

# Chirurgische Klinik

## Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung

### Adresse

Krankenhausstraße 12  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8536972  
Fax: +49 9131 8536973  
www.transfusionsmedizin.uk-erlangen.de

### Leiter

Prof. Dr. med. Holger Hackstein, MBA

### Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Robert Zimmermann  
Tel.: +49 9131 8542110  
Fax: +49 9131 8536973  
robert.zimmermann@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- Entwicklung neuer minimal invasiver Photopherese-Verfahren
- funktionelle Modulation von Dendritischen Zellen
- Gewinnung von Monozyten zur Generierung dendritischer Zellen (DZ)
- kliniknahe Forschung zu hämostaseologischen Fragestellungen
- kliniknahe Forschung zur hämotherapeutischen Versorgung
- mesenchymale Stromazellen (MSC)
- Optimierung der Herstellung regulatorischer T-Zellen (Tregs)
- Transfusionsrecht

### Struktur der Abteilung

Professur: 1  
Beschäftigte: 76  
• Ärzte: 6  
• Wissenschaftler: 6  
(davon drittmittelfinanziert: 0)  
• Promovierende: 10

### Klinische Versorgungsschwerpunkte

- klinische Transfusionsmedizin
- Blutkomponentenbereitstellung
- immunhämatologische und hämostaseologische Diagnostik
- ambulante und stationäre Gerinnungsberatung
- Herstellung und Lagerung von Stammzellpräparaten
- Transfusionsrecht
- minimal invasive Photopherese-Verfahren

### Forschung

Im Fokus der Forschung in der Transfusionsmedizinischen und Hämostaseologischen Abteilung stehen die Charakterisierung von speziellen Blutkomponenten, Stammzellkonzentraten und

neuen experimentellen zellulären Präparaten. Des Weiteren werden klinische Fragestellungen zur Hämotherapie und zum Gerinnungsmanagement erforscht. Im GMP-Laborbereich der Abteilung werden interdisziplinär experimentelle Präparate für innovative klinische Studien hergestellt und geprüft (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP).

### Entwicklung neuer minimal invasiver Photopherese-Verfahren

PI: Prof. Dr. H. Hackstein  
Aktuelle Standard-Photopherese-Verfahren sind nur eingeschränkt in der Lage, Kleinkinder zu behandeln. Die Projektgruppe hat die klinischen Photopherese-Verfahren modifiziert und entwickelt neue minimal invasive Behandlungsverfahren, so dass auch kritisch kranke Kleinkinder z. B. mit einer Graft versus Host Erkrankung, nach Knochenmarktransplantation erfolgreich behandelt werden können. Dieses neue Mini-Photopherese-Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass nur sehr geringe Blutmengen (100 – 200 ml Vollblut) erforderlich sind und somit auch Kleinstkinder oder vital instabile, kritisch kranke erwachsene Patienten mit Kontraindikationen für eine klassische Apherese behandelt werden können.

### Funktionelle Modulation von Dendritischen Zellen

PI: Prof. Dr. H. Hackstein  
Die Projektgruppe untersucht pharmakologische Substanzen, welche Schlüsselfunktionen dendritischer Zellen (DZ) steuern oder blockieren mit dem Ziel, antigenspezifische Immunantworten zu aktivieren oder zu blockieren. Mit dem Immunsuppressivum Rapamycin konnte beispielsweise erstmals ein klinisch eingesetztes Medikament identifiziert werden, welches sowohl die Antigenaufnahme als auch die Mobilisation dendritischer Zellen *in vitro* und *in vivo* inhibiert. Aktuelle Arbeitsprojekte untersuchen die Rolle RNA-editierender Enzyme hinsichtlich der hämatopoetischen Differenzierung dendritischer Zellen sowie translationale Protokolle für die beschleunigte Differenzierung von Monozyten in DZ.

### Gewinnung von Monozyten zur Generierung dendritischer Zellen (DZ)

PI: Prof. Dr. E. Strasser  
Im Blut zirkulierende Monozyten sind die Vorläufer ortsständiger DZ, die als antigen-präsentierende Zellen eine Schlüsselrolle in der Funktion des Immunsystems spielen. Die Gewinnung und Kultivierung dieser Zellen ist die Voraussetzung für innovative Therapieansätze bei malignen Erkrankungen. Die Projektgruppe bearbei-

tet in Zusammenarbeit mit der Hautklinik die Anpassung von Zellseparationsverfahren an die speziellen klinischen und experimentellen Probleme der Gewinnung dieser Zellen. Vergleichende Untersuchungen verschiedener Zellseparationssysteme widmen sich den Teilaspekten der Sammeleffizienz, des Zellgehaltes und der Reinheit der Konzentrate mononukleärer Zellen.

