. Die Rekrutierungsphase ist beendet und die Ergebnisse werden Ende 2008 erwartet.

S3-Leitlinienerneuerung

Ein weiteres Highlight der Arbeit des Kompetenznetz Hepatitis war die Überarbeitung nationaler Leitlinien. Ein Update-Prozess der bis 2007 gültigen S3-Leitlinie zum Management der chronischen Hepatitis B Virusinfektionen wurde erfolgreich vom Hep-Net koordiniert. Der Leitlinienprozess

berücksichtigte alle involvierten Fachgesellschaften in den Bereichen Gastroenterologie, Chirurgie, Viszeralchirurgie, Infektiologie, Virologie, Pathologie und Pädiatrie. Die Geschäftsstelle des Hep-Net stellte das Leitliniensekretariat. Die Konsensuskonferenz erfolgte zum Abschluss der 2. FP am 27.1.2007 in Göttingen. Die Publikation der Leitlinie erfolgte im Juni 2007 (Cornberg et al., 2007b). Leitlinien sind besonders wichtig, um einheitliche Diagnose- und Therapiemaßnahmen zu erreichen. Sie zeigen dem behandelnden Arzt anhand evidenz-basierter Empfehlungen einen Handlungskorridor auf, wie er Patienten mit Hepatitis B und C diagnostiziert und behandelt, und stellen ein wichtiges Instrument für die vertikale Vernetzung dar. Die Leitlinie wurde aufgrund der exzellenten Methodik international sehr beachtet, so dass auch eine Publikation in englischer Sprache erfolgte (Cornberg et al., 2007a).

Nachhaltigkeit

Das Kompetenznetz Hepatitis ist ein Zusammenschluss von Grundlagenforschern, Klinikern und Patientengruppen mit dem Ziel der Eradikation der Virushepatitiden.

Nach Ende der Förderung durch das BMBF soll das Netzwerk erhalten bleiben; eine autarke Nachhaltigkeit ist das Ziel. Ende 2006 wurde die Deutsche Leberstiftung gegründet, um die Arbeit des Hep-Net nach Auslaufen der Förderung durch das BMBF ab 2010 langfristig zu sichern.

Vorstand der Deutschen Leberstiftung

Prof. Dr. M.P. Manns, Medizinische Hochschule Hannover (Vorsitzender)

Prof. Dr. S. Zeuzem, Universitätsklinikum Frankfurt (Stellv. Vorsitzender)

Prof. Dr. H. P. Dienes

Prof. Dr. C. Niederau

Prof. Dr. M. Roggendorf

Stiftungsrat der Deutschen Leberstiftung

Gesellschaft für Virologie e.V., vertreten durch Prof. Dr. Thomas Mertens

Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e. V., vertreten durch Dr. S. Mauss

Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V., vertreten durch Prof. Dr. H. H. Kreipe

Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V.

Deutsche Leberhilfe e. V., vertreten durch Achim Kautz

Hep-Net e. V., vertreten durch Dr. Markus Cornberg

Medizinische Hochschule Hannover, vertreten durch Holger Baumann

Universitätsklinikum Frankfurt, vertreten durch Prof. Dr. Roland Kaufmann

Deutsche Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber e.V., vertreten durch Prof. Dr. Elke Roeb

Selbsthilfe Lebertransplantierte Deutschland e. V., vertreten durch Egbert Trowe

Kuratorium der Deutschen Leberstiftung

Deutsche Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber e.V., vertreten durch Prof. Dr. Elke Roeb

Selbsthilfe Lebertransplantierte Deutschland e. V., vertreten durch Egbert Trowe

Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e. V., vertreten durch Dr. S. Mauss

Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V., vertreten durch Prof. Dr. med. H. H. Kreipe

Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V.

Deutsche Leberhilfe e. V., vertreten durch Achim Kautz

Hep-Net e. V., vertreten durch Dr. Markus Cornberg

Medizinische Hochschule Hannover, vertreten durch Holger Baumann

Universitätsklinikum Frankfurt, vertreten durch Prof. Dr. Roland Kaufmann

Prof. Dr. M. P. Manns, vertreten durch Prof. Dr. M. P. Manns

Roche Pharma AG, vertreten durch Dr. Otfried Wolf

Novartis Pharma GmbH/Idenix Germany GmbH, vertreten durch Dr. Jürgen Zimmermann

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, vertreten durch Dr. Ravi Walli

Gilead Sciences GmbH, vertreten durch Ingeborg Kuhn-Hartmann

essex pharma GmbH, vertreten durch Dr. Jutta Wendel-Busch

Forschungsprojekte

Projekt 1.1: Zentrale Geschäftsstelle

■ Projektleiter: Prof. Dr. M. P. Manns, Medizinische Hochschule Hannover

Projekt 1.2: Zentrale Information Unit (Homepage, Datenbank, Server)

■ Projektleiter: Dr. T. Müller, Ludwig-Maximilians-Universität München

Projekt 1.3: Serum und DNA Bank

■ Projektleiter: Prof. M. Roggendorf, Universitätsklinikum Essen

Projekt 1.4: Gewebe Bank und zentraler Pathologe

■ Projektleiter: Prof. Dr. H. P. Dienes, Klinikum der Universität zu Köln

Projekt 7: Hep-Net Studien Haus

■ Projektleiter: Prof. Dr. M. P. Manns, Medizinische Hochschule Hannover; Prof. Dr. S. Zeuzem, Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt

Projekt 3.6: Vertikale Vernetzung: Ein Versorgungsforschungsprojekt in Zusammenarbeit mit der Deutschen Leberhilfe und Niedergelassenen Ärzten

■ Projektleiter: Prof. Dr. C. Niederau, St. Josef Hospital Oberhausen; A. Kautz, Deutsche Leberhilfe e.V. Köln; Dr. D. Hüppe, Hepatologische Schwerpunktpraxis im bng Herne; Prof. Dr. A. Krämer, Universität Bielefeld; PD Dr. S. Roß, Universitätsklinikum Essen; Prof. Dr. K. Stark, Robert-Koch-Institut Berlin; Prof. Dr. W. Schmiegel, Knappschafts Krankenhaus Bochum; Prof. Dr. H. L. Tillmann; Prof. Dr. W. E.

Fleig Universitätsklinikum Leipzig; Prof. Dr. M. P. Manns, Dr. M. Cornberg, PD Dr. H. Wedemeyer, Prof. Dr. F. W. Schwartz, Dr. C. Krauth, Medizinische Hochschule Hannover

Projekt 10.1.5: Grundlagenverbundprojekt: Genetic epidemiology group in viral hepatitis: efficient and reliable identification of risk genes influencing outcome and fibrosis progression

■ Projektleiter: PD Dr. T. Berg, Charité Campus Virchow-Klinikum Berlin; Prof. Dr. F. Lammert Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg/Saar; Prof. Dr. C. Strassburg, Medizinische Hochschule Hannover

Projekt 13.5: Grundlagenverbundprojekt: Establishment of a German virological network to study the role of virus neutralizing antibodies in hepatitis C virus (HCV) elimination

■ Projektleiter: Prof. Dr. R. Bartenschläger, Universität Heidelberg; Prof. Dr. T. Baumert, Universität Freiburg; PD Dr. J. Petersen, Universitäts-Klinikum Hamburg-Eppendorf; Prof. Dr. H. Meisel, Charité Campus Mitte Berlin

Weitere durch das BMBF, EU und Industriepartner geförderte Forschungsprojekte des Kompetenznetzes

Hep-Net Study House:

Für die Durchführung klinischer Studien wurde unter Leitung von Herrn Professor Dr. S. Zeuzem und Herrn Professor Dr. M. P. Manns das Hep-Net „Study-House“ (TP 7) etabliert. Das „Study-House“ bietet eine biometrische Beratung für alle Netzpartner an und hat Richtlinien erarbeitet, anhand derer eingereichte Studienprotokolle nach wissenschaftlichen und biometrischen Gesichtspunkten begutachtet und als „Hep-Net gefördert“ oder „Hep-Net geprüft“ in das Studienregister des Hep-Net aufgenommen werden können. Für die Begutachtung neuer Studien wurde ein Expertengremium bestimmt. An der Begutachtung und Betreuung klinischer Studien war auch die Biometrikerin des Hep-Net Studienhauses, Prof. Dr. E. Herrmann sowie die Hep-Net Zentrale beratend beteiligt.

