

**Forschungsbericht**  
**Research Report**  
**Medizinische Fakultät**  
**1999 – 2001**



## Vorwort des Dekans der Medizinischen Fakultät

Mit dem Forschungsbericht zu den Jahren 1999-2001 legt die Medizinische Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg zum zweiten Mal einen Überblick über die Forschungsschwerpunkte und Forschungsprojekte der einzelnen klinischen und theoretischen Einrichtungen vor. Sie will Rechenschaft geben über die erarbeiteten wissenschaftlichen Leistungen, die sich an internationalen Kriterien messen. Der Forschungsbericht richtet sich an die interessierte Öffentlichkeit, damit an jedermann auch außerhalb der Universität, er dient aber auch der universitätsinternen und inter- und innerfakultativen Information. Er spiegelt die Forschungsaktivitäten aller wissenschaftlichen Einrichtungen aus den Jahren 1999-2001 wider, in dem er die in diesem Zeitraum bearbeiteten Forschungsprojekte, erschienenen Publikationen, abgeschlossene Habilitationen, Promotionen und Drittmittelgeber listet.

Ich danke allen Mitgliedern der Medizinischen Fakultät, die an der Erstellung dieses Berichtes mitgewirkt haben. Ein besonders herzlicher Dank gilt der Forschungsreferentin Frau Dr. Schnetz für ihre äusserst umfangreiche logistische und redaktionelle Tätigkeit. Der hier vorgelegte Forschungsbericht ist auch über die Homepage des Dekanats der Medizinischen Fakultät abzurufen (<http://www.Dekanat.med.uni-erlangen.de>)

Erlangen, im April 2002



Univ.-Prof. Dr. M. Röllinghoff  
Dekan



## Preface of the Dean of the Medical Faculty

With the Research Report 1999–2001 the Medical Faculty of the University Erlangen–Nürnberg presents for the second time a synopsis of the scientific activities, that were carried out in the university hospital as well as in the medical research institutes. The Medical Faculty will give account of its scientific achievements, which are to be measured with international criteria. The Research Report addresses the interested public, i.e. everyone outside of the university, but it serves also for the intramural distribution of information. The Research Report mirrors the research activities of all scientific institutions of the years 1999–2001, by compiling all research projects, all published research report, all successful 'habilitations' and theses, as well as mentioning the funding organizations.

I am indebted to all members of the Medical Faculty, who have help to put together this report. My special thanks go to the research assistant of the Medical Faculty, Frau Dr. Schnetz, for her extensive logistic and editorial activity.

The Research Report can also be read via the homepage of the Dean's office of the Medical Faculty (<http://www.Dekanat.med.uni-erlangen.de>)

Erlangen, April 2002



Univ.-Prof. Dr. M. Röllinghoff  
Dean

2	Vorwort
12	Einleitung

## A

### VORKLINISCHE INSTITUTE

	<b>Anatomisches Institut</b>
28	<i>Lehrstuhl für Anatomie I</i>
34	<i>Lehrstuhl für Anatomie II</i>
	<b>Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie</b>
41	<i>Lehrstuhl für Physiologie</i>
	<b>Institut für Physiologie und Kardiologie</b>
50	<i>Lehrstuhl für Physiologie (Vegetative Physiologie)</i>
	<b>Institut für Biochemie</b>
55	<i>Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin</i>
64	<i>Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie</i>
	<b>Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie</b>
70	<i>Lehrstuhl für Biometrie und Epidemiologie</i>
	<b>Institut für Geschichte und Ethik der Medizin</b>
78	<i>Lehrstuhl für Geschichte und Ethik der Medizin</i>

## B

### KLINISCH-THEORETISCHE INSTITUTE

	<b>Pathologisch-Anatomisches Institut</b>
83	<i>Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie</i>
	<b>Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene</b>
90	<i>Lehrstuhl für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie</i>
	<b>Institut für Klinische und Molekulare Virologie</b>
98	<i>Lehrstuhl für Klinische Virologie</i>
	<b>Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie</b>
108	<i>Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie</i>
115	<i>Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Toxikologie</i>
	<b>Institut für Humangenetik</b>
124	<i>Lehrstuhl für Humangenetik</i>
	<b>Institut für Rechtsmedizin</b>
131	<i>Lehrstuhl für Rechtsmedizin</i>
	<b>Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin</b>
138	<i>Lehrstuhl für Arbeits- und Sozialmedizin</i>
	<b>Institut für Medizinische Physik</b>
145	<i>Lehrstuhl für Medizinische Physik</i>
	<b>Institut für Experimentelle Medizin</b>
151	<i>Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I (Bindegewebforschung)</i>
162	<i>Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II (Molekulare Tumorforschung)</i>

# Table of Contents

3	Preface
13	Introduction

## A

### NON-CLINICAL INSTITUTIONS

	Anatomical Institute
28	<i>Chair of Anatomy I</i>
34	<i>Chair of Anatomy II</i>
	Institute for Physiology and Experimental Pathophysiology
41	<i>Chair of Physiology</i>
	Institute for Physiology and Cardiology
50	<i>Chair of Physiology (Vegetative Physiology)</i>
	Institute for Biochemistry
55	<i>Chair of Biochemistry and Molecular Medicine</i>
64	<i>Chair of Biochemistry and Pathobiochemistry</i>
	Institute for Medical Informatics, Biometry, and Epidemiology
70	<i>Chair of Biometry and Epidemiology</i>
	Institute for the History and Ethics of Medicine
78	<i>Chair of the History and Ethics of Medicine</i>

## B

### CLINICAL THEORETICAL INSTITUTIONS

	Institute for Anatomical Pathology
83	<i>Chair of General Pathology and Anatomical Pathology</i>
	Institute for Clinical Microbiology, Immunology and Hygiene
90	<i>Chair of Hygiene and Medical Microbiology</i>
	Institute for Clinical and Molecular Virology
98	<i>Chair of Clinical Virology</i>
	Institute for Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology
108	<i>Chair of Pharmacology and Toxicology</i>
115	<i>Chair of Clinical Pharmacology and Toxicology</i>
	Institute for Human Genetics
124	<i>Chair of Human Genetics</i>
	Institute for Forensic Medicine
131	<i>Chair of Forensic Medicine</i>
	Institute and Polyclinic for Occupational, Social, and Environmental Medicine
138	<i>Chair of Occupational and Social Medicine</i>
	Institute for Medical Physics
145	<i>Chair of Medical Physics</i>
	Institute for Experimental Medicine
151	<i>Chair of Experimental Medicine I (Connective Tissue Research)</i>
162	<i>Chair of Experimental Medicine II (Molecular Tumor Research)</i>

## C

KLINISCHE LEHRSTÜHLE AUSSERHALB DES  
UNIVERSITÄTSKLINIKUMS

- 167 Institut für Biomedizin des Alterns  
*Lehrstuhl für Innere Medizin V (Gerontologie)*
- 176 Orthopädische Klinik mit Poliklinik  
*Lehrstuhl für Orthopädie mit Orthopädischer Chirurgie*
- 185 Abteilung für Orthopädische Rheumatologie
- 191 Stiftungsprofessur für Orthopädische und  
Rheumatologische Rehabilitation

## D

## UNIVERSITÄTSKLINIKUM

- 195 Medizinische Klinik I mit Poliklinik  
*Lehrstuhl für Innere Medizin I (Gastroenterologie,  
Stoffwechselkrankheiten, Pneumologie, Endokrinologie,  
Infektiologie und Hepatologie)*
- 216 Medizinische Klinik II mit Poliklinik  
*Lehrstuhl für Innere Medizin II (Kardiologie und Angiologie)*
- 224 Medizinische Klinik III mit Poliklinik  
*Lehrstuhl für Innere Medizin III (Immunologie, Rheumatologie,  
Hämatologie und Internistische Onkologie)*
- 240 Abteilung für Molekulare Immunologie
- 244 Medizinische Klinik IV mit Poliklinik  
*Lehrstuhl für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie)*
- 254 Nuklearmedizinische Klinik mit Poliklinik  
*Lehrstuhl für Klinische Nuklearmedizin*
- 258 Institut für Diagnostische Radiologie  
*Lehrstuhl für Diagnostische Radiologie*
- 265 Chirurgische Klinik mit Poliklinik  
*Lehrstuhl für Chirurgie*
- 288 Abteilung für Kinderchirurgie
- 292 Abteilung für Unfallchirurgie
- 299 Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie
- 304 Klinik für Herzchirurgie  
*Lehrstuhl für Herzchirurgie*
- 311 Urologische Klinik mit Poliklinik  
*Lehrstuhl für Urologie*
- 319 Klinik für Anästhesiologie  
*Lehrstuhl für Anästhesiologie*
- 327 Klinik für Frauenheilkunde mit Poliklinik und Hebammenschule  
*Lehrstuhl für Geburtshilfe und Frauenheilkunde*
- 339 Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
*Lehrstuhl für Strahlentherapie*
- 345 Klinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche  
*Lehrstuhl für Kinderheilkunde*
- 356 Dermatologische Klinik mit Poliklinik  
*Lehrstuhl für Haut- und Geschlechtskrankheiten*

# Table of Contents

## C

### CLINICAL CHAIRS ADDITIONALLY TO THE UNIVERSITY HOSPITAL

- 167 Institute for Biomedicine of Aging  
*Chair of Medicine V (Gerontology)*
- 176 Department of Orthopaedics  
*Chair of Orthopaedics and Orthopaedic Surgery*
- 185 *Division of Orthopaedic Rheumatology*
- 191 *Endowed Chair of Orthopaedic - and Rheumatologic Rehabilitation*