### Kliniknahe Forschung zu hämostaseologischen Fragestellungen

PI: Prof. Dr. R. Zimmermann, Prof. Dr. E. Strasser  
Weitere Forschungsfelder der Transfusionsmedizinischen und Hämostaseologischen Abteilung sind Thrombophilie, Reisethrombose und Hämostasestörungen mit resultierender Blutungsneigung. Andere aktuelle Studienprojekte widmen sich der Präanalytik bei Fibrinolyse-Tests, der Gerinnungsanalytik bei systemischem Lupus erythematodes und weiteren aktuellen hämostaseologischen Themen.

### Kliniknahe Forschung zur hämotherapeutischen Versorgung

PI: Prof. Dr. V. Weisbach, Prof. Dr. R. Zimmermann, Prof. Dr. E. Strasser  
Die Untersuchung erythrozytärer Alloantikörper, die Charakterisierung von Faktoren, welche die Qualität gelagerter Erythrozytenkonzentrate beeinflussen, und komplexe hämostaseologische Störungen in der klinischen Patientenversorgung stehen im Fokus dieses Schwerpunktes.

### Mesenchymale Stromazellen (MSC)

PI: Prof. Dr. V. Weisbach  
In Analogie zum hämatopoetischen System werden die Ursprungszellen von Osteoblasten, Chondrozyten und Adipozyten als mesenchymale Stromazellen (MSC) bezeichnet. Dieser Begriff umfasst vor allem ex vivo kultivierte und expandierte Zellen. Diese stellen eine Mischung aus Stamm- und Vorläufer- bis hin zu reifen Stromazellen dar und werden entsprechend einer Definition der Internationalen Gesellschaft für Zelltherapie als MSC bezeichnet. MSC wird ein großes Potential für zukünftige Anwendungen der regenerativen Medizin zugeschrieben. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Gewinnung, Charakterisierung und Expansion von MSC vor allem aus plazentaren Geweben.

### Optimierung der Herstellung regulatorischer T-Zellen (Tregs)

PI: Prof. Dr. E. Strasser, PD Dr. J. Strobel  
T-Zellen spielen eine bedeutende Rolle im Rahmen der erworbenen Immunantwort bei vielen Erkrankungen (Infekte, Entzündungskrankheiten, Tumoren). DZ agieren hierbei als Antigenpräsen-

tierende Zellen zur spezifischen Aktivierung von T-Zellen. Die Sammlung zirkulierender T-Zellen stellt ebenso wie die Kultur und die Expansion von T-Zellen, und hierbei besonders der regulatorischen T-Zellen (Tregs), eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung neuer Therapiestrategien gegen Entzündungen und Autoimmunerkrankungen dar. Beschäftigte der Transfusionsmedizinischen und Hämostaseologischen Abteilung kooperieren mit Kollegen der Medizinischen Klinik 1, der Hautklinik und der Medizinischen Klinik 5, um den Prozess der Zellsammlung und Kurzzeitlagerung optimal an die Zellkultur und Expansion von Tregs anzupassen. Im Rahmen der Herstellung dieser Zellen ist die Analyse von Faktoren, die zur Zellschädigung führen (Zellapoptose, Zellnekrose), relevant für die Optimierung der Qualität des Leukozytenproduktes.

### **Transfusionsrecht**

PI: Prof. Dr. R. Zimmermann

Unter der Federführung des Kaufmännischen Direktors des UK Erlangen, Dr. A.W. Bender, beteiligt sich die Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung an Publikationen zum Thema Transfusionsrecht. Im Mittelpunkt der Ergebnisse steht das Buch „Transfusionsrecht“, das in der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart erschienen und zum Standardwerk des Spezial-Rechtsgebietes Transfusionsrecht avanciert ist. Es hat mittlerweile Eingang in die Rechtsprechung des Bundesgerichtshofes gefunden. Daneben erscheinen immer wieder Buchbeiträge und Aufsätze zu verschiedenen Themen dieses besonderen Rechtsgebietes.

### **Lehre**

Die Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin. Besonders hervorzuheben ist hier die interdisziplinäre Lehre im Rahmen des Querschnittsfachs 13 zusammen mit der Medizinischen Klinik 5 und der klinischen Chemie und die Mitwirkung am Blockpraktikum Chirurgie.