Aufgrund neuer Medikamentenentwicklungen und zukünftiger Perspektiven (spezifische Enzymhemmer, immunologische und molekularbiologische Therapieverfahren) wurden und werden viele groß angelegte klinische Studien benötigt um diese neuen Therapiemöglichkeiten zu analysieren. Für diese klinische Forschung sind gut organisierte multizentrische Strukturen notwendig, um im internationalen Vergleich bestehen zu können. Deshalb war die Konsolidierung des deutschen Studienhauses für klinische Studien der akuten und chronischen Virushepatitis eines der Hauptziele von Hep-Net. Verschiedene Studien (vor allem Phase III, IV und Therapieoptimierungsstudien, TOS) zu bisher verfügbaren Medikamenten für die Hepatitis C (akute Infektion, Verbesserung der Verträglichkeit, Patienten mit fehlendem virologischen Ansprechen, Viruskinetik der ersten Wochen, Behandlungsschemata, extrahepatitischen Manifestationen) und Hepatitis B (spezielle Indikatoren für chronisch infizierte Patienten, z.B. post-transplantal, Koinfektionen, Mutanten, extrahepatitischen Manifestationen) waren und sind weiterhin geplant. Die geschaffene Infrastruktur für klinische Prüfungen soll je nach Verfügbarkeit

neuer spezieller Medikamente die Organisation von Phase I-III Studien ermöglichen. Hep-Net und sein Studienhaus sollten ein wichtiger Partner der pharmazeutischen Industrie werden und bleiben, um in Hep-Net-Zentren Patienten für deren nationale und internationale Studien zu gewinnen.

Als Voraussetzungen für die teilnehmenden Zentren an den klinischen Studien gelten die vorherige Teilnahme an internationalen multizentrischen Phase I-III Studien oder die erfolgreiche Durchführung von „investigator-initiated“ Studien, Erfahrung mit und strikte Einhaltung der ICH/CPMP Richtlinien „Good Clinical Practice“, spezialisierte hepatologische Ambulanz und Kliniken mit einem lokalen Netzwerk. Dadurch können innerhalb kurzer Zeiten eine ausreichende Anzahl von Patienten rekrutiert werden sowie eine Transparenz von laufenden klinischen Studien erreicht werden.

Durch die Struktur des Hep-Net Study-House ist es gelungen, eigene Therapiestudien als Sponsor durchzuführen. Dafür wurden Drittmittel von Pharmafirmen eingeworben. Insgesamt konnten bislang 19 Studien im Studienhaus durchgeführt werden. Die durchgeführte Studie zur Therapie der Hepatitis B und D Ko-Infektion ist z.B. die bislang weltweit größte Studie für diese besonders gefährdete Patientengruppe. Durch das Hep-Net Studienhaus anerkannte Studien werden in einem Hepatitis-Studienregister auf der Internetseite des Hep-Nets vorgestellt. Dieses Studienregister soll erweitert werden, auch im Hinblick auf internationale multizentrische Studien unter deutscher Beteiligung (fakultativ) sowie hinsichtlich eines „Feasibility Registers“ für die Netzpartner des Hep-Net.

Registration der Studien in internationalen Studien-Registern

Trial / name of the study	Principle investigator	Register	Registration-No.
PRAMA-Study (no. 4)	S. Zeuzem, University of Saarland, Homburg	ClinicalTrials.gov	NCT00127777
TRELA-Study (no. 5)	P. Buggisch, University Hospital Eppendorf, Hamburg	ClinicalTrials.gov	NCT00299923
CIPPAD (no. 6)	M. Schäfer, Ev. Huyssenstift, Essen	ClinicalTrials.gov	NCT 00136318
REDD 2/3 (no. 8)	M. P. Manns, Medizinische Hochschule Hannover	controlled-trials.com	ISRCTN 45169013
German Hep-Net Acute HCV III Study (no. 13)	M. P. Manns, Medizinische Hochschule Hannover	controlled-trials.com	ISRCTN 88729946
GIHALT (no. 15)	M. P. Manns, Medizinische Hochschule Hannover	controlled-trials.com	ISRCTN 51477478
International DELTA-Hepatitis Intervention Trial (no. 18)	M. P. Manns, Medizinische Hochschule Hannover	controlled-trials.com	ISRCTN 83587695
GAHB Study (no. 19)	H. L. Tillmann, Leipzig	Current Controlled Trials	ISRCTN 07772084

Außerdem wurde eine logistische Infrastruktur geschaffen und eine Online-Datenerfassung und Online-Randomisierung (zurzeit für die REDD 2/3, die akute Hepatitis C- und Delta-Studie) etabliert. Zudem bietet das Hep-Net Studienhaus Unterstützung bei der Planung (z. B. dem Erstellen von Studienplänen, zentrale biometrische Beratung, der Zusammenarbeit mit Ethikkommissionen), der Patientenrekrutierung (Vermittlung von Kontakten zu Prüfarzten, Patienten- und Ärzteschüren), dem Monitoring und der Auswertung (zentrale biometrische Beratung) der zertifizierten klinischen Studien an.

Virgil:

Die bisher erzielten Ergebnisse des Hep-Net aus den ersten drei Förderjahren konnten bereits in europäische Kooperationsprojekte, wie dem EU-geförderten VIRGIL-Netzwerk (network of excellence for combating viral resistance) zur Erforschung von viralen Resistenzen, einfließen und zu weiteren Synergieeffekten beitragen. Ziel von VIRGIL ist die Bekämpfung von Resistenzentwicklungen im Bereich der Hepatitis B und C sowie bei der Influenza-A-Virusinfektion. Das Augenmerk liegt dabei speziell auf medikamenten-induzierten Resistenzentwicklungen. Homepage: www.virgil-net.org/

Neues HCV Verbundprojekt:

Basierend auf dem Zusammenschluss einzelner Grundlagenprojekte im Hep-Net, zusammen mit den Materialbanken des Hep-Net, konnte ein erfolgreicher Antrag für ein HCV-Verbundprojekt beim BMBF gestellt werden. Federführung des Projektes hat Prof. Zeuzem (Frankfurt). Der Zusammenschluss erfolgte im Rahmen einer Ausschreibung des Gesundheitsforschungsprogramms „Forschung für den Menschen“ der Bundesregierung mit dem Titel „Forschungsnetze zu Empfänglichkeit und Resistenz gegenüber Infektionen“. Der unter dem Titel „Host and viral determinants for susceptibility and resistance to hepatitis C virus infection“ eingereichte Projektantrag wurde von externen Gutachtern des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) positiv bewertet. Der Forschungsverbund setzt sich aus den folgenden sieben Arbeitsgruppen an sechs Hochschulkliniken zusammen: der Medizinischen Klinik I am Frankfurter Universitätsklinikum (Prof. S. Zeuzem, Prof. C. Sarrazin) der Charité Universitätsmedizin Berlin (Prof. Dr. T. Berg), dem Universitätsklinikum Bonn (Prof. Dr. U. Spengler), dem Universitätsklinikum Essen (Prof. Dr. M. Roggendorf), dem Universitätsklinikum Freiburg (Prof. Dr. R. Timme), der Medizinischen Hochschule Hannover (PD Dr. H. Wedemeyer, Dr. M. Cornberg), dem Universitätsklinikum Heidelberg (Prof. Dr. R. Bartenschlager), und dem Klinikum der Ludwigs-Maximilians-Universität München (Prof. Dr. H. Diepolder).