## D

### UNIVERSITY HOSPITAL

- 195 Department of Medicine I  
*Chair of Medicine I (Gastroenterology, Metabolic Diseases, Lung Diseases, Endocrinology, Infectiology, and Hepatology)*
- 216 Department of Medicine II  
*Chair of Medicine II (Cardiology and Angiology)*
- 224 Department of Medicine III  
*Chair of Medicine III (Immunology, Rheumatology, Haematology, and Oncology)*
- 240 *Division of Molecular Immunology*
- 244 Department of Medicine IV  
*Chair of Medicine IV (Nephrology and Hypertensiology)*
- 254 Department of Nuclear Medicine  
*Chair of Nuclear Medicine*
- 258 Institute for Diagnostic Radiology  
*Chair of Diagnostic Radiology*
- 265 Department of Surgery  
*Chair of Surgery*
- 288 *Division of Paediatric Surgery*
- 292 *Division of Accident Surgery*
- 299 *Division of Transfusion Medicine and Haemostaseology*
- 304 Department of Cardiac Surgery  
*Chair of Cardiac Surgery*
- 311 Department of Urology  
*Chair of Urological Medicine*
- 319 Department of Anaesthesiology  
*Chair of Aenaesthesiology*
- 327 Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Midwifery  
*Chair of Obstetrics and Gynaecology*
- 339 Department of Radiation Therapy  
*Chair of Radiation Therapy*
- 345 Department of Paediatrics  
*Chair of Paediatrics*
- 356 Department of Dermatology  
*Chair of Skin and Venereal Diseases*

366	Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke
373	Lehrstuhl für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie
378	Augenklinik mit Poliklinik Lehrstuhl für Augenheilkunde
390	Neurologische Klinik mit Poliklinik Lehrstuhl für Neurologie
401	Neurochirurgische Klinik mit Poliklinik
412	Lehrstuhl für Neurochirurgie Abteilung für Neuroradiologie
415	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
421	Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie
423	Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie Abteilung für Psychosomatik und Psychotherapie
425	Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
433	Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Zahnerhaltung, Parodontologie und Kinderzahnheilkunde
438	Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Zahnärztliche Prothetik
445	Poliklinik für Kieferorthopädie Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Kieferorthopädie

## **E** 448 INTERDISZIPLINÄRES ZENTRUM FÜR KLINISCHE FORSCHUNG (IZKF) ENTZÜNDUNGSPROZESSE: GENESE, DIAGNOSTIK UND THERAPIE

## **F** SONDERFORSCHUNGSBEREICHE UND FORSCHERGRUPPEN MIT BETEILIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

452	Sonderforschungsbereich 263: Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität
453	Sonderforschungsbereich 353: Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung
455	Sonderforschungsbereich 423: Nierenschäden: Pathogenese und regenerative Mechanismen
457	Sonderforschungsbereich 466: Lymphoproliferation und virale Immundefizienz
458	Sonderforschungsbereich 473: Schaltvorgänge der Transkription
459	Sonderforschungsbereich 539: Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom
461	Sonderforschungsbereich 603: Modellbasierte Analyse und Visualisierung komplexer Szenen und Sensordaten
462	Nationales Genomforschungsnetzwerk - Genomnetz „Krebs“, Standort Erlangen



# Table of Contents

366	Department of Ear, Nose, and Throat
373	<i>Chair of Otorhinolaryngology</i> <i>Division of Phoniatics and Paediatric Audiology</i>
378	Department of Ophthalmology (Univ. Eye Hospital) <i>Chair of Ophthalmology</i>
390	Department of Neurology <i>Chair of Neurology</i>
401	Department of Neurosurgery
412	<i>Chair of Neurosurgery</i> <i>Division of Neuroradiology</i>
415	Department of Psychiatry and Psychotherapy
421	<i>Chair of Psychiatry and Psychotherapy</i>
423	<i>Division of Child and Adolescent Psychiatry and -psychotherapy</i> <i>Division of Psychosomatics and Psychotherapy</i>
425	Department of Maxillofacial Surgery <i>Chair of Maxillofacial Surgery</i>
433	Department of Operative Dentistry and Periodontology <i>Chair of Operative Dentistry, Periodontology, and Paediatric Dentistry</i>
438	Department of Prosthetic Dentistry <i>Chair of Prosthetic Dentistry</i>
445	Department of Orthodontics and Orofacial Orthopedics <i>Chair of Orthodontics</i>

## **E** 448 INTERDISCIPLINARY CENTER FOR CLINICAL RESEARCH – INFLAMMATION PROCESSES: GENESIS, DIAGNOSTICS, AND THERAPY

## **F** DFG COLLABORATIVE RESEARCH CENTRES AND RESEARCH GROUPS WITH PARTICIPATION OF THE MEDICAL FACULTY

452	DFG Collaborative Research Centre 263: Immunological Mechanisms in Infection, Inflammation, and Autoimmunity
453	DFG Collaborative Research Centre 353: Pathobiology of Pain Development and Processing
455	DFG Collaborative Research Centre 423: Renal Injury: Pathogenesis and Regenerative Mechanisms
457	DFG Collaborative Research Centre 466: Lymphoproliferation and Viral Immunodeficiency
458	DFG Collaborative Research Centre 473: Switch Processes of Transcription
459	DFG Collaborative Research Centre 539: Glaucomas Including Pseudoexfoliation Syndrome
461	DFG Collaborative Research Centre 603: Model-based Analysis and Visualization of Complex Scenes and Sensor Data
462	National Genome Research Network – Genome Network „Cancer“, Research Site Erlangen

<b>G</b>	<b>GRADUIERTENKOLLEGS</b>
464	Graduiertenkolleg: Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität
465	Graduiertenkolleg: Pathobiologie der Schmerzentstehung, Schmerzverarbeitung und Schmerzbekämpfung
466	Graduiertenkolleg: Lymphozyten: Differenzierung, Aktivierung und Deviation
468	Graduiertenkolleg: vaskuläre Schäden an Herz und Nieren: Pathogenese und Diagnostik
469	Graduiertenkolleg: Kontrolle der Transkription – Vielfalt der Strategien bei Bakterien und Eukaryonten
470	Graduiertenkolleg: Dreidimensionale Bildanalyse und –synthese
<b>H</b>	<b>FORSCHUNGSFÖRDERUNG AN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT</b>
471	ELAN Programm – Fonds für Forschung und Lehre am Klinikum
474	Johannes und Frieda Marohn-Stiftung
476	Andere Institutionen und Stiftungen zur Forschungsförderung
<b>I</b>	<b>AKADEMISCHE GESELLSCHAFTEN</b>
478	Medizinische Gesellschaft Erlangen
479	Physico-Medica
<b>J</b>	<b>STUDIENGÄNGE AN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT</b>
480	Medizin und Zahnmedizin
482	Diplomstudiengang 'Molekulare Medizin'

<b>G</b>	<b>DFG GRADUATE TRAINING GROUP</b>
464	Graduate Training Group: Immunological Mechanisms in Infection, Inflammation, and Autoimmunity
465	Graduate Training Group: Pathobiology of Initiation, Processing and Handling of Pain
466	Graduate Training Group: Lymphocytes: Differentiation, Activation and Deviation
468	Graduate Training Group: Vascular Injury in Heart and Kidneys: Pathogenesis and Diagnostics
469	Graduate Training Group: Transcription Control - Various Strategies for Dealing with Bacterium and Eucaryote
470	Graduate Training Group: Three Dimensional Image Analysis and Synthesis
<b>H</b>	<b>PROGRAMMES AND FOUNDATIONS FOR RESEARCH SUPPORT</b>
471	ELAN Programme for Supporting Clinical Research and Teaching
474	Johannes and Frieda Marohn-Foundation
476	Foundations for Research Support
<b>I</b>	<b>ACADEMIC SOCIETIES</b>
478	Erlangen Medical Society
479	Society for Physics and Medicine
<b>J</b>	<b>DEGREES AT THE FACULTY OF MEDICINE</b>
480	Medicine and Dentistry
482	Degree Program in 'Molecular Medicine'

## I Wissenschaftliche Profilbildung in der Medizinischen Fakultät

Eine Medizinische Fakultät kann nicht die Gesamtheit der biomedizinischen Forschung in allen denkbaren Verzweigungen mit maximaler Intensität betreiben. Vielmehr ist es erforderlich, dass sich die Forschungsaktivitäten im Sinne einer Profilbildung auf bestimmte zukunftsorientierte Forschungsbereiche mit entsprechend hohem Innovationspotenzial konzentrieren. Dabei ist es die ureigene Aufgabe der Fakultät, den Prozess der Profilbildung bewusst voranzutreiben und Zielvorgaben für künftige Forschungsrichtungen zu entwickeln. Für die Medizinische Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg ist die enge Verzahnung zwischen experimenteller und klinischer Forschung eine wichtige Leitidee. Die Verknüpfung zwischen Grundlagen-Wissenschaften und klinisch orientierter Forschung steht im Zeichen der Interdisziplinarität, die sich gerade in den letzten Jahren in zahlreichen Forschungsverbänden konkretisiert hat. Drittmittel-geförderte Verbundforschung fördert nicht nur Synergien und Motivation; sie hat typischerweise ein hohes Innovationspotenzial und fördert den Ausbau der Institutionen, da sie Defizite der Infrastruktur deutlich macht und damit zu deren Behebung beiträgt. Deshalb hat sich die Medizinische Fakultät im zurückliegenden Jahrzehnt mit großem Nachdruck darum bemüht, Verbundforschung in Schwerpunktbereichen gezielt aufzubauen.

Als der Wissenschaftsrat im Jahr 1990 die Medizinische Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg evaluierte, stellte er fest, dass, gemessen an eingeworbenen, begutachteten Drittmitteln, die Medizinische Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg im Vergleich mit den anderen Medizinischen Forschungs- und Ausbildungsstätten der Bundesrepublik nicht herausrage. Sie sei eine der wenigen Fakultäten, an der zur Zeit weder ein Sonderforschungsbereich eingerichtet sei noch eine Beteiligung an einem solchen vorläge. In der Zwischenzeit hat sich die Situation an der Medizinischen Fakultät in Erlangen grundlegend geändert: Die Medizinische Fakultät ist im Berichtszeitraum an sieben Sonderforschungsbereichen beteiligt, von denen fünf überwiegend von Forschern der Medizinischen Fakultät getragen werden. Daneben gibt es ein Interdisziplinäres Klinisches Forschungszentrum, sechs Graduiertenkollegs, von denen zwei erst kürzlich eingerichtet wurden, klinische und theoretische Forschergruppen, forschungsorientierte Zentren sowie die Einbindung in überregionale Forschungsverbände. Dabei kommt der Kooperation zwischen klinischen Arbeitsgruppen und Wissenschaftlern aus dem vorklinischen und klinisch-theoretischen Teil der Medizinischen Fakultät eine besondere Rolle zu.