Weiter werden medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

### **Ausgewählte Publikationen**

Dullinger K, Pamler I, Brosig A, Mohrez M, Hähnel V, Offner R, Dormann F, Becke C, Holler E, Ahrens N. Granulocytapheresis with modified fluid gelatin versus high-molecular-weight hydroxyethyl starch: a matched-pair analysis. *Transfusion* 2017; 57: 397-403

Steininger P, Strasser E, Ziehe B, Eckstein R, Rauh M. Change of the metabolomic profile during short-term mononuclear cell storage. *Vox Sang.* 2017; 112: 163-172

Strobel J, Hohensee F, Kuta P, Eckstein E, Zingsem J. Comparison of six different cryoprotective agents used for deep freezing and storage of CD34+ cells derived from cord blood and peripheral blood stem cell concentrates. *Clin Lab* 2017; 63: 543-550

Hecker M, Sommer N, Foch S, Hecker A, Hackstein H, Witzenthath M, Weissmann N, Seeger W, Mayer K. Resolvin E1 and its precursor 18R-HEPE restore mitochondrial function in inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2018; 1863: 1016-1028

Pfeiffer H, Völkl S, Gary R, Mackensen A, Achenbach S, Strasser E, Aigner M. Impact of collection programs for the generation of monocyte-apheresis products on product quality and composition as starting material for the generation of cellular therapeutics. *Transfusion* 2018; 58: 2175-2183

Verdú-Amorós J, Woessmann W, Maecker-Kolhoff B, Schulz A, Strauss G, Bein G, Hackstein H. Mini photopheresis for refractory chronic graft-versus-host disease in children and adolescents. *Transfusion* 2018; 58: 2495-2500

# Department of Surgery

## Division of Transfusion Medicine and Hemostaseology

### Address

Krankenhausstraße 12  
91054 Erlangen  
Phone: +49 9131 8536972  
Fax: +49 9131 8536973  
www.transfusionsmedizin.uk-erlangen.de

### Head of Division

Prof. Dr. med. Holger Hackstein, MBA

### Contact

Prof. Dr. med. Robert Zimmermann  
Phone: +49 9131 8542110  
Fax: +49 9131 8536973  
robert.zimmermann@uk-erlangen.de

### Research focus

- Development of new minimally invasive photopheresis methods
- Functional modulation of dendritic cells
- Collection of monocytes for the generation of dendritic cells (DC)
- Clinical research related to hemostaseology
- Clinical research related to hemotherapy
- Mesenchymal stromal cells (MSC)
- Optimization of collection procedures to get regulatory T cells (Tregs)
- Legislation of transfusion

### Structure of the Division

Professorships: 1

Personnel: 76

- Doctors (of Medicine): 6
- Scientists: 6 (thereof funded externally: 0)
- Graduate students: 10

### Clinical focus areas

- Clinical transfusion medicine
- Blood component supply
- Immunohematological and hemostaseological diagnostics
- Outpatient and inpatient coagulation counseling
- Production and storage of stem cell preparations
- Minimally invasive photopheresis methods

### Research

Research in the Division of Transfusion Medicine and Hemostaseology focuses on the characterization of specific blood components, stem cell concentrates, and new experimental cellular preparations. Clinical problems with respect to hemotherapy and coagulation management are also investigated. In the GMP laboratory of the

Division, interdisciplinary experimental preparations for innovative clinical trials are produced and tested (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP).

### Development of new minimally invasive photopheresis methods

PI: Prof. Dr. H. Hackstein

Current standard photopheresis methods are only able to treat small children to a limited extent. The project group has modified the clinical photopheresis methods and is developing new minimally invasive treatment methods so that critically ill infants can also be successfully treated with a graft versus host disease after bone marrow transplantation. This new mini-photopheresis procedure is characterized by the fact that only very small amounts of blood (100-200 ml whole blood) are required and thus even very small children or vital unstable, critically ill adult patients with contraindications to classical apheresis can be treated.

### Functional modulation of dendritic cells

PI: Prof. Dr. H. Hackstein

The project group is investigating pharmacological substances that control or block key functions of dendritic cells with the aim of activating or blocking antigen-specific immune responses. The immunosuppressant rapamycin, for example, is the first clinically used drug that inhibits both, antigen uptake and mobilization of dendritic cells *in vitro* and *in vivo*. Current research projects investigate the role of RNA-editing enzymes in the hematopoietic differentiation of dendritic cells and translational protocols for the accelerated differentiation of monocytes in dendritic cells.

### Collection of monocytes for the generation of dendritic cells (DC)

PI: Prof. Dr. E. Strasser

Circulating monocytes are precursors of DC, which play a key role in the immune system's function by presenting antigens to specific lymphocytes. The collection and cultivation of these cells enables the development of new strategies in the treatment of malignant diseases. Members of the Division of Transfusion Medicine and Hemostaseology cooperate with colleagues from the Department of Dermatology to adjust the collection procedures optimally to the specific clinical and experimental demands of procedures aimed at the cultivation, expansion, and priming of DC.