Originalpublikationen

Ahlenstiel G, Nischalke HD, Bueren K, Berg T, Vogel M, Biermer M, Grünhage F, Sauerbruch T, Rockstroh J, Spengler U, Nattermann J.:The GNB3 C825T polymorphism affects response to HCV therapy with pegylated interferon in HCV/HIV co-infected but not in HCV mono-infected patients.:J Hepatol:47: 348-55.

Akazawa D, Date T, Morikawa K, Murayama A, Miyamoto M, Kaga M, Barth H, Baumert TF, Dubuisson J, Wakita T.:CD81 expression is important for the permissiveness of Huh7 cell clones

for heterogeneous hepatitis C virus infection. :J Virol.:81(10):5036-45.

Awerkiew, S., Däumer, M., Reiser, M., Wend, U.C., Pfister, H., Kaiser, R., Willems, W. R., Gerlich, W.H. :Reactivation of an occult hepatitis B virus escape mutant in an anti-HBs positive, anti-HBc negative lymphoma patient.:J. Clin. Virol.:38: 83-86.

Bahra M, Jacob D, Neumann UP, Spies F, Langrehr JM, Berg T, Neuhaus R, Neuhaus P.:Influence of

donor histology on outcome in patients undergoing transplantation for hepatitis C: Transplantation:84: 144-8.

Bahra M, Neumann UP, Jacob D, Berg T, Neuhaus R, Langrehr JM, Neuhaus P: Outcome after liver re-transplantation in patients with recurrent chronic hepatitis C.: Transpl Int:20: 771-8.

Bahra M, Neumann UP, Jacob D, Langrehr JM, Berg T, Neuhaus R, Neuhaus P.: Fibrosis progression in hepatitis C positive liver recipients after sustained virologic response to antiviral combination therapy (interferon-ribavirin therapy):. Transplantation :83: 351-353. (IF 3.608).

Baumert TF, Rosler C, Malim MH, von Weizsacker F. : Hepatitis B virus DNA is subject to extensive editing by the human deaminase APOBEC3C.: Hepatology.:46(3):682-9.

Berg T, Weich V, Teuber B, Klinker H, Möller B, Rasenack J, Hinrichsen H, Gerlach T, Spengler U, Buggisch P, Balk H, Zankel M, Sarrazin C, Zeuzem S: : Importance of a minimal residual viremia for the relapse prediction in HCV Typ 1 patients receiving standard or individualized treatment duration.: Hepatology:46 S1: 317A.

Berg T, Weich V, Teuber G, Klinker H, Möller B, Rasenack J, Hinrichsen H, Pape G, Spengler U, Buggisch P, Balk H, Zankel M, Sarrazin C, Zeuzem S: : Bedeutung einer minimalen Restvirämie für die Relapse-Prädiktion bei individualisierter oder Standard-Therapiedauer bei Hepatitis C Virus (HCV) Typ 1-Infektion (Indiv-1 Studiengruppe):. Z Gastroenterol:45: 735.

Berg T, Weich V, Teuber G, Klinker H, Möller B, Rasenack J, Hinrichsen H, Gerlach T, Spengler U, Buggisch P, Balk H, Zankel M, Sarrazin C, Zeuzem S.: Time to HCV RNA negativation in Hepatitis C

virus (HCV) type 1-infection during peg-interferon-alpha-2b plus ribavirin therapy: differences in relation to the assay sensitivity (INDIV-1 Study Group):. Hepatology:46 S1: 360A.

Berg T, Weich V, Teuber G, Klinker H, Möller B, Rasenack J, Hinrichsen H, Pape G, Spengler U, Buggisch P, Balk H, Zankel M, Sarrazin C, Zeuzem S: : Zeitspanne bis zur HCV-RNA „Negativierung“ bei Hepatitis C Virus (HCV) Typ 1-Infektion unter Peg-Interferon-alpha-2b plus Ribavirin-Therapie: Unterschiede in Abhängigkeit der Testsensitivität (Indiv-1 Studiengruppe):. Z Gastroenterol:45: 847.

Berg T, Weich V, von Wagner M, Hinrichsen H, Schmidt W, Kallinowski B, Klinker H, Spengler U, Alshuth U, Zeuzem S: : Definition eines virologischen „Cut-offs“ zur Optimierung der Therapiedauer bei Hepatitis C Virus (HCV) Typ 1-Infektion.: Z Gastroenterol:45: 855.

Bergk A, Neumann UP, van Bömmel F, Wiedenmann B, Berg T, Neuhaus R: : Prediction of treatment response to 72 weeks of pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C after liver transplantation.: J Hepatol:46: S218.

Borkham-Kamphorst, E., van Roeyen, C. R., Ostendorf, T., Floege, J., Gressner, A. M., Weiskirchen, R. : Pro-fibrogenic potential of PDGF-D in liver fibrosis. : J. Hepatol. :46, 1064-1074.

Caspari, G.C., Gerlich, W.H.: Die serologischen Marker der Hepatitis-B-Virusinfektion – Indikationsgerechte Auswahl und standardisierte Interpretation.: Clin. Lab:53: 91-400.

Caspari, G.C., Gerlich, W.H. : Infektionen durch Blut- und Blutprodukte In: Marre et al.: (Hrsg.) Klinische Infektiologie.

- Caspari, G.C., Gerlich, W.H. :The serologic markers of hepatitis B virus infection - proper selection and standardized interpretation.:Clin. Lab:53: 335-343.
- Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, Erhardt A, Wirth S, Schirmacher P, Fleig WE, Manns MP:.[Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infection: upgrade of the guideline, AWMF-Register 021/011].:Z Gastroenterol.:45: 525-74.
- Derkow K, Loddenkemper C, Mintern J, Kruse N, Klugewitz K, Berg T, Wiedenmann B, Ploegh HL, Schott E::Differential priming of CD8 and CD4 T-cells in animal models of autoimmune hepatitis and cholangitis.:Hepatology:46: 1155-1165.
- Elmowalid GA, Qiao M, Jeong SH, Borg BB, Baumert TF, Sapp RK, Hu Z, Murthy K, Liang TJ. :Immunization with hepatitis C virus-like particles results in control of hepatitis C virus infection in chimpanzees.:Proc Natl Acad Sci U S A.:104(20):8427-32.
- Funk A, Mhamdi M, Will H, Sirma H.:Avian hepatitis B viruses: molecular and cellular biology, phylogenesis, and host tropism.:World J Gastroenterol. :7,13(1),91-103 Review.
- Fytilli P, Tiemann C, Wang C, Schulz S, Schaffer S, Manns MP, Wedemeyer H.:Frequency of very low HCV viremia detected by a highly sensitive HCV-RNA assay.:Clin Virol :39, 308-11.
- Gärtner, B.C., Jung, W., Welsch, C, Fischinger, J.S., Zeuzem, S., Mueller-Lantzsch, N., Wend, U.C., Gerlich W.H. :Permanent loss of anti-HBc after reactivation of hepatitis B virus infection in an anti-HBs and anti-HBc-positive patient after allogeneic stem cell transplantation :J. Clin. Virol.,:38: 146-148.
- Gerlich W.H. :The enigma of concurrent hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibodies to HBsAg:Clin. Infect.:Dis. 44: 1170-2.
- Gerlich, W.H. and 15 coauthors :HBsAg non-reactive HBV infection in blood donors: transmission and pathogenicity:J. Med. Virol.,:79, S1: S32-S36.
- Gerlich, W.H., Glebe, D., Schüttler, C.G.:Deficiencies in the standardization and sensitivity of diagnostic tests for hepatitis B virus:J Viral Hepatitis:14, 1-6.
- Gerlich, W.H., Schüttler C.G. :Vermeintlich überstandene Hepatitis-B-Virusinfektion – mögliche Probleme.:In: H. Selmaier, M.P. Manns Virushepatitis als Berufskrankheit:S.128-137 Glebe, D. and Ther.:12(5),779-87.
- Kubitschke A, Bahr MJ, Aslan N, Bader C, Tillmann HL, Sarrazin C, Greten T, Wiegand J, Manns MP, Wedemeyer H. :Induction of hepatitis C virus (HCV)-specific T cells by needle stick injury in the absence of HCV-viremia.:Eur J Clin Invest :37,54-64.
- Lucas M, Ulsenheimer A, Pfafferot K, Heeg MH, Gaudieri S, Gruner N, Rauch A, Gerlach JT, Jung MC, Zachoval R, Pape GR, Schraut W, Santantonio T, Nitschko H, Obermeier M, Phillips R, Scriba TJ, Semmo N, Day C, Weber JN, Fidler S, Thimme R, Haberstroh A, Baumert TF, Klenerman P, Diepolder HM:Tracking virus-specific CD4+ T cells during and after acute hepatitis C virus infection.:PLoS ONE.:2(7):649.
- Marcellin P, Hadziyannis SJ, Berg T, Sanchez-Tapias JM, Bronowicki JP, Sakai T, Lin A, Tietz A, Ferenci P: :Virological response at 4 and 12 weeks predict high rates of sustained virological response in genotype 1 patients treated with peginterferon α -2a (40 kD) plus ribavirin.:J Hepatol:46: S231.