Ein erkennbarer Schwerpunkt der Forschung ergab sich auf dem breit gefächerten Feld der *Immunbiologie*, klinischen Immunologie, Entzündungsforschung, Infektionsforschung und Transplantationsmedizin. Diesem Feld ist auch das Interdisziplinäre Klinische Forschungszentrum zuzurechnen, welches unter dem Leitthema *Genese, Diagnostik und Therapie von Entzündungsprozessen* seit sechs Jahren am Klinikum der Universität Erlangen-Nürnberg besteht. Die *Tumorforschung*, ein zweites Feld intensiver wissenschaftlicher Vernetzung in der Medizinischen Fakultät, hat längere Tradition; sie wird heute repräsentiert durch eine Reihe neuer Initiativen zur Verbundforschung in molekularer Onkologie, klinischer Krebsforschung und onkologischer Epidemiologie. *Neurowissenschaften* sind ein Forschungsbereich, welcher derzeit durch gezielte Berufungspolitik auf breiter Basis aufgebaut wird. Der Wissenschaftsstandort bietet exzellente Voraussetzungen, Innovationen auf dem Gebiet der *Medizintechnik* in Forschungsprogramme einfließen zu lassen. So hat schon der Wissenschaftsrat in seinem Votum aus dem Jahr 1990 die Fakultät ermuntert, die unmittelbare räumliche Nachbarschaft des Deutschland- und weltweit größten Herstellers für Medizingeräte zu einer gezielten Zusammenarbeit zu nutzen. Die Empfehlung lautete, eine solche Kooperation solle in ausgewählten, für die Fakultät thematisch anspruchsvollen Bereichen stattfinden und dabei die Kriterien beachten, die von Seiten des Wissenschaftsrates zur Kooperation zwischen Hochschule und Wirtschaft entwickelt wurden. Zwischenzeitlich haben sich zahlreiche vertraglich unterstützte sowie informelle Beziehungen zwischen den Kliniken der Medizinischen Fakultät und dem Bereich *Siemens Medical Solutions* der Siemens AG entwickelt. Gerade auf dem Sektor der Medizintechnik gibt es die dezidierte Absicht der Medizinischen Fakultät zum Ausbau der Region um Erlangen zu einer Art *Medical Valley*; dieser Wille wird von der Politik uneingeschränkt unterstützt. Als weiteres Themenfeld möchte die Medizinische Fakultät die Funktionelle Genomik zum künftigen Schwerpunkt ausbauen. Die organisatorischen Voraussetzungen sind hierfür durch die Initiative zu einem interdisziplinären, fakultätsübergreifenden Zentrum für Funktionelle Genomik (FuGe-Zentrum) geschaffen worden, welches im Konnex mit der regionalen Großindustrie und universitären Ausgründungen wachsen soll.

Die finanziellen Ressourcen der Medizinischen Fakultät sind begrenzt; das Wachstum der Grundausrüstung der Kliniken und Institute stagniert. Aus Sicht der Fakultät geht deshalb der Weg zur wissenschaftlichen Profilierung durch eine fokussierte Berufungspolitik, die sich an attraktiven Forschungsthemen orientiert. In den zurückliegenden Jahren wurden zahlreiche unterbesetzte Extraordinariate ausgeschrieben und mit externen Kandidaten besetzt. So konnten zahlreiche Extraordinariate die Forschungs-Schwerpunkte der Fakultät stärken. Darüber hinaus war es erfreulicherweise möglich, einen Lehrstuhl für Neuropathologie für die Fakultät zu gewinnen und einen Stiftungslehrstuhl für Medizininformatik einzurichten. Die

## I Scientific profile development at the Medical Faculty

A medical faculty cannot pursue maximum intensity research into every possible branch of biomedicine. Therefore it is required that research activities (in the sense of profile development) concentrate on certain futuristic research areas that promise great potential for innovation. Thus the overriding task of the faculty is to consciously drive forward the profile building process and to identify and develop objectives for future research.

For the medical faculty of the Friedrich–Alexander–University of Erlangen–Nuremberg the interlocking nature of experimental and clinical research is an important guiding concept. The relationship between basic science and clinically oriented research manifests itself in interdisciplinary projects, and in recent years numerous research links have been established.

Extramural funded research fosters not only synergies and motivation; it typically has a high innovation potential and promotes the upgrading of the institution through highlighting the deficits in the infrastructure and contributing to their elimination.

When the *Wissenschaftsrat* evaluated the Medical Faculty of the university in 1990 they established that, measured on the basis of fundraised extramural funds, the faculty was not outstanding in comparison with the other research and educational institutes in the Federal Republic. The faculty was one of the few that had neither established a Collaborative Research Centre nor was proposing participating in one. In the meantime the situation in the Medical Faculty has fundamentally altered; the Medical Faculty is, at the time of this report, participating in 7 Collaborative Research Centres, of which 5 are preponderantly carried out by researchers in the Medical Faculty. In addition to this there is an Interdisciplinary Centre for Clinical Research, six Graduate Training Groups, of which two were recently established, clinical and theoretical research groups, research oriented centres as well as involvement in a supra–regional research union. Thereby has the cooperation between clinical working groups and scientists from the preclinical and clinical/theoretical part of the Medical Faculty come to assume an important role.

A recognisable focal point of the research emerges from the broadly diversified field of *immunobiology*, clinical immunology, inflammation research, infections research and transplant medicine. The Interdisciplinary Centre for Clinical Research, which has existed for the last six years in the clinic of the university under the leading theme *Inflammation Processes: Genesis, Diagnostics, and Therapy*, has also been assigned to this field. *Tumour research*, a second field of intensive scientific networking in the Medical Faculty, has a longer tradition; nowadays it is represented through a range of new initiatives in networked research in molecular oncology, clinical cancer research and oncological epidemiology. *Neuroscience* is a research area, which is currently being established on a wider basis through a targeted appointments policy. The scientific location offers excellent preconditions so that innovations from the area of *medical technology* can flow directly into the research programme. Therefore the *Wissenschaftsrat*, in their vote of 1990, encouraged the exploitation of the immediate proximity of the largest manufacturer of medical appliances in both German and the world for selective cooperation. The recommendation emphasised that such cooperation should take place in selected areas relevant to the faculty and should follow the criteria developed by the council regarding cooperation between business and third level institutions. In the meantime numerous contractual and informal relationships between the clinics of the medical faculty and the Siemens Medical Solutions branch of Siemens AG have developed. As regards the medical technology sector the medical faculty intends to develop the region around Erlangen into a type of Medical Valley; this intention is backed unreservedly by local politicians. In addition the Medical Faculty would like to build a further focal point around functional genomics. The organisational preconditions have been created through an interdisciplinary, multi–faculty–encompassing, Centre for Functional Genomics (FuGeZentrum), which should grow through its connections with regional industry and university foundations.

The financial resources of the Medical Faculty are limited; the growth of the basic equipment/facilities of the clinics and institutes is stagnating. Therefore, from the point of view of the faculty, the path to a higher scientific profile is through a focussed appointments policy, which is oriented towards attractive research themes. In previous years numerous understaffed functions were advertised and filled with external candidates. In this way were the research focal points of the faculty strengthened. Furthermore, it was possible to establish a Chair of Neuropathology and an endowed Chair for Medical Technology. The Medical Faculty generally refers all appointment processes to the research union and orientates the candidate selection towards it.

The following outline of five scientific focal points of the Medical Faculty focuses mainly on the supra–chair, interdisciplinary research. The numerous individual research projects carried out within the various chairs and at the clinic, are not the subject matter of this synopsis, except insofar as they tie in with the work of other institutions. The following list of the joint projects does not imply a qualitative valuation of the projects. Similarly, the sequence does not represent any establishment of priorities.

Medizinische Fakultät verweist generell in allen Berufungsverfahren auf die bestehenden Forschungsverbände und orientiert daran die Kandidatenwahl.

Die nachfolgende Skizzierung von fünf wissenschaftlichen Schwerpunkt-Feldern der Medizinischen Fakultät orientiert sich bewusst an der Lehrstuhl-übergreifenden, interdisziplinären Forschung. Die zahlreichen Forschungsprojekte, welche oft auf höchstem Niveau innerhalb der einzelnen Lehrstühle, vor allem des Klinikums, durchgeführt werden, sind nicht Gegenstand dieser Synopsis, sondern sie werden vielmehr im Rahmen dieses Forschungsberichtes mit den einzelnen Institutionen dargestellt. Die nachfolgende Aufzählung der Verbundprojekte impliziert in diesem Sinne keine qualitative Wertung, ebenso wie die Reihenfolge der Darstellung keine Prioritäten setzt.