### Clinical research related to hemostaseology

PI: Prof. Dr. R. Zimmermann, Prof. Dr. E. Strasser  
Other research interests include thrombophilia, traveller's thrombosis, and hemostasis dysfunctions resulting in bleeding disorders. Other current study objectives are preanalytical determinants of fibrinolysis tests, hemostasis tests in systemic lupus erythematoses, and other currently relevant topics.

### Clinical research related to hemotherapy

PI: Prof. Dr. V. Weisbach, Prof. Dr. R. Zimmermann, Prof. Dr. E. Strasser

We examine antibodies against red cell antigens, characterize factors influencing the quality of stored red cell concentrates, and study the complex dysfunctions of the coagulation system.

### Mesenchymal stromal cells (MSC)

PI: Prof. Dr. V. Weisbach

Mesenchymal stromal cells (MSC) are the predecessors of osteoblasts, chondrocytes, and adipocytes. The term "MSC" especially covers cells cultivated and expanded *ex vivo*. These cells are a mixture of stem and progenitor cells up to mature stroma cells and are named MSC according to a definition of the International Society of Cellular Therapy. It is expected that MSC will play a major role in future applications of regenerative medicine. The main focus of the working group is the preparation, characterization, and expansion of MSC especially from placental tissues.

### Optimization of collection procedures to get regulatory T cells (Tregs)

PI: Prof. Dr. E. Strasser, PD Dr. J. Strobel

T cells play an important role in adoptive immune response in many diseases (infectious and inflammatory diseases, tumors). DC act as antigen presenting cells for specific T cells activation. The collection of circulating T cells as well as the culture and expansion of T cells, especially regulatory T cells (Tregs), enables the development of new strategies for the anti-inflammatory and immunosuppressive therapies. Members of the Division of Transfusion Medicine and Hemostaseology cooperate with colleagues from the departments of Medicine 1, Dermatology, and Medicine 5 to optimally adjust the collection procedures to the specific clinical and experimental demands of procedures aimed at the cultivation and expansion of

Tregs. In the context of cell preparation, analysis of factors responsible for cell damage (cell apoptosis and necrosis) is relevant to optimize the quality of leukocyte products.

Verdú-Amorós J, Woessmann W, Maecker-Kolhoff B, Schulz A, Strauss G, Bein G, Hackstein H. Mini photopheresis for refractory chronic graft-versus-host disease in children and adolescents. *Transfusion* 2018; 58: 2495-2500

### **Legislation of transfusion**

PI: Prof. Dr. R. Zimmermann

Under the auspices of the Legal Counsel and Managing Director of the UK Erlangen, Dr. A.W. Bender, the Division of Transfusion Medicine and Hemostaseology is involved in publications on the legislation and law of blood transfusion in Germany. In the center of attention is the book "Transfusion Law", published by the Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, that has become the benchmark in this field of law and has found its way into the jurisdiction of the German Federal High Court of Justice. Alongside, book contributions and articles on different aspects of the legislation and law of blood transfusion are published.

### **Teaching**

The Division of Transfusion Medicine and Hemostaseology is involved in compulsory and optional courses in the curricular teaching of Medicine and Dentistry. Particularly noteworthy is the interdisciplinary teaching of laboratory diagnostics and clinical pathology together with the Department of Medicine 5 and the Clinical Chemistry Laboratory and the participation in the block training in surgery.

We supervise MD and PhD theses.

### **Selected publications**

Dullinger K, Pamler I, Brosig A, Mohrez M, Hähnel V, Offner R, Dormann F, Becke C, Holler E, Ahrens N. Granulocytapheresis with modified fluid gelatin versus high-molecular-weight hydroxyethyl starch: a matched-pair analysis. *Transfusion* 2017; 57: 397-403

Steininger P, Strasser E, Ziehe B, Eckstein R, Rauh M. Change of the metabolomic profile during short-term mononuclear cell storage. *Vox Sang.* 2017; 112: 163-172

Strobel J, Hohensee F, Kuta P, Eckstein E, Zingsem J. Comparison of six different cryoprotective agents used for deep freezing and storage of CD34+ cells derived from cord blood and peripheral blood stem cell concentrates. *Clin Lab* 2017; 63: 543-550

Hecker M, Sommer N, Foch S, Hecker A, Hackstein H, Witzernath M, Weissmann N, Seeger W, Mayer K. Resolvin E1 and its precursor 18R-HEPE restore mitochondrial function in inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2018; 1863: 1016-1028

Pfeiffer H, Völkl S, Gary R, Mackensen A, Achenbach S, Strasser E, Aigner M. Impact of collection programs for the generation of monocyte-apheresis products on product quality and composition as starting material for the generation of cellular therapeutics. *Transfusion* 2018; 58: 2175-2183