Martens S, Weich V, Berg T, Sarrazin C, Hinrichsen H, Buggisch P, Spengler U, Klinker H, Zeuzem S, Herrmann E: Genotype-specific assessment of predictive factors for sustained virologic response after standard treatment in patients chronically infected with HCV. *J Hepatol*:46: S226.

Meyer MF, Handke GU, Wiegand J, Manns MP, Wedemeyer H, Lehmann M.: Verbesserung des objektiven und subjektiven Gesundheitszustandes von Drogenabhängigen nach Inhaftierung: Eine prospektive Untersuchung in der Jugendanstalt Hameln. *Suchtmedizin*:9, 113-121.

Meyer MF, Lehmann M, Wiegand J, Cornberg M, Klade C, Manns MP, Wedemeyer H.: Clearance of low levels of HCV viremia in the absence of a strong adaptive immune response. *Virology J* :4, 58.

Meyer MF, Wedemeyer H*, Monazahian M, Dreesman J, Manns MP, Lehmann M.: Prevalence of hepatitis C in a German prison for young men in relation to country of birth. *Epidemiology and Infection*:135,274-280. *

Mhamdi M, Funk A, Hohenberg H, Will H, Sirma H.: Assembly and budding of a hepatitis B virus is mediated by a novel type of intracellular vesicles. *Hepatology* :46(1),95-106.

Müller T, Geßner R, Sarrazin C, Halangk J, Wiedenmann B, Berg T: Protektiver Effekt des Apolipoprotein E4 Allels bei Hepatitis C Virus (HCV) Infektion. *Z Gastroenterol*:45: 851.

Mueller T, Gessner R, Sarrazin C, Koettgen E, Halangk J, Schott E, Bergk A, Weich V, Schlosser B, Wiedenmann B, Berg T.: Apolipoprotein E4 (APOE4) allele protects from chronic Hepatitis C virus (HCV) infection. *Hepatology*:46 S1: 635A.

Mueller T, Mas Marques A, Sarrazin C, Wiese M, Halangk J, Witt H, Wasmuth H, Ahlenstiel

G, Spengler U, Lammert F, Schott E, Weich V, Schreier E, Wiedenmann B, Berg T: Sow-density lipoprotein receptor (LDLR) Polymorphisms are associated with spontaneous and treatment-induced recovery from Hepatitis C-virus (HCV) infection. *Hepatology*:46 S1: 629A.

Nattermann J, Bueren K, Nischalke HD, Ahlenstiel G, Berg T, Biermer M, Sauerbruch T, Vogel M, Rockstroh JK, Spengler U.: The GNB3 C825 T polymorphism affects response to HCV therapy with pegylated interferon in HCV/HIV co-infected but not in HCV mono-infected patients. *J Hepatol*:46: S235.

Nattermann J, Vogel M, Berg T, Danta M, Axel B, Mayr C, Bruno R, Tural C, Klausen G, Clotet B, Lutz T, Grünhage F, Rausch M, Nischalke HD, Schewe K, Bienek B, Haerter G, Sauerbruch T, Rockstroh JK, Spengler U: Kompetenznetz HIV/AIDS. Effect of the interleukin-6 C174G gene polymorphism on treatment of acute and chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus coinfecting patients. *Hepatology*.:46: 1016-1025.

Nattermann J, Vogel M, Berg T, Danta M, Axel B, Mayr C, Bruno R, Tural C, Klausen G, Clotet B, Lutz T, Grünhage F, Rausch M, Nischalke HD, Schewe K, Bienek B, Haerter G, Sauerbruch T, Rockstroh JK, Spengler U.: Effect of the interleukin-6 C174G gene polymorphism on treatment of acute and chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus coinfecting patients. *Hepatology* :46(4),101 6-1025

Niederau C, Bemba G, Kautz A.: Sozio-ökonomische Charakteristika, Lebensqualität und Wissensstand bei Patienten mit Hepatitis B-Virusinfektion in Deutschland. *Z Gastroenterol* :45,355-68.

- Niederau C. :Epidemiologie der Hepatitis B in Deutschland.:Med Klinik:102,351-7.
- Niederau C. :Hämochromatose und Eisenüberladung.:Der Hausarzt:29,24-29.
- Niederau C.:Neue deutsche und amerikanische Leitlinien zur Therapie der Hepatitis B: Unterschiede und Gemeinsamkeiten.:Med Klinik:102, 763-767.
- Pestka JM, Zeisel MB, Blaser E, Schurmann P, Bartosch B, Cosset FL, Patel AH, Meisel H, Baumert J, Viazov S, Rispeter K, Blum HE, Roggendorf M, Baumert TF.:Rapid induction of virus-neutralizing antibodies and viral clearance in a single-source outbreak of hepatitis C.:Proc Natl Acad Sci U S A.:104(14):6025-30.
- Potthoff A, Deterding K, Trautwein C, Flemming P, Strassburg CP, Manns MP, Wedemeyer H, Bahr MJ.:Steroid treatment for severe acute cryptogenic hepatitis. :Z Gastroenterol :45, 15-19.
- Rifai K, Wedemeyer H, Rosenau J, Klempnauer J, Strassburg CP, Manns MP, Tillmann HL. :Longer survival of liver transplant recipients with hepatitis virus coinfections. :Clin Transplantation :21, 258-64.
- Sanchez-Tapias JM, Ferenci P, Diago M, Romero-Gomez M, Zeuzem S, Berg T: :How can we identify HCV genotype 1 patients who may benefit from an extended treatment duration with peginterferon -2a (40 kD) plus RBV?:J Hepatol:46: S242.
- Schaefer M, Hinzpeter A, Mohmand A, Janssen G, Pich M, Schwaiger M, Sarkar R, Friebe A, Heinz A, Kluschke M, Ziemer M, Gutsche J, Weich V, Halangk J, Berg T.:Hepatitis C treatment in „difficult-to-treat“ psychiatric patients with pegylated interferon-alpha and ribavirin: Response and psychiatric side effects.:Hepatology.:46: 991-998.
- Schlaphoff V, Klade CS, Jilma B, Jelovcan SB, Cornberg M, Tauber E, Manns MP, Wedemeyer H and the IC41 study group. :Functional and phenotypic characterization of peptide-vaccine-induced HCV-specific CD8+ T cells in healthy individuals and chronic hepatitis C patients. : Vaccine :25, 6793-6806.
- Schmöcker C, Weylandt KH, Kahlke L, Wang J, Lobeck H, Tiegs G, Berg T, Kang JX.:Omega-3 fatty acids alleviate D-GalN/LPS induced acute hepatitis by supression of cytokines.:Hepatology. :45: 864-9.
- Schott E, Witt H, Hinrichsen H, Neumann K, Weich V, Bergk A, Halangk J, Mueller T, Tinjala S, Puhl G, Neuhaus P, Wiedenmann B, Berg T.: Gender-dependent association of CTLA4 polymorphisms with resolution of hepatitis C virus infectioin.:Hepatol:46: 372-380.
- Schott E, Witt H, Neumann K, Taube S, Oh D-Y, Schreier E, Vierich S, Puhl G, Bergk A, Halangk J, Weich V, Wiedenmann B, Berg T:A Toll-like receptor 7 single nucleotide polymorphism protects from advanced inflammation and fibrosis in male patients with chronic HCV-infection. :J. Hepatology , :47, 208-211.
- Schott E, Witt H, Weich V, Halangk J, Bergk A, Wiedenmann B, Berg T: :Associatiion of TLR7 polymorphisms with response to interferon-alpha-based therapy in patients with chronic HCV infection.:J Hepatol:46: S176.
- Sirma, H., Funk, A., Gerlich, W.H., Schildgen, O. :Does pre-treatment with lamivudine prime for adefovir resistance of hepatitis B virus infection?: Antimicrob Chemother.