## II Bestehende Forschungsschwerpunkte der Fakultät

**Infektionsforschung, Immunologie und Transplantationsmedizin.** Die Vernetzung des Forschungsfeldes der Immunbiologie, der klinischen Immunologie mit Autoimmunitätsforschung, der Transplantationsmedizin und der Infektionsbiologie ist im Forschungsbericht der Medizinischen Fakultät für den Zeitraum von 1996 – 1998 ausführlich dargestellt; er hat sich zwischenzeitlich erweitert und organisatorisch fortentwickelt. Seit 1991 besteht der Sonderforschungsbereich 263

*Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität.* Dieser SFB hatte eine Pionierfunktion; in den folgenden Jahren kristallisierten sich eine Reihe von Forschungsk Kooperationen daran. Der SFB 263 wird zu Ende des Jahres 2002 auslaufen. Vorgesehen ist, dass im Laufe des Jahres 2002 ein neuer Sonderforschungsbereich (SFB 1954) zum Thema *Immunintervention* unter starker Beteiligung der Dermatologischen Universitätsklinik und der Medizinischen Klinik III sowie des Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene eingerichtet wird, welcher sich um die Biologie von Dendritischen Zellen gruppieren wird. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft hat zur Antragstellung aufgefordert; im Juli 2002 findet die Begutachtung statt. Der SFB 466 *Lymphoproliferation und virale Immundefizienz*, welcher seit 1996 besteht, befasst sich, neben einer onkologischen Komponente, mit der Biologie von Retroviren und Herpesviren; es ist derzeit der einzige Sonderforschungsbereich, welcher sich auf breiterer Basis mit der AIDS-Thematik befasst. Der SFB 466 soll zu Beginn des kommenden Jahres in die dritte Förderperiode gehen. Den beiden Sonderforschungsbereichen 263 und 466 waren Graduiertenkollegs assoziiert, welche mittlerweile ausgelaufen sind. Sie standen unter dem Thema *Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität* sowie *Kontrolle der Transkription – Vielfalt der Strategien bei Bakterien und Eukaryonten*. Während das immunologisch orientierte Graduiertenkolleg zwischenzeitlich durch Initiative der Abteilung für Molekulare Immunologie an der Medizinischen Klinik III in ein neues Graduiertenkolleg mit dem Titel *Lymphozyten: Differenzierung, Aktivierung und Deviation* überführt wurde, befindet sich in der Naturwissenschaftlichen Fakultät II und in der Medizinischen Fakultät ein Graduiertenkolleg über Protein-Wechselwirkungen in Vorbereitung. Im Laufe des kommenden Jahres soll ein neues Graduiertenkolleg aufgebaut werden, welches sich der Interaktion von Viren mit dem Immunsystem widmet.

Durch die Einrichtung des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung über *Entzündungsprozesse – Genese, Diagnostik und Therapie* hat die Fakultät einen Schwerpunkt geschaffen, der nachhaltig wirken wird. So wurden nicht nur für die klinische Forschung durch die enge Interaktion zwischen klinischen Einrichtungen und Instituten neue Standards gesetzt, sondern es wurde auch die Akzeptanz gefördert, Forschungs-Großaktivitäten und -Projekte durch auswärtige Gutachtergremien analysieren und werten zu lassen. Der Projektbereich A des Interdisziplinären Zentrums (IZKF) analysiert mikrobielle Erreger und ihre Rolle für entzündliche Erkrankungen. Der Projektbereich B befasst sich mit akuten und chronischen Entzündungsprozessen des Gefäßsystems. Der Projektbereich C erforscht neue Formen der Therapie bei entzündlicher Symptomatik. Der Projektbereich D widmet sich der Rheumaforschung. Das IZKF wird mit mehr als 30 Teilprojekten im Mai 2002 in die nächste Begutachtung gehen; von 2004 an wird das IZKF am Klinikum der Universität Erlangen-Nürnberg in die Landesfinanzierung übernommen werden. Die steigende Akzeptanz dieses kompetitiven Fördermechanismus für klinische Forschung ist allein aus der steigenden Zahl von Anträgen abzulesen, die vor allem aus den klinischen Institutionen kommen.

Mit der Gründung des Transplantationszentrums im Jahr 1992, in dem operative und konservative Kliniken sowie die an der Transplantation beteiligten theoretischen Institute organisiert sind, hat sich die Fakultät das Ziel gesetzt, die Transplantationsmedizin auf dem Gebiet der klinischen und grundlagenorientierten Forschung zu stärken. Dies findet auch Ausdruck in der Besetzung des Lehrstuhls für Herzchirurgie und der damit verbundenen Einführung der allogenen Herztransplantation; somit sind mit der Aufnahme der Pankreastransplantation in der Chirurgischen Klinik im Jahre 1997 alle Transplantationsarten im Universitätsklinikum vertreten. Auf dem Gebiet der klinischen Forschung setzt das Transplantationszentrum durch Teilnahme an internationalen Studien medizinische Standards. Die Kooperation der verschie-



## II Existing research focal points of the faculty

Infections research, immunology and transplant medicine. The networking of the research fields of immunobiology, of clinical immunology with autoimmunity research, transplantations medicine and infection biology is explicitly described in the research report of the Medical Faculty for the period 1996–1998. In the meantime these initiatives have been expanded and organisationally developed. The Collaborative Research Centre 263 (SFB 263) *Immunological Mechanisms in Infection, Inflammation, and Autoimmunity* has existed since 1991. This field has had a pioneering function; in the past few years its efforts crystallised in a number of research cooperation agreements. SFB 263 comes to an end at the close of 2002. However, it is envisaged that in the course of 2002 a new special research field (SFB 1954) with the theme *Immuno-intervention* will be established with the Departments of Dermatology and Medicine III as well as the Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene participating strongly. These will group around the biology of dendritic cells. The German Research Society requested the filing of an application; the appraisal is due to take place in July 2002. SFB 466 *Lymphoproliferation and Viral Immunodeficiency*, which has existed since 1996, concerns itself, in addition to its oncological component, with the biology of retrovirii and herpes virus; this is presently the only SFB that concerns itself on a broad level with AIDS. SFB 466 should enter its third sponsored period at the start of the coming year. Both SFB 263 and 466 were associated with a Graduate Training Group; these have come to an end in the mean time. They had assumed the titles *Immunological Mechanisms in Infection, Inflammation and Autoimmunity* as well as *Transcription Control- Various Strategies for Dealing with Bacterium and Eukaryote*. While the immunologically oriented Graduate Training Group is being replaced with a new Graduate Training Group with the title *Lymphocytes: Differentiation, Activation and Deviation* (which is an initiative of the Division for Molecular Immunology at the Department of Medicine III), a Graduate Training Group concerning *Protein - Interactions* is taking place in the Natural Sciences Faculty II and in the Medical Faculty. In the course of the coming year a new Graduate Training Group is due to be established. These will be dedicated to the interaction of virus with the immune system.

denen Kliniken erlaubt zudem lokale Studien, die der Optimierung der Transplantation und der Nachsorge dienen. Im nord-bayerischen Transplantationsverbund hat das Transplantationszentrum Erlangen-Nürnberg die Federführung übernommen. Die Pathomechanismen der Transplantat-Abstoßung, der Immunmodulation durch Viren sowie die Möglichkeit der Beeinflussung immunologischer Prozesse durch genetische Manipulation oder rekombinante Proteine sind Forschungsschwerpunkte des Zentrums. Diese Fragen sind auch Schwerpunkte im Sonderforschungsbereich 423 *Nierenschäden: Pathogenese und regenerative Mechanismen*. Die Weiterförderung dieses Sonderforschungsbereiches ab 2003 wird an die Berufung des Klinikumsvorstandes der Medizinischen Klinik IV mit dem Schwerpunkt Nephrologie sowie des Leiters des Instituts für vegetative Physiologie gebunden sein. Diesem Sonderforschungsbereich ist eine klinische Forschergruppe der Deutschen Forschungsgemeinschaft zugeordnet, welche sich dem Thema der vaskulären Schäden widmet und im Laufe des Jahres 2001 etabliert wurde, ferner ein Graduiertenkolleg über *Vaskuläre Schäden an Herz und Nieren-Pathogenese und Diagnostik*.

An der Fakultät gibt es ein Rheumazentrum, welches interdisziplinär modellhaft eine patientennahe Forschung und optimale Versorgung gewährleistet. Durch die mitbestimmende Beteiligung des Klinikums an dem bestehenden Kompetenznetzwerk Rheumatologie wurde die Rheumaforschung weiterhin im Rahmen des IZKF konsolidiert. Eine weitere, wichtige Ausweitung der Drittmittel-unterstützten Forschungsförderung besteht in einem Leitprojekt des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), welches bis zum Jahr 2004 gefördert wird und sich der Thematik *Diagnose und Therapie der Osteoarthritis mit Mitteln der molekularen Medizin* widmet. Die Begutachtung zu Ende des vergangenen Jahres hat diesem Arthrose-Forschungsverbund, welcher unter Leitung des Pathologisch-Anatomischen Instituts und der Firma Aventis Pharma steht, eine hervorragende Entwicklung bescheinigt. Insgesamt koordiniert dieses BMBF-Leitprojekt 17 Partner aus Wissenschaft und Industrie. Die Erforschung der Osteoarthritis stellt neben den Untersuchungen zur Pathogenese und zur verbesserten Diagnostik und Therapieentwicklung einen Teil des Schwerpunktes Immunologie/Rheumatologie dar. Der immunologisch-infektiologische Schwerpunkt der Medizinischen Fakultät hat eine Reihe weiterer strukturbildender Initiativen hervorgebracht. Hierzu zählt der Antrag auf Einrichtung einer DFG-Forschergruppe zum Thema *Biologie und Pathologie B-lymphoider Zellen*, die aus der Abteilung für Molekulare Immunologie an der Medizinischen Klinik III und dem Lehrstuhl für Genetik an der Naturwissenschaftlichen Fakultät II koordiniert wird; im April 2002 findet die Begutachtung statt. Weiterhin ist hierzu die Einrichtung des Nationalen Referenzzentrums für Retroviren und einer Arbeitsstelle der Akademie der Wissenschaften und der Literatur, Mainz, zu nennen, die sich mit Fragen der *Persistenz neuer Viren des hämatopoietischen Systems* widmet und gemeinsam vom Lehrstuhl für Anatomie II und dem Institut für Klinische und Molekulare Virologie getragen wird. 2001 wurde das BMBF-Netzwerk HepNet zur Virushepatitis mit bundesweit vernetzten Forschungsprojekten sowie einer Plattform für die Koordination von Studien und den horizontalen wie vertikalen Material- und Informationsaustausch etabliert. Die Medizinische Klinik I übernimmt hier neben der Koordination des Schwerpunktes Fibroseforschung die Leitung der Region Süd (Bayern). Die Medizinische Klinik I ist mit den Jahren 2001/2002 mit Projekten in die BMBF-Netzwerke *Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen* und *Intestinale Lymphome* eingebunden. Daneben gibt es ein Cluster-Projekt im Rahmen des 5. Rahmenprogrammes der EU mit Teilprojekten zur Epidemiologie, Genetik und Pathobiochemie der Zöliakie/Sprue, bei dem die Medizinische Klinik I sowohl in der Organisation als auch mit Teilprojekten partizipiert.