- Stickel E, Oesterreicher C, Schneider V, Halangk J, Berg T, Patsenker E, Homann N, Hellerband C, Kolb A, Friess H, Schuppan D, Seitz HK: :Critical evaluation of candidate gene polymorphisms in the development of alcoholic liver cirrhosis.:J Hepatol:46: S286.
- Trebst C, Wedemeyer H, Manns MP, Tillmann H, Windhagen A.:Treatment of HCV associated inflammatory polyneuropathy with pegylated IFN-alpha and Ribavirin. :Eur J Gastroenterol Hepatol (case report):19, 91-92.
- Ulsenheimer A, Paranhos-Baccalà G, Diepolder H, Heeg M, Raziorrouh B, Zchoval R, Pape G, Berg T, Jung MC, Grüner N::Hohe Variabilität des NS3 1406 CD 8 Epitopes mit Entwicklung von Escape Mutationen in der Frühphase der akuten Hepatitis C Virus Infektion.:Z. Gastroenterol:45: 847.
- v. Boemmel F, Trojan J, Feucht HH, Moeller B, Hueppe D, Wiedenmann B, Berg T:Tenofovir shows limited efficacy in treatment of HBV infections resistant against adefovir.:Hepatology:46 S1: 664A.
- Van Bömmel F, Brodzinski A, Mihm U, Jung MC, Sarrazin C, Bergk A, Schlosser B, Weich V, Schott E, Wiedenmann B, Berg T:Multifactorial analysis of host and virus related risk factors for the development of viral resistance during long-term lamivudine treatment of HBV-infection over up to nine years.:J Hepatol:46: S198.
- Van Bömmel F, Trojan J, Möller B, Feucht HH, Hüppe D, Berger A, Wiedenmann B, Berg T: : Wirksamkeit von Tenofovir bei HBV-Infektionen mit genotypischer Adefovir-Resistenz.:Z Gastroenterol:45: 843.
- Vauth C, Haverkamp A, Mittendorf T, Siebert U, Schulenburg JM, Krauth C:*Das Kompetenznetz Hepatitis – Methodische Ansätze und erste Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Begleitforschung*:Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement :Vol. 12, Nr. 4, S. 203-206.
- von Wagner M, Hofmann WP, Teuber G, Berg T, Goeser T, Spengler U, Hinrichsen H, Weidenbach H, Gerken GG, Manns MP, Buggisch P, Zeuzem S: :Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of peginterferon alfa-2a (40 KD) and ribavirin with and without 400 mg amantadine-sulphate for 48 weeks in treatment naive HCV genotype 1-infected patients.:Hepatology:46 S1: 343A.
- Wedemeyer H, Cornberg M, Protzer U, Berg T, Dollinger MM:[German guidelines on diagnosis and therapy of hepatitis B]:Dtsch Med Wochenschr. 2007;:132: 1775-82.
- Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP:Hepatitis D Virus Infection – not a vanishing disease in Europe!:Hepatology :45, 1331-1332. (research letter).
- Weich V, Schlosser B, Halangk J, Bergk A, van Bömmel F, Berg T. Z :Einsatz von Bezafibrat bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, die auf eine vorangegangene Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin nicht angesprochen haben.:Gastroenterol:1: 138.
- Weich V, Schlosser B, Halangk J, Bergk A, van Bömmel F, Berg T: :Bezafibrate treatment for chronic Hepatitis C after failure of previous combination therapy with interferon and ribavirin.: Hepatology:46 S1: 368A.
- Weich V, Schlosser B, Halangk J, Bergk A, van Bömmel F, Berg T: :Einsatz von Bezafibrat bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, die auf

eine vorangegangene Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin nicht angesprochen haben.:Z Gastroenterol:45: 842.

Weich V, van Bömmel F und Berg T. :HBsAg positiv und normale Transaminasen: ein Risikopatient? 2 Fallbeispiele.:Der Hausarzt:11: 38-41.

Welker MW, Hofmann WP, Welsch C, von Wagner M, Herrmann E, Lengauer T, Zeuzem S, Sarrazin C. :Correlation of amino acid variations within nonstructural 4B protein with initial viral kinetics during interferon-alpha-based therapy in HCV-1b-infected patients.:J Viral Hepat :14,338-49.

Wiegand J, Cornberg M, Aslan N, Sarrazin C, Kubitschke A, Buggisch P, Ciner A, Jaeckel E, Manns MP, Wedemeyer H.:Fate and function of peripheral HCV-specific T-cells during peginterferon alpha-2b therapy of acute hepatitis C.: Antiviral Therapy :12, 303-316.

Wohnsland A, Hofmann WP, Sarrazin C.:Viral determinants of resistance to treatment in patients with hepatitis C.:Clin.Microbiol.Rev. :20:23-38.

Zeisel MB, Fafi-Kremer S, Fofana I, Barth H, Stoll-Keller F, Doffoel M, Baumert TF. :Neutralizing antibodies in hepatitis C virus infection.:World J Gastroenterol.:13(36):4824-30.

Zeuzem S, Fried MW, Torriani F, Zehnter E, Berg T, Lin A, Hadziyannis SJ:Optimal treatment HCV-RNA level for prediction of SVR with peginterferon -2a (40 kD) plus ribavirin in genotype 1 patients: generalised additive logistic regression model (GAM) analysis.:J Hepatol:46: S249.

BMBF Kompetenzzentrum:

Kardiovaskuläre Implantate Medimplant

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Haverich

■ **Leiter:** Dr. Anneke Loos

Tel.: 0511 / 5328835 • E-Mail: loos.anneke@mh-hannover.de • www.kompetenzzentrum-medimplant.de

Forschungsprofil

Das Kompetenzzentrum für Medizintechnik „Kardiovaskuläre Implantate“ Medimplant besteht seit April 2001 und wurde bis September 2006 durch das BMBF gefördert. Während des Förderungszeitraumes wurden 17 Projekte zur Entwicklung von kardiovaskulären Implantaten bearbeitet. Aus dieser Zeit resultieren 49 Publikationen, 13 Patente, 5 marktfähige Produkte und die Ausgründung eines Großtier-Herzkatheter-Labors (Medimplant GmbH, gegründet 2001). Parallel zu der Bearbeitung der Projekte wurde seit 2002 das Bioverträglichkeitslabor aufgebaut, in dem zulassungsrelevante Testungen zur Bewertung der biologischen Sicherheit von neuen Implantatmaterialien durchgeführt werden sollen. Das Labor ist spezialisiert auf die Testung von Stents.

In 2007 fand eine Umstrukturierung des Kompetenzzentrums statt. Das Bioverträglichkeitslabor zog in den Medical Park um und wurde dem neu gegründeten Verbund für Implantatimmunologie und Biokompatibilität, CrossBIT, assoziiert. Die Akkreditierung als Prüflabor für Medizinprodukte musste daher auf 2008 verschoben werden.

Das Bioverträglichkeitslabor finanziert sich durch Auftragsarbeiten aus der Industrie und durch Forschungsanträge (Exzellenzcluster Rebirth, Transregio 37).

In 2008 sollen im Kompetenzzentrum wieder Projekte zur Entwicklung von kardiovaskulären Implantaten bearbeitet werden, für die derzeit Finanzierungsquellen erschlossen werden.

Forschungsprojekte

Identifizierung von frühen Parametern zur Bewertung der Langzeit-Performance von Stents

Das Einsetzen eines Koronarstents ist der derzeit häufigste angioplastische Eingriff als Behandlungsmethode bei Koronarverschlüssen. In 15-40% der Fälle kommt es allerdings zu einem unerwünschten erneuten Verschluss der Koronararterie, der so genannten „in-Stent-Restenose“ (ISR [1]).

An der Reduzierung der ISR wird intensiv geforscht [2]. Ein vielversprechender Ansatz ist die Verwendung von abbaubaren Metallstents aus Magnesium (AMS [3]), bei denen durch ihre Abbaubarkeit ein permanenter Fremdkörper-Reiz, der ISR fördert [4], entfällt. Erste Testungen des AMS in

Tierversuchen und klinischen Studien gaben Anlass zu Optimismus [5]. Eine weitere Optimierung des Stents soll seine Eigenschaften noch verbessern.

Die erforderlichen Testungen sind teuer (ca. 100.000,- Euro für einen einzigen Versuch mit 15 Tieren) und durch lange Versuchsdauern (1-6 Monaten Standzeit der Tiere plus 4 Monate Proben-Aufarbeitung und Bewertung der Ergebnisse) relativ zeitaufwendig. Wir suchen nach Parametern, die bereits nach einer kurzen Zeit verlässliche Prognosen über die Langzeitperformance eines neuen Stents zulassen. Durch die dadurch erzielte Senkung der Versuchsdauer und der Kosten könnte die Entwicklung von neuen Stents begünstigt werden.

Dazu wurden vier AMS-Prototypen mit unterschiedlichen Oberflächenmodifikationen in einem porcinen koronaren Überdehnungsmodell auf ihre Bioverträglichkeit in vivo untersucht. Eine Gruppe Schweine wurde bereits zwei Wochen nach Stent-Implantation geopfert, um z.B. die akuten Entzündungsreaktionen, die Proliferationsaktivität der Neointimazellen (die neu gebildete Zellschicht auf

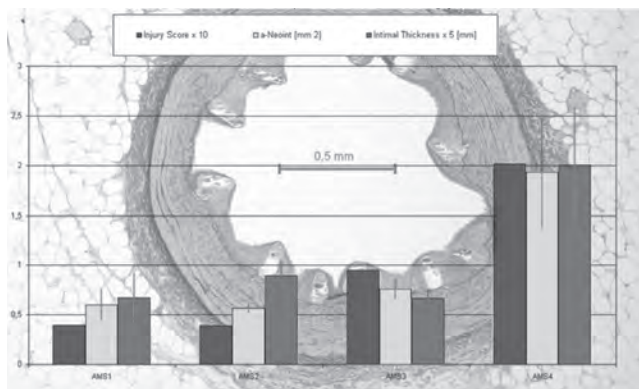


Abb. 1: Histomorphometrische Auswertung von Elastica-van-Gieson gefärbten Querschnitten durch gestentete Koronararterien. Beispielhaft wurde ein Schnitt im Hintergrund abgebildet. Das Balkendiagramm im Vordergrund zeigt die mittlere Neointima-Fläche (hellblau), die Neointima-Dicke (grün) und den Injury-Score (dunkelblau) der vier getesteten Stentprototypen. Die Ergebnisse sind Mittelwerte aus je drei Positionen pro Stent und 3 Stents pro Prototyp. Die histomorphometrische Auswertung erfolgte nach Schwarz et al. (1992).

dem Stent) und andere Materialeffekte zu analysieren.

Neben der üblichen morphometrischen Analyse der Neointimaschichtdicke und der Neointimafläche sowie der Bestimmung des Grades der Gewebeverletzung (Injury Score, [6]) wurde auch die Anzahl der sich teilenden Zellen und der Entzündungszellen (T-Zellen und Makrophagen) untersucht.

Von den getesteten 4 Stent-Prototypen schnitt Typ D im Hinblick auf 5 von 6 der untersuchten Parameter am schlechtesten ab (Abbildung 1 und Tabelle 1). Es wurde die jeweils höchste Neointimafläche und Neointimadicke sowie der höchste Injury Score und die höchste Zahl an T-Zellen und Makrophagen pro Gefäß ermittelt. Die Anzahl der sich teilenden Zellen, die zu der unerwünschten ISR beitragen, ist im Vergleich zu den anderen Stent-Typen eher niedrig. Aufgrund der bereits nach zwei Wochen extrem dicken Neointima vermuten wir, dass die Proliferation der Neointimazellen zu diesem Zeitpunkt bereits am Sinken ist. Ähnliche Effekte wurden auch in anderen Experimenten beobachtet [7].

AMS Typ A und C haben im Vergleich zu Typ B und Typ D eine niedrigere Neointima-Schichtdicke (siehe Abbildung 1 und Tabelle 1). Allerdings ist der Injury Score bei Typ C deutlich höher als bei Typ A und B. Dieser Befund korreliert mit der ebenfalls höheren Anzahl der frühen Makrophagen und T-Zellen. Am besten schneidet zu diesem Zeitpunkt im Hinblick auf alle untersuchten Parameter der Stent –Typ A ab.

Die durchgeführte Untersuchung zeigt, dass bereits nach zwei Wochen deutliche Unterschiede zwischen verschiedenen Stent-Prototypen sichtbar sind. Die noch ausstehende Analyse der späteren Zeitpunkte wird Aufschluss darüber geben, ob und wenn ja welcher der untersuchten Parameter eine zuverlässige Prognose über das Langzeitverhalten der Stents zulässt. Die Messung der Proliferation scheidet bereits als geeigneter Parameter aus.

	AMS A	AMS B	AMS C	AMS D
Neointima Dicke [mm]	0,135 ± 0,049 (n=9)	0,180 ± 0,026 (n=9)	0,134 ± 0,017 (n=6)	0,400 ± 0,115 (n=9)
Injury score	0,039 ± 0,063 (n=9)	0,038 ± 0,064 (n=9)	0,095 ± 0,106 (n=6)	0,201 ± 0,216 (n=9)
Ki-67-positive Zellen	462 ± 232 (n=3)	998 ± 232 (n=2)	967 ± 430 (n=2)	597 ± 272 (n=2)
Makrophagen (akute Entzündung, L1)	9 ± 13 (n=3)	21 ± 14 (n=3)	36 ± 23 (n=2)	228 ± 166 (n=3)
CD3-positive Zellen	0 (n=3)	53 ± 46 (n=3)	42 ± 7 (n=2)	122 ± 107 (n=3)

Tab.1: Zusammenstellung der Neointima-Dicken, der Injury Scores sowie der Anzahl der proliferierenden (Ki67-positiven) Zellen, frühen Makrophagen und T-Zellen (CD3-positive Zellen).