**Tumorforschung.** Die molekulare und klinische Onkologie entwickelt sich als erklärter Forschungsschwerpunkt der Medizinischen Fakultät kontinuierlich fort. So wurde mit Hilfe der Wilhelm Sander-Stiftung zunächst eine neue Therapieeinheit an der Klinik für Kinder und Jugendliche eingerichtet, die von der Kooperation mit dem Lehrstuhl für Genetik der Naturwissenschaftlichen Fakultät II wesentlich profitiert hat. Die Wilhelm Sander-Therapieeinheit wurde zu einem neuen Konzept fortentwickelt, worin das Forschungspotenzial der Medizinischen Klinik III auf dem Gebiet der Knochenmark-Transplantation einbezogen wurde. Nach der Neuberufung auf ein Extraordinariat für Zelltherapie in der Klinik für Kinder und Jugendliche zeichnet sich für diesen Bereich eine neue Kooperation zwischen den Knochenmark-transplantierenden Kliniken ab; dies stärkt nicht nur die klinische Kompetenz, sondern auch das wissenschaftliche Feld der Therapie hämatopoietischer Erkrankungen. Zum Schwerpunktbereich Onkologie der Medizinischen Fakultät zählt auch die Mitarbeit der Medizinischen Klinik III am Kompetenz-Netzwerk des BMBF über akute und chronische Leukämien sowie die Einrichtung einer Placenta-Restblut-Bank, die gemeinsam von der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie, der Klinik für Kinder und Jugendliche sowie der Universitäts-Frauenklinik in Betrieb genommen wurde. Der Sonderforschungsbereich 466, der sich mit der Entstehung lymphatischer Tumoren und der onkogenen Transformation hämatopoietischer Zellen befasst und gemeinsam von Wissenschaftlern aus Instituten und Kliniken betrieben wird, trägt zur onkologischen Forschung am Standort Erlangen bei. Die Medizinische Fakultät schuf einen Lehrstuhl für Molekulare Onkologie, indem der Lehrstuhl für Hygiene umgewidmet wurde. Dies erbrachte hinreichend Substanz, dass im Rahmen des nationalen Genomforschungs-Netzwerkes ein interdisziplinäres Forschungsprojekt zur Thematik des *Kolorektalen Karzinoms* in Erlangen eingerichtet wer-



With the establishment of the Interdisciplinary Centre for Clinical Research *Inflammation Processes: Genesis, Diagnostics, and Therapy* the faculty has established a focal point that can operate on a sustainable basis. Therefore new standards for clinical research are not only set through the narrow interaction between clinical establishments and institutions but the acceptance of analysis and evaluation by external appraisal bodies has been promoted. Project Field A of the Interdisciplinary Centre (IZKF) analyses microbes and their role in inflammatory diseases. The project field B is concerned with acute and chronic inflammatory disorders of the vascular system. Project Field C researches new forms of therapy relating to inflammatory systems. Project D is devoted to rheumatoid research. The IZKF will undergo its next appraisal in May 2002 with 30 partial projects underway; from 2004 on the financing of the IZKF through the clinic of the university will be assumed by the federal state authorities. The increasing acceptance of this competitive promotional mechanism for clinical research can be read as a function of the increasing number of applications, which emanate above all from the clinical institutions.

With the foundation of the transplant centre in 1992, in which operating and conservative clinics as well as theoretical institutes participating in transplants are organised, the faculty has established a goal of strengthening the clinical and basic research pertaining to transplant medicine. This goal has found expression in the occupation of the Chair for Cardiac Surgery and the associated introduction of allogeneic heart transplant procedures; the consequent incorporation of pancreas transplants into the Department of Surgery in 1997 means that all types of transplant are now represented at the university hospital. In the area of clinical research the transplant centre sets international standards through its participation in international studies. The cooperation of the various clinics allows, moreover, local studies, which serve to help in the improvement of transplants and aftercare. In the North Bavarian Transplant-Union the transplant centre of Erlangen-Nuremberg has assumed leadership. The pathological mechanisms of transplant rejection, immunomodulation by virus as well as the possibility of influencing immunological processes through genetic manipulation or recombinant proteins are research focal points of the centre. These issues are also focal points of SFB 423 *Renal Injury: Pathogenesis and Regenerative Mechanisms*. The task of fostering this SFB will be assumed by the board of Department of Medicine IV (whose focal point is nephrology) as well as the director of the Institute for Vegetative Physiology from 2003 on. A Clinical Research Group of the German Research Society is assigned to this SFB. Their work is devoted to the theme of vascular disorders and in the course of 2001 a Graduate Training Group concerning *Vascular Injury in Heart and Kidneys - Pathogenesis and Diagnosis* was established.

In the faculty there is a rheumatoid centre, whose interdisciplinary model guarantees close-to-patient research and optimal care. Through the codetermined participation of the clinic in the existing expertise network for rheumatology the rheumatological research has been further consolidated within the structure of the IZKF. A further, important expansion of the extramural funded research can be seen in a leading project of the federal ministry for research and training (BMBF), which will be funded until 2004 and which will be devoted to the theme *Diagnosis and Therapy of Osteoarthritis by means of Molecular Medicine*. An appraisal carried out towards the end of last year attested to the outstanding performance and development of the project (which is directed by the Institute for Anatomical Pathology and the pharmaceutical firm Aventis). In total this BMBF leading project is coordinated by 17 partners from science and industry. The research into osteoarthritis together with investigations into pathological convalescence and into improved diagnosis and therapy development represent a part of the focal point Immunology/Rheumatology. The immunological-infections focal point of the medical faculty has yielded a range of further structure building initiatives. To these can be counted a proposal to establish a DFG Research Group with the theme *Biology and Pathology of B Lymphoid cells*. This is to be coordinated by the Division of Molecular Immunology at the Department of Medicine III and the Chair for Genetics at the Natural Sciences Faculty; in April of 2002 the appraisal is to take place. Furthermore, the Chair of Anatomy II and the Institute for Clinical and Molecular Virology are cooperating on the establishment of a National Reference Centre for Retrovirus and a position at the Academy of Sciences and Literature, Mainz, for the pursuit of research into the *Persistence of new Virus of the Haematopoietic System*. In 2001 the BMBF network *Hepnet*, which concerns the virus Hepatitis, was established. This entails federal-wide research projects and a platform for the coordination of study as well as horizontal and vertical information exchange. The Department of Medicine I thus assumes, alongside the coordination of the focal point in cystic fibrosis research, the leadership of the southern region (Bavaria). Department of Medicine I is for, 2001/2002, involved in the BMBF network projects *Chronic-inflammatory Intestinal Diseases and Intestinal Lymphoids*. In addition there is a Cluster-Project that exists as part of the fifth structural programme of the EU with sub-projects in epidemiology, genetics and pathological biochemistry relating to celiac disease. The Department of Medicine I participates in both the organisation and the sub-projects.

**Tumour Research.** Molecular and clinical oncology continues to develop as a clear focal point of the Medical Faculty. With the help of the Wilhelm Sander Foundation a new therapy unit for children and adolescents has been established. This has greatly benefited from the cooperation of the Chair for Genetics in the Natural Sciences Faculty II. The Wilhelm Sander

den konnte. Zum onkologischen Schwerpunkt-Bereich der Medizinischen Fakultät zählt auch die koordinierende Beteiligung der Dermatologischen Universitätsklinik an einem BMBF-Verbundprojekt zur Immuntherapie des malignen Melanoms. Zudem werden auf dem Gebiet der Onkologie von der Deutschen Krebshilfe finanzierte nationale klinische Studien von der Chirurgischen Klinik, der Kinderklinik, den Medizinischen Kliniken I und III sowie der Strahlentherapeutischen Klinik jeweils als Studienzentrum geleitet. Das Tumorzentrum Erlangen-Nürnberg koordiniert die onkologische Versorgung in der Region zusammen mit dem Klinikum Nürnberg, den Krankenkassen der Region und den niedergelassenen Ärzten; es ist im Klinikum angesiedelt. Auch das Epidemiologische Krebsregister des Freistaates Bayern wird von Mitgliedern der Medizinischen Fakultät geleitet. Hochschullehrer der Medizinischen Fakultät bemühen sich darüber hinaus intensiv darum, eine Protonenquelle für die Tumorthherapie mit Hilfe privater Investoren in Anbindung an die Universität Erlangen-Nürnberg zu etablieren; dies würde neue Behandlungsverfahren ermöglichen, wie sie bislang in Deutschland noch nicht durchführbar sind.

**Neurowissenschaften.** Der interdisziplinäre Schwerpunkt Neurowissenschaften, Neurobiologie, Schmerzforschung und Pathomechanismen von Erkrankungen der Sinnesorgane konnte fortentwickelt werden. Der Sonderforschungsbereich 353 *Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung* assoziiert dieses Forschungsfeld mit dem interdisziplinären Forschungsschwerpunkt Infektion, Immunologie und Transplantation, da Schmerz ein Kardinalsyndrom der Entzündung ist. Da der Sonderforschungsbereich zu Ende des kommenden Jahres auslaufen wird, ist als nachfolgende Initiative eine thematische Fortentwicklung vorgesehen, die den Systembezug molekularer Entwicklungs- und Pathomechanismen betont. Es ist geplant, in den kommenden Jahren einen lokalen oder überregionalen Forschungsverbund zum Thema *Molekulare Mechanismen der Sensorischen Informationsverarbeitung* zu bilden. Dieses Ziel kann auf Basis einer gezielten Berufungspolitik geschehen, die den neurobiologischen Schwerpunkt bewusst gestärkt hat. So wurden die beiden Lehrstühle für Biochemie mit international ausgewiesenen Neurowissenschaftlern besetzt. Gleiches gilt für den Lehrstuhl und das Extraordinariat für Psychiatrie, die Positionen der Leiter der Abteilungen für Kinder- und Jugendpsychiatrie und für Psychosomatik, die Stelle eines Abteilungsleiters für Klinische Neurobiologie und ein Extraordinariat für Anästhesiologie. Besonders erfreulich war es, dass im Rahmen des Ausbaus der Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen des Freistaates Bayern ein Lehrstuhl für Neuropathologie in der Medizinischen Fakultät geschaffen werden konnte, dessen Besetzung unmittelbar ansteht.

Seit 1992 besteht ein Graduiertenkolleg, welches sich der *Pathobiologie der Schmerzentstehung, Schmerzverarbeitung und Schmerzbekämpfung* widmet. Dieses Graduiertenkolleg soll, nachdem es ausgelaufen ist, in ein weiteres Graduiertenkolleg unter der Thematik *Pathobiologie sensorischer Informationsverarbeitung* übergeleitet werden, welches ebenfalls aus dem Institut für Pharmakologie koordiniert wird. In Erlangen koordiniert wird das von der Deutschen Forschungsgemeinschaft eingerichtete Schwerpunktprogramm *1026 Molekulare Physiologie der synaptischen Interaktion: Analyse in definierten Säugetiermutanten*, das seit 1997 besteht und durch eine Forschergruppe zur funktionellen Phänotypisierung von neurologischen Mutanten fortgesetzt werden soll. Auch die klinisch-neurowissenschaftlichen Einrichtungen der Medizinischen Fakultät lassen eine überregionale Vernetzung erkennen. So ist das Zentrum für Epilepsie Erlangen (ZEE), ebenso wie das Neuromuskuläre Zentrum Erlangen-Nürnberg-Rummelsberg, eine interdisziplinäre Einrichtung der Maximalversorgung, das durch eine Forschungseinheit zum Thema *Schlaganfall* im bayerischen Verbund *Public Health* verstärkt wird. Erfolgreiche Schwerpunktbildungen auf dem Gebiet der Neurowissenschaften entwickeln sich durch interdisziplinären Gruppierungen, zu denen der *Arbeitskreis Autonomes Nervensystem* und die *Arbeitsgemeinschaft Neuroendokrinologie* zählen, sowie das kürzlich gegründete Neurozentrum im Kopfklinikum mit den Schwerpunkten Bildverarbeitung, neurovaskuläres Monitoring und minimal invasive Chirurgie. Im November 2001 wurde vom BMBF das Kompetenznetz Demenzen genehmigt, das 13 psychiatrische Universitätskliniken umfasst und Mitte 2002 seine Arbeit aufnimmt. Kernstück des Projektes ist die Früh- und Differentialdiagnostik, die von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Erlangen geleitet wird. Im Kompetenznetz Demenzen wird die kooperative Forschung zwischen Psychiatrie, Neurologie, Neuroradiologie, Nuklearmedizin und Biochemie gestärkt. Im Jahr 2001 wurden zwei Projekte (Biochemie und Medizinische Klinik I) in den Bayerischen Prionen-Forschungsverbund aufgenommen.

Der Sonderforschungsbereich 539 *Glaukome einschließlich Pseudoexfoliationssyndrom*, der sich aus der klinischen Forschergruppe der Augenklinik im Verbund mit Instituten der Grundlagenforschung entwickelt hat, geht 2003 in die Begutachtung zur 3. Förderperiode ein. Schwerpunkt dieses SFB ist die Entwicklung klinischer Methoden zur Früherkennung der Glaukomerkrankungen, sowie die Erforschung pathogenetischer Faktoren, die ursächlich für die Entstehung der glaukomatösen Optikusneuropathien sind. Bei der Erforschung der Glaukomschäden an Optikus und Retina geht es um frühdiagnostische sinnesphysiologisch-funktionelle und morphometrische Untersuchungen sowie um Fragen des molekularen Pathomechanismus. Ferner werden als mögliche pathogenetische Faktoren die Mechanismen der Erhöhung des intraokularen Drucks und der Störung der Blutzirkulation mit histologischen Methoden erforscht. Systemische, insbesondere genetische Einflüsse werden durch molekulargenetische Untersuchungen und durch Modellbildungen anhand des Erlanger

Therapy Unit has been developed as a new concept, whereby the research potential of the Department of Medicine III has embraced the area of bone marrow transplants. Following new appointments to a special section for cell therapy in the Department of Paediatrics a new cooperation between the bone marrow transplanting clinics has emerged; this strengthens not just clinical competence but also the scientific field in Haematopoietic disease therapy. In addition, the cooperation of the Department of Medicine III on the expertise network of the BMBF on acute and chronic Leukaemia as well as the establishment of a Placenta-blood bank, which has been done in common with the Division for Transfusion Medicine and Haemostaseology and the Departments of Paediatrics and of Obstetrics and Gynaecology. SFB 466, which concerns itself with the development of lymphatic tumours and the oncological transformation of haematopoietic cells, and which is operated by scientists from both clinics and institutes, contributes to oncological research in Erlangen. The Medical Faculty operate a Chair of Molecular Oncology, to which the Chair for Hygiene has been rededicated. This has yielded sufficient substance that an interdisciplinary research project with the theme of *Colorectal Cancers* could be established in Erlangen, within the framework of the National Genome Research Network. The coordinating participation of the Department of Dermatology in a BMBF project concerning immunotherapy against malignant melanoma can be attributed to the oncological focal point of the medical faculty. Furthermore, in the area of oncology, the Departments of Paediatrics, Medicine I and Medicine III as well as the Department of Radiation Therapy are led as a study centre by the National Clinical Study of the Department of Surgery, which is funded by German Cancer Aid. The Tumour Centre in Erlangen-Nuremberg coordinates oncological provisions in the region in cooperation with the Nuremberg clinic, the health insurance companies of the region and locally based doctors; it is based at the clinic. In addition the Epidemiological Cancer Register of Bavaria is led by members of the Medical Faculty. The staff of the Medical Faculty are making intensive efforts to establish a proton source for tumour therapy with the help of private investors with connections to the university Erlangen-Nuremberg; this would enable new treatment processes, which up to now have not been possible in Germany.

**Neurological Sciences.** The interdisciplinary focal point – Neurosciences, Neurobiology, Pain research and pathological mechanisms of diseases of the sense organs is currently undergoing a period of development. SFB 353 *Pathobiology of Pain Development and Processing* associates this research field with the interdisciplinary research focal point Infection, Immunology and Transplantation, as pain is a cardinal syndrome of infection. As the SFB will wind up at the end of the coming year a following initiative is anticipated, which emphasises the systemic relationship of molecular development and pathological mechanisms. It is planned that a local or supraregional research union dealing with the issue *Molecular Mechanisms of Sensory Information Processing* should be established in the coming years. This goal can be assisted through targeted appointments policy, which has been deliberately used to strengthen the neurobiological focal point of the faculty. In such a manner were the two Chairs of Biochemistry filled with internationally recognised scientists. The same could be said of the Chair and special branch of Psychiatry, the position of the director of the Department for Child and Adolescent Psychiatry and Psychosomatics, the position of Head for the Division of Clinical Neurobiology and a position in the special branch for Anaesthetics. Particularly satisfying was that the positions in the Chair for Neuropathology in the medical faculty (which was recently created by the state of Bavaria as part of a programme to expand research into neurodegenerative diseases) immediately began to attract applicants.

Since 1992 a Graduate Training Group devoted to the *Pathobiology of Initiation, Processing and Handling of Pain* has been in existence. Once this course has ended it should feed into another course under the theme of *Pathobiology of Sensory Information Processing* which is also to be coordinated through the Institute for Pharmacology. In Erlangen, a focal point programme by the name of 1026 *Molecular Physiology of Synaptic Interactions: Analysis in Defined Mutant Mammals* (which was established by the German Research Society) is being coordinated. Established in 1997, its research has led to a functional phenotyping of neurological mutants. In addition, the clinical-neurological establishment of the Medical Faculty exhibits supraregional networking. So is it that the Erlangen Epilepsy Centre (ZEE), in addition to the Erlangen-Nuremberg-Rummelsberg Neuromuscular Centre, forms an interdisciplinary establishment for maximum provision, whose presence in the Bavarian Union of Public Health is being strengthened through a research unit with the theme of *Apoplexy*. Successful focal point formations in the area of neuroscience develop through interdisciplinary grouping. To these can be counted two working groups for *Autonomous Nerve System* and *Neuroendocrinology* as well as the recently founded Neuro-Centre with the focal point of image processing, neurovascular monitoring and minimally invasive surgery. In November 2001 the BMBF approved the expertise network for dementia. This incorporates 13 psychiatric university hospitals and will begin its work in the middle of 2002. The core element of the project is early and differential diagnosis and this is being led by the Department of Psychiatry and Psychotherapy at the University of Erlangen. In the expertise network for dementia the co-operative research between psychiatry, neurology, neuroradiology, atomic medicine, and biochemistry has been strengthened. In 2001 two projects (for Biochemistry and Department of Medicine I) were taken up by the Bavarian Prion Research Union.

Glaukomregisters untersucht. Dabei werden die klinischen und statistischen Daten mit den Befunden aus der Forschung der Neurowissenschaften, der Pathophysiologie der okulären Durchblutungen, der Molekulargenetik sowie auch aus der chronisch degenerativen Bindegewebs- und Altersforschung zusammengefasst.

### III Künftige Ausbaufelder

**Medizintechnik.** Der Forschungsstandort Erlangen hat, wie schon vom Wissenschaftsrat vor mehr als einem Jahrzehnt formuliert, einzigartige Chancen in der Medizintechnik, da der weltweit größte Hersteller für Medizintechnik sich mit Forschung und Entwicklung, Administration und Produktion am Ort befindet. Hinzu kommt, dass die Hochschule eine Technische Fakultät besitzt, die größer als jede andere vergleichbare Institution an einer klassischen deutschen Universität ist. Dieses Alleinstellungs-Merkmal hat die Landespolitik bewegt, die Region um Erlangen gemeinsam mit dem benachbarten Produktionsstandort Forchheim zum *Medical Valley* des Freistaates Bayern zu deklarieren. Die Universität Erlangen-Nürnberg schloss gemeinsam mit dem Universitätsklinikum einen Rahmen-Kooperationsvertrag, durch den die Zusammenarbeit zwischen Industriepartnern und den Kliniken in zahlreichen individuellen Kooperationsprogrammen gefördert wird. Die Siemens AG stiftete einen Lehrstuhl für Medizinische Informatik, der in Kürze besetzt wird und, so ist zu erwarten, für die Koordination des medizinischen Rechnens im gesamten Klinikum neue Maßstäbe setzen soll.

Verfahren der Bildgebung in der Medizin durch Röntgenstrahlen, Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Endoskopie und Magnetresonanztomographie (MRT), auch als intraoperative MRT wie in der Neurochirurgie, sollen langfristige interdisziplinäre Forschungsthemen der Fakultät darstellen. Diesem Ziel diene bereits die Einrichtung des Lehrstuhls für Medizinische Physik, der durch Umwidmung geschaffen wurde, sowie des Lehrstuhls für Diagnostische Radiologie. Der Lehrstuhl für Medizinische Physik wird in ein gemeinsames Medizintechnik-Institut einziehen, welches daneben durch den Lehrstuhl für Biomedizinische Technik der Fachgruppe Physik genutzt werden wird und dessen Baubeginn in das Jahr 2002 fallen wird. Das künftige Medizintechnik-Institut bildet eine funktionelle Einheit mit dem Innovations- und Gründerzentrum für Medizintechnik und Pharma, welches derzeit errichtet wird und den innovativen Medizintechnik-Firmen, welche aus der Hochschule herauswachsen, als Forschungsstandort dienen soll. Das Innovationszentrum soll gemeinsam mit dem Medizintechnik-Institut ein *Medical Valley Center* bilden. Die Investition des Freistaates in dieses Zentrum der Medizintechnik ist Teil der bayerischen Hochtechnologie-Offensive und wurde in das Konzept *BioMedTec e.V. Franken* integriert.

Medizintechnische Forschung an der Fakultät wird umfangreich durch die Bayerische Forschungsstiftung gefördert. Hierzu zählt die Finanzierung des Verbundes *FORBILD*, welcher aus dem Institut für Medizinische Physik koordiniert wird. Im Rahmen dieses Verbundes und darüber hinaus kooperieren Arbeitsgruppen aus den Bereichen Diagnostische Radiologie, Chirurgie, Orthopädie, Neurochirurgie, Pädiatrie und Unfallchirurgie sehr eng. Aus dem Institut für Medizinische Physik wurde mit Hilfe privater Investitionsmittel ein eigenes Zyklotron errichtet, um dem Lehrstuhl für Nuklearmedizin und anderen umliegenden Einrichtungen neue Verfahren der PET-Diagnostik zu ermöglichen. Im Rahmen des Interdisziplinären Klinischen Forschungszentrums der Medizinischen Fakultät ist vorgesehen, eine Core Unit zur Nicht-invasiven hochauflösenden Bildgebung an Kleintieren einzurichten, an dem die Institute für Medizinische Physik und für Pharmakologie und Toxikologie federführend tätig sind. Die Einheit soll darauf abzielen, die am Hochschulstandort etablierten Verfahren der Kleintier-Bildgebung mit Mikro-Computertomographie und Magnetresonanztomographie den experimentellen Gruppen des Zentrums zur Verfügung zu stellen. Im Jahr 2002 wird an der Nuklearmedizinischen Klinik eine PET-Kamera im Rahmen eines HBBG-Verfahrens installiert werden. Hierbei wird es sich um ein neues, mit ultrasensitiven Lutetium-Oxyorthosilikat-Detektoren ausgestattetes Gerät handeln, das europaweit erstmalig in Erlangen aufgestellt und auf der Basis eines Kooperationsvertrages mit der Firma Siemens validiert werden wird. Weiterhin wurde im Jahr 2001 am Lehrstuhl für Klinische Nuklearmedizin ein Labor für Molekulare Bildgebung installiert, in dem neue Radiopharmaka synthetisiert und in zellbiologischen und tierexperimentellen Modellen validiert werden. Die Medizinische Fakultät ist auch an dem SFB 603 *Modellbasierte Analyse und Visualisierung komplexer Szenen und Sensordaten* beteiligt, der seit 1998 besteht. Der SFB wird federführend vom Lehrstuhl für Mustererkennung der Technischen Fakultät organisiert. Mehr als ein Drittel der Teilprojekte sind Kooperationen zwischen der Technischen und der Medizinischen Fakultät; ein Teilprojekt ist ausschliesslich im Klinikum angesiedelt. Mit Methoden der Informationstheorie werden medizintechnische Probleme bearbeitet, wie Bildverarbeitung, Datenfusion, Sensortechnik, vor allem mit Anwendungen im Bereich der Endoskopie und minimal-invasiven Chirurgie. Darüber hinaus ist jedoch auch geplant, einen Sonderforschungsbereich der Deutschen Forschungsgemeinschaft aufzubauen, welcher in erster Linie sich den neuen Verfahren der Bildgebung widmet und das Institut für Medizinische Physik mit einer Reihe von Kliniken zu interdisziplinärer Kooperation zusammenführt.

SFB 539 *Glaucomas including Psuedoexfoliations Syndrome* which developed out of the clinical research group of the Eye Hospital with assistance from the Institutes for Basic Science, goes for appraisal in 2003 for three supported periods. The focal point of this SFB is the development of clinical methods for the early recognition of glaucoma diseases, as well as the research of pathogenetic factors which cause the formation of glaucomatous optical neuropathies. Research on the damage caused by glaucoma to the optical nerves and retina is composed of early diagnostic sense-physiological-functional and morphometric investigations as well as investigations concerning the molecular pathological mechanism. Also researched as pathogenetic factors are the mechanisms for the raising of interocular pressure and the disturbance of blood circulation with histological methods. Systemic, particularly genetic influences were investigated through molecular genetic investigations and through previous model building by the Erlangen Glaucoma Register. Using the former, the clinical and statistical data arising from the neurosciences research, the pathophysiology of ocular blood circulation, the molecular genetic as well as the findings of gerontology research were summarised together.

### III Future Projected Developments

**Medical Technology.** The research location of Erlangen, as stated by the *Wissenschaftsrat* more than 10 years ago, offers unique prospects in medical technology, as the largest manufacturer of medical technology in the world carries out research and development as well as administrative and productive activities in the area. In addition to this the University contains a technical faculty, which is larger than those possessed by the other classical German universities. These circumstances have led the makers of regional policy to declare the area around Erlangen, with the addition of the neighbouring production area of Forchheim, as the Medical Valley of Bavaria. The university of Erlangen-Nuremberg has concluded a structural cooperation agreement with the university clinic, by which cooperation between industry and the clinics is to be promoted through numerous individual cooperation programmes. Siemens AG has sponsored a Chair for Medical Information Technology, which will shortly become occupied, and it is expected that it will set new standards for the coordination of medical information processing in the entire clinic.

Imaging processes in medicine through use of x-rays, positron-emissions-tomography (PET), endoscopy and magnetresonance-tomography (MRT), as well as intraoperative MRT as in neurosurgery, represent the long-term interdisciplinary research themes of the faculty. The formation of the Chair of Medicinal Physics, which was created through a rededication, already serves this end, as does the Chair of Diagnostic Radiology. The Chair of Medicinal Physics will be drawn into a general Medicine Technology Institute, which will also be used by the Chair of Biomedical Technology of the subject Group - Physics and whose construction will begin in 2002. The future Medical Technology Institute constitutes a functional unit together with the Innovation and Founder Centre for Medical Technology and Pharmacology, which is being built at the moment, and with the innovative medical technology firms, which have developed out of the University. It is expected to serve as a research location. The Innovation Centre should constitute, together with the Medical Technology Institute, a *Medical Valley Centre*. The investment of the state in this centre for medical technology is part of the Bavarian "High Technology Offensive" and is integrated in the "BioMedTec e.V. Franconia" plan.

Medical technology research at the faculty is being substantially promoted by the Bavarian Research Foundation. Part of this is the funding of the Network *FORBILD*, which is being coordinated by the Institute for Medical Physics. Within the framework of this network working groups from the areas of diagnostic radiology, surgery, orthopaedics, neurosurgery, paediatrics and accident surgery cooperate closely. The Institute for Medical Physics have established their own cyclotron with the help of private investors; this will enable the Chair for Nuclear Medicine and related institutes to use the new processes of PET Diagnosis. It is anticipated that a core unit for the non-invasive high-resolution imaging of small animals will be established within the framework of the Interdisciplinary Centre for Clinical Research of the Medical Faculty. The Institutes for Medical Physics and for Pharmacology and Toxicology will take the leading role. The unit will aim to make the processes for the imaging of small animals using micro-computer-tomography and magnetic resonance available to the experimental group of the centre. In 2002 a PET Camera relating to the HBFG Process will be installed in the Department of Nuclear Medicine. This will be done in conjunction with an ultra sensitive Lutetium-Oxyorthosilicate-detector equipped device; being installed in Erlangen as the first in Europe and which will be validated by Siemens on the basis of a cooperation agreement. Furthermore, in 2001 a laboratory for molecular imaging was established at the Chair for Clinical Nuclear Medicine, in which new radiopharmaceuticals are synthesised and validated through cell biological and animal experimental models. The Medical Faculty is also participating in SFB 603 *Model-based Analysis and Visualization of Complex Scenes and Sensor Data*. This has existed since 1998. The SFB is organised in a leading capacity by the Chair for Pattern Recognition in the Technical Faculty. More than a third of the sub-projects are cooperations between the Technical and the Medical Faculties; sub-pro-

Die zukünftigen medizintechnischen Forschungsprojekte sollen sich nicht auf bildgebende Verfahren beschränken. Die demographische Entwicklung und die rasant steigenden Anforderungen an medizinische Präzision haben einen erheblichen Bedarf an der künstlichen Substitution oder Verbesserung menschlicher Funktionalität sowohl des Patienten als auch des Arztes bewirkt. Hierdurch ist ein gewaltiger Forschungsbedarf in der technologischen Biomedizin entstanden, der an der Fakultät in einer Reihe von Projekten bereits aufgegriffen wurde. Hierzu gehören diagnostische und therapeutische Laser- und Stoßwellen-Anwendungen, Neuronavigation, Biosensorik, intelligentes Monitoring komplexer Organfunktionen sowie Simulation und Automatisierung medizinischer Prozesse. So ist die Klinik für Anästhesiologie intensiv eingebunden in den Forschungsverbund *ForMikrosys II*, worin sie sich der pulmonalen Funktionsdiagnostik und der elektronisch geregelten Medikamentendosierung widmet. Im Forschungsverbund CNA (Cerebrale Narkosetiefe am Anästhesie-Arbeitsplatz) ist die Bayerische Forschungstiftung ebenfalls als Förderer involviert. Eine weitere Initiative der Klinik für Anästhesiologie, gemeinsam mit der Universitäts-Augenklinik, der Klinik für Frauenheilkunde, der Medizinischen Klinik I, der Neurologischen Klinik sowie dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie sowie zahlreichen Industriepartnern wird sich der Entwicklung Patienten-gesteuerter teletherapeutischer Systeme zur Therapieoptimierung widmen. Telemedizinische Forschungsprojekte gibt es darüber hinaus an der Universitäts-Augenklinik; sie dienen dem Ziel, hochspezialisierte Retina-Diagnostik im Freistaat Bayern flächendeckend zugänglich zu machen. Dem Universitätsklinikum wurde die erste Investitionsstufe für die Einrichtung eines PACS/RIS (*picture activating communication system/radiology information system*) gewährt. Darüber hinaus ist vorgesehen, auf der Basis des Stiftungslehrstuhls in Kooperation mit dem Industriepartner Siemens AG ein umfangreiches KIS (Krankenhaus-Informationssystem) zu etablieren.

Seit 1992 wird an der Augenklinik schwerpunktmäßig an einem innovativen kontaktfreien Schneiderverfahren für die Hornhauttransplantation mit dem Excimerlaser geforscht. Das Verfahren ist mittlerweile als Standardverfahren für die Trepanation nichtvaskularisierter Hornhäute etabliert und konnte an mehr als 1100 Patienten erfolgreich eingesetzt werden. Aufgrund der hervorragenden Schnittqualität des Lasers konnten die Rehabilitation nach dem Eingriff und die funktionellen Ergebnisse deutlich verbessert werden. Um die Nachteile des Excimerlasers in der klinischen Anwendung zu eliminieren, wurde zwischen 1997 und 1999 im Rahmen eines von der Bayerischen Forschungstiftung geförderten Projektes erstmals ein Erbium:YAG Festkörperlaser als neue Strahlquelle für das kontaktfreie Schneiden der Hornhaut untersucht und im Zeitraum 2000 bis 2001 gefördert durch die Gertrud-Kusen-Stiftung technisch überarbeitet und optimiert und für den Einsatz am Patienten vorbereitet. Das Verbundprojekt *Minimal invasive Mikrochirurgie* aus Augenklinik und Neurochirurgie konnte seit 2000 im Neurozentrum des Kopfklinikums installiert werden mit dem Ziel, die technischen Parameter des athermischen Schneidens von Hornhaut- und anderen Geweben mit verschiedenen Strahlquellen zu analysieren und die Prozesse zu automatisieren. Zusammen mit der in Erlangen ansässigen Firma HumanOptics wird seit 2000 an der Augenklinik an innovativen Kunstlinsenimplantaten geforscht, welche in der Lage sind, die Akkommodationsfähigkeit des Patienten nach einer *Grauen Star-Operation* zum Teil wiederherzustellen. Im Juni 2001 wurde dieses auf der Basis von Finite-Elemente-Berechnungen simulierte Implantat, das die Kontraktion des Ziliarmuskels für eine definierte und reproduzierbare Vorwärtsbewegung der Linsenoptik und damit der Naheinstellung des Auges nutzt, an der Augenklinik weltweit erstmalig am Patienten eingesetzt und stetig weiterentwickelt.

*Funktionelle Genomik.* Die Medizinische Fakultät hat als bedeutendes Feld der künftigen wissenschaftlichen Aufbauarbeit den Bereich der funktionellen Genomik gewählt. Mit der Neubesetzung des Lehrstuhls für Humangenetik und des zugeordneten Extraordinariats wollte die Medizinische Fakultät einen ersten Meilenstein setzen. Der Leiter des Humangenetischen Instituts ist Koordinator für eine neue, fakultätsübergreifende Initiative zur Schaffung eines *Interdisziplinären Zentrums für Funktionelle Genomik* (FuGe-Zentrum). An dem Interdisziplinären Zentrum, welches sich in Gründung befindet, sind Hochschullehrer aus drei Fakultäten beteiligt. Hierzu zählen die Vertreter der Fächer Biochemie, Immunologie, Humangenetik, Mikrobiologie/Virologie, Molekulare Medizin (Nikolaus-Fiebiger-Zentrum), Pathologie und Pharmakologie sowie Chirurgie, Gastroenterologie und Strahlentherapie aus der Medizinischen Fakultät, Kollegen aus den Fächern Biochemie, Genetik, Mikrobiologie der Naturwissenschaftlichen Fakultät II sowie Hochschullehrer aus dem Bereich der Bioinformatik der Technischen Fakultät. Hochschule und Wissenschaftsministerium unterstützen die Initiative durch die Bereitstellung des Lehrstuhls für Biotechnologie/Protein-Strukturanalyse durch Kristallographie. NMR-Techniken zur Aufklärung von Proteinstrukturen werden, aus Kostengründen, nicht an der Friedrich-Alexander-Universität etabliert; stattdessen gibt es eine intensive Kooperation mit dem Lehrstuhl für Struktur und Chemie der Biopolymere an der Universität Bayreuth. Diese Kooperation geht beispielsweise in den Sonderforschungsbereich 466 *Lymphoproliferation und virale Immundefizienz* unmittelbar ein. Hierzu zählt auch, dass ein neu geschaffenes Extraordinariat für Bioinformatik aus dem Lehrstuhl in Bayreuth besetzt wird. Das Interdisziplinäre Zentrum für Funktionelle Genomik soll als Technologie- und Informations-Plattform für die Erarbeitung der modernen, kostenaufwendigen Technologien künftiger Molekulargenetik, Genomik und Proteomik dienen. So ist vorgesehen, dass aufwändige Großgeräte in Absprache zwischen den Mitgliedern des

jects are based exclusively at the clinical centre. Medical problems are worked on using the methods of information theory, such as image processing, data merging, sensory technology, above all in applications in the area of endoscopy and minimally invasive surgery. It is also planned that a special research field under the German Research Society will be established, which will be at the forefront of new imaging processes, and which will lead to interdisciplinary cooperation with a range of clinics under the Institute for Medical Physics.

Future medical technology projects should not limit themselves to imaging processes. Demographic developments and the sharply risen demands on medical precision have effected a great demand for artificial substitution for the improvement of human functioning; for the patient as well as for the doctor. As a result a great demand for research into technological bio-medicine has arisen; this demand is already being reflected in a number of projects underway in the faculty. Among these can be counted diagnostic and therapeutic laser and wave applications, neuro-navigation, biosensors, the intelligent monitoring of complex organ functions as well as the simulation and automation of medical processes. Thereby the Department of Anaesthesiology is intensively involved in the research network *ForMikrosys II*, which is devoted to the study of pulmonary function-diagnosis and electronically regulated medicine dosage research. The Bavarian Research Foundation is involved in a funding capacity in the research network CNA (Cerebral Anaesthetics working group). A further initiative of the Department of Anaesthesiology, in common with the University Eye Hospital and the Departments of Gynaecology and Obstetrics, Medicine I, the Neurology as well as the Institute for Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology as well numerous partners from industry is in the development of patient driven tele-therapeutic systems for therapy optimisation. There are also telemedical research projects underway in the University Eye Hospital; they serve the role of making highly specialised retina diagnosis accessible statewide in Bavaria. The University Clinical Centre has secured the first investment step for the establishment of a PACS/RIS (picture activating communication system/ radiology information system). Furthermore, it is anticipated, that on the basis of the foundation chair in cooperation with Siemens AG, an all-encompassing Hospital-Information-System (KIS) can be established.

Since 1992 an innovative contact-free cutting process which allows the use of the excimer laser in cornea transplant operations has been researched at the Eye Hospital. In the meantime the process has been established as standard practise for the trepanation of non-vascular corneas and has been utilised effectively for the benefit of more than 1100 patients. Due to the superior cutting quality for the laser, rehabilitation after operations and the functional results have been significantly improved. In order to eliminate the disadvantages of the Excimer laser in clinical use an Erbium: YAG solid state laser was investigated between 1997 and 1999 as a new ray source for the contact free cutting of the cornea. This was carried out within the framework of a project sponsored by the state of Bavaria. In 2000 and 2001 the process technology was revised, optimised and prepared for use on patients: this work was sponsored through the Getrud-Kusen-Foundation. The network project *Minimally Invasive Surgery* in the Eye Hospital and the Department of Neurosurgery was established in the Neuro-Centre with the goal of analysing the athermic cutting of corneas and other tissue with ray sources and the automation of the processes. Together with the Erlangen-based firm HumanOptics innovative artificial lens implants have been researched since 2000 at the Eye Hospital, which, through a cataract surgery can be refit to accommodate the particular patient. In June 2001 this implant (which was simulated from Finite-element-calculations) was, for the first time worldwide, implanted on to a patient at the Eye Hospital. This implant uses the contraction of the ciliary muscle for a defined and reproducible forward movement of the optical lens and with it the adjustment of the eye. Since then the technique has been further developed.

**Functional Genomics:** The Medical Faculty has selected the area of functional genomics as a significant field of future scientific work. With the new occupation of the Chair of Human Genetics and the related special appointments the Medical Faculty wanted to lay the first milestone. The Head of the Institute for Human Genetics is the coordinator for a new all-faculty-encompassing initiative for the creation of an Interdisciplinary Centre for Functional Genomics (FuGe-Centre). University lecturers from three faculties are taking part in the interdisciplinary centre; which is in the process of being founded. Among them are the representatives of the of the subjects Biochemistry, Immunology, Human genetics, Microbiology/ Virology, Molecular Medicine (Nikolaus-Fiebiger-Zentrum), Pathology and Pharmacology as well as Surgery, Gastroenterology and Radiation Therapy; all from the Medical Faculty, Fellows from the subjects Biochemistry, Genetics, Microbiology of the Natural Sciences Faculty II as well as lecturers from the field of Biological informatics in the Technical Faculty. The university and Science Ministry are