Radke et al. 2003, Eur Heart J (24):266-73; Kivelä et al. 2006, Ann Med (38):173-87; Heublein et al. 2003, Heart (89):651-6; Rachev et al. 2000, J Theor Biol 206 (3) 429-44; Peeters et al. 2005, J Endovasc Ther (12):1-5; Schwartz et al. 1992, JACC (19):627-74; Loos et al. 2007, Macromolecular Symposia 253(1)103-8

■ Projektleiter: A. Loos vom Kompetenzzentrum für kardiovaskuläre Implantate und R. Rohde (Bio-tronik AG, Berlin); Finanzierung über Auftragsforschung.

Weitere Forschungsprojekte des Biokompatibilitätslabors

Transregio 37 Teilprojekt Q2 (Biokompatibilität)

■ Projektleiter: Anneke Loos, Marian Löbler (Uni Rostock), Birgit Glasmacher (Uni Hannover); Förderung: DFG

Transregio 37 Teilprojekt B3 (Oberflächenmodifikation und Bioaktivierung von Titan-Mittelohrprothesen)

■ Projektleiter: Martin Westhofen (Universitätsklinikum Aachen), Boris Chichkov (LZH); Projektbe-

arbeiter: Justus Ilgner (Universitätsklinikum Aachen), Martin Möller (ITMC Aachen), Doris Klee (ITMC Aachen), Sven Passinger (LZH), Anneke Loos; Förderung: DFG

Excellence Cluster Rebirth, Service Unit Biokompatibilität

■ Projektleiter: Anneke Loos; Förderung: DFG

Auftragstestungen

■ Projektleiter: Anneke Loos; Förderung: Industriepartner (Biotronik GmbH & CO. KG, Erlangen. MeKo Laserstrahl-Materialbearbeitung, Sarstedt/Hannover. Thekon Innovation, Hannover.)

Originalpublikationen

Anneke Loos, Roland Rohde, Axel Haverich, *Sabine Barlach*. In vitro and in vivo biocompatibility testing of absorbable metal stents. Macromolecular Symposia, 2007, 253(1)103-8.

Abstracts

2007 wurde insgesamt 1 Abstract publiziert.

Service-Einrichtung:

Zellsortierung (Sorter-Lab)

■ **Verantwortlich:** Prof. Dr. Reinhold Förster

■ **Ansprechpartner:** Dr. Matthias Ballmaier

Tel.-Nr.: 0511 / 6731 und 9588 • E-Mail: sorter-lab@mh-hannover.de

Die zentrale Einheit Zellsortierung ist ein Servicelabor für alle Forschungsgruppen an der Medizinischen Hochschule Hannover. Zu den Aufgaben zählen

- die durchflusszytometrische Sortierungen von Eukaryonten- und Prokaryontenzellen bis zur Risikogruppe 2 bzw. gentechnisch veränderte Organismen der Sicherheitsstufe S2.
- Unterstützung bei der Planung und Durchführung durchflusszytometrischer Experimente

Das Sorterlabor verfügt über zwei Hochgeschwindigkeitszellsorter (FACSaria, Becton-Dickinson und MoFlo, Dako). Beide Sorter sind mit mehreren Lasern ausgestattet (FACSaria: Feststofflaser mit 488 nm, 633 nm, 407 nm; MoFlo: Argon- und Krypton-Ionenlaser für Wellenlängen 488 nm, 515 nm, 568 nm, 647 nm, UV), die vielfältigste Kombinationen von Fluorochromen für die Markierung von Zellen ermöglichen. Es besteht die Option der gleichzeitigen Sortierung von bis zu 4 verschiedenen Zellpopulationen sowie die Möglichkeit der Sortierung auf Zellkulturplatten (z.B. Klonierungen) oder auf Objektträger.

Im Jahr 2007 wurden fast 1200 Zellsortierungen für über 50 verschiedene Arbeitsgruppen der MHH durchgeführt (insg. über 2400 Sortierstunden). Die Sortierungen wurden im Rahmen unterschiedlichster Fragestellungen durchgeführt, wie z.B.:

- Sortierung seltener Stammzellpopulationen mit komplexen Markerkombinationen
- Sortierung von Lymphozytensubpopulationen für funktionelle Untersuchungen o. mRNA Analysen
- Sortierung von Zellen mit fluoreszierenden Proteinen (GFP, YFP, dsRed u. a.)
- Sortierung von Zellen nach funktionellen Eigenschaften (z.B. „Side Population Cells“) u. v. m.

Ausgewählte Veröffentlichungen in 2007 unter Beteiligung der zentralen Einrichtung Zellsortierung:

Choudhury AR, Ju Z, Djojotubroto MW, Schienke A, Lechel A, Schaetzlein S, Jiang H, Stepczynska A, Wang C, Buer J, Lee HW, von Zglinicki T, Ganser A, Schirmacher P, Nakauchi H, Rudolph KL. Cdkn1a deletion improves stem cell function and lifespan of mice with dysfunctional telomeres without accelerating cancer formation. Nat Genet. 2007 39(1):99-105.

Ju Z, Jiang H, Jaworski M, Rathinam C, Gompf A, Klein C, Trumpp A, Rudolph KL. Telomere dysfunction induces environmental alterations limiting hematopoietic stem cell function and engraftment. Nat Med. 2007 Jun;13(6):742-7.

Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, Germeshausen M, Sandrock I, Schäffer AA, Rathinam C, Boztug K, Schwitzer B, Rezaei N, Bohn G, Melin M, Carlsson G, Fadeel B, Dahl N, Palmblad J, Henter JI, Zeidler C, Grimbacher B, Welte K. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet.* 2007; 39(1):86-92.

del Rio ML, Rodriguez-Barbosa JI, Kremmer E, Förster R. CD103- and CD103+ bronchial lymph node dendritic cells are specialized in presenting and cross-presenting innocuous antigen to CD4+ and CD8+ T cells. *J Immunol.* 2007; 178(11):6861-6.

Worbs T, Mempel TR, Bölter J, von Andrian UH, Förster R. CCR7 ligands stimulate the intranodal motility of T lymphocytes in vivo. *J Exp Med.* 2007;204(3):489-95.

Kocks JR, Davalos-Misslitz AC, Hintzen G, Ohl L, Förster R. Regulatory T cells interfere with the development of bronchus-associated lymphoid tissue. *J Exp Med.* 2007;204(4):723-34.

Wendland M, Czeloth N, Mach N, Malissen B, Kremmer E, Pabst O, Förster R. CCR9 is a homing receptor for plasmacytoid dendritic cells to the small intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(15):6347-52.

Schiedlmeier B, Santos AC, Ribeiro A, Moncaut N, Lesinski D, Auer H, Kornacker K, Ostertag W, Baum C, Mallo M, Klump H. HOXB4's road map to stem cell expansion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(43):16952-7

Christgen M, Ballmaier M, Bruchhardt H, von Wasielewski R, Kreipe H, Lehmann U. Identification of a distinct side population of cancer cells in the Cal-51 human breast carcinoma cell line. *Mol Cell Biochem.* 2007; 306(1-2):201-12:

Thöne F, Schwanhäusser B, Becker D, Ballmaier M, Bumann D. FACS-isolation of Salmonella-infected cells with defined bacterial load from mouse spleen. *J Microbiol Methods.* 2007; 71(3):220-4.

Service-Einrichtung:

Massenspektrometrische Proteinanalytik

■ **Verantwortlich:** Prof. Dr. Ingo Just

■ **Ansprechpartner:** PD Dr. Andreas Pich

Tel.: 0511 / 532-2808 und 5614 • E-Mail: Pich.andreas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/3197.html

Die zentrale Einrichtung massenspektrometrische (MS-) Proteinanalytik ist ein Service-Labor für alle Arbeitsgruppen der MHH. Alle gängigen MS Analysen können in diese Service-Einrichtung durchgeführt werden. Dazu werden zwei moderne Massenspektrometer eingesetzt, die MS und MS/MS-Messungen ermöglichen. Leistungsfähige HPLC- und Kapillarelektrophorese-Systeme werden zur Probenvorbereitung verwendet. Mit dieser Ausstattung können die folgenden Analysen für andere Arbeitsgruppen der MHH angeboten werden:

Proteinanalyse basierend auf tryptischem Verdau und MS/MS-Analyse

- Identifizierung von unbekannt Proteinen
- Nachweis posttranslationaler Modifikationen und Mutationen in Proteinen
- Qualitätskontrolle überexprimierter Proteine

Proteomics

- Proteomanalysen (> 3000 Proteine z.B. einer Zelllinie sind darstellbar)
- Quantitative Proteomics (ICPL-, iTRAQ-Methodik)

Profiling Analysen

- Darstellung und Vergleich von Proteinprofilen zur Biomarker-Identifizierung

Analyse von Glykanen und Glykolipiden

Analyse und Quantifizierung niedermolekularer Substanzen

Im Jahr 2007 wurden nahezu 1000 Proteine für andere Arbeitsgruppen gemessen. Die Identifizierung unbekannter Proteine wurde am häufigsten gewünscht und über 85 % konnten dabei identifiziert werden. Neben dem Nachweis posttranslationaler Modifikationen in Proteinen wurden auch DNA, Glykane und Glykolipide analysiert.

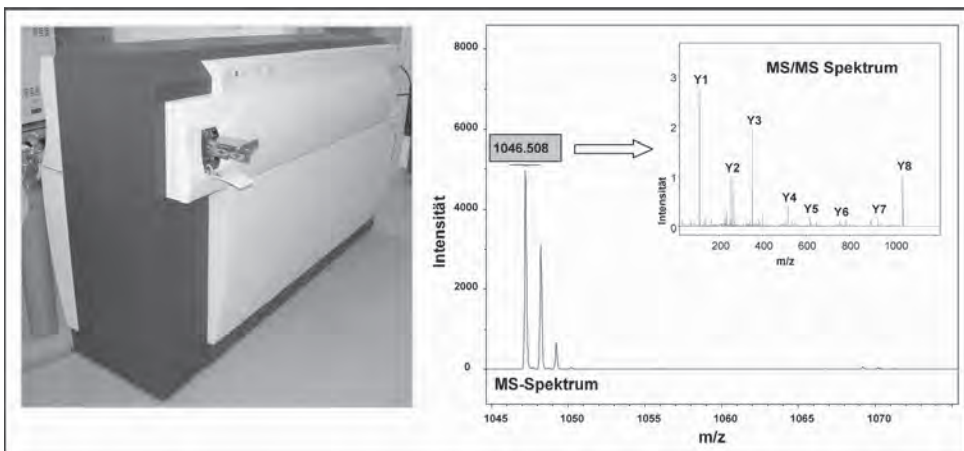
Ausgewählte Publikationen aus 2007 unter Beteiligung der Service-Einrichtung massenspektromet-

rische Proteinanalytik:

Frommberger M, Zurbig P, Jantos J, Krahn T, Mischak H, Pich A, Just I, Schmitt-Kopplin P, Schiffer E. Peptidomic analysis of rat urine using capillary electrophoresis coupled to mass spectrometry. PROTEO-MICS CLINICAL APPLICATIONS 1: 650-660, 2007

Stolz A, Haines N, Pich A, Irvine KD, Hokke CH, Deelder AM, Gerardy-Schahn R, Wuhrer M, Bakker H (2007) Distinct contributions of 4GalNAcTA and 4GalNAcTB to Drosophila glycosphingolipid biosynthesis. Glycoconj J, (Epub ahead of print)

Jin Rongsheng, Sikorra S, Stegmann CM, Pich A, Binz T, Brunger AT (2007) Neurotoxin serotype C1 light chain protease: implications for dual substrate specificity. Biochemistry 46, 10685-10693.



Serviceeinrichtung:

Konfokale Lasermikroskopie (Laser Microscopy Facility)

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

■ **Ansprechpartner:** Dr. Rudolf Bauerfeind

Tel.-Nr.: 0511 / 532-3914 • E-Mail: konfokal@mh-hannover.de • www.bpc.mh-hannover.de/confocal/res/

Die Serviceeinrichtung für konfokale Mikroskopie der MHH stellt Ausrüstung und Dienstleistungen für konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie und Multiphotonenmikroskopie zur Verfügung. Zurzeit sind sechs Mikroskope vorhanden, die einen breiten Anwendungsbereich abdecken, von der konventionellen konfokalen Mikroskopie über Fluoreszenzkorrelationsspektroskopie (FCS) und FLIM (Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy) bis zur 4Pi-Mikroskopie. Die Mikroskope sind mit Inkubationseinrichtungen ausgestattet für die Beobachtung lebender Zellen, Gewebe oder Organismen.

Zur Vorbereitung der Experimente steht ein Zellkulturlabor mit Sicherheitswerkbänken zur Verfügung. In der gesamten Einrichtung sind S2-Experimente möglich. Computer für die Datenauswertung sind vorhanden.

Registrierte Nutzer können sich unter der URL: <http://www.bpc.mh-hannover.de/confocal/res/> anmelden und Arbeitszeit an den Mikroskopen der Serviceeinrichtung buchen.

83 Forscher der MHH und anderer Institutionen haben die Serviceeinrichtung im Jahr 2007 genutzt.

Ausgewählte Veröffentlichungen in 2007 unter Beteiligung der zentralen Einrichtung:

Winkler ME, Mauritz C, Groos S, Kispert A, Menke S, Hoffmann A, Gruh I, Schwanke K, Haverich A, Martin U. Serum-Free Differentiation of Murine Embryonic Stem Cells into Alveolar Type II Epithelial Cells. *Cloning Stem Cells*. 2008 Feb 3; Pub ahead of print.

Veres TZ, Rochlitzer S, Shevchenko M, Fuchs B, Prenzler F, Nassenstein C, Fischer A, Welker L, Holz O, Müller M, Krug N, Braun A. Spatial interactions between dendritic cells and sensory nerves in allergic airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007 Nov;37(5):553-61.

Gueler F, Park JK, Rong S, Kirsch T, Lindschau C, Zheng W, Elger M, Fiebeler A, Fliser D, Luft FC, Haller H. Statins attenuate ischemia-reperfusion injury by inducing heme oxygenase-1 in infiltrating macrophages. *Am J Pathol*. 2007 Apr;170(4):1192-9.

Bachmann O, Heinzmann A, Mack A, Manns MP, Seidler U. Mechanisms of secretion-associated shrinkage and volume recovery in cultured rabbit parietal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007 Mar;292(3):G711-7.

Worbs T, Mempel TR, Bölter J, von Andrian UH, Förster R. CCR7 ligands stimulate the intranodal motility of T lymphocytes in vivo. *J Exp Med*. 2007 Mar 19;204(3):489-95.

Nagel CH, Döhner K, Fathollahy M, Strive T, Borst EM, Messerle M, Sodeik B. Nuclear egress and envelopment of Herpes Simplex Virus capsids analyzed with dual-color fluorescence HSV1(17+). *J Virol*. 2007 Dec 26. Pub ahead of print.

Borst EM, Wagner K, Binz A, Sodeik B, Messerle M. The essential gene UL52 of human cytomegalovirus is required for cleavage-packaging of the viral genome. *J Virol*. 2007 Dec 12. Pub ahead of print.

Van Bergeijk J, Rydel-Könecke K, Grothe C, Claus P. The spinal muscular atrophy gene product regulates neurite outgrowth: importance of the C terminus. *FASEB J*. 2007 May;21(7):1492-502.

Lührmann A, Bargsten G, Kuzu M, Koslowski R, Pabst R, Tschernig T. The alveolar epithelial type I-like cell line as an adequate model for leukocyte migration studies in vitro. *Exp Toxicol Pathol*. 2007 Apr;58(5):277-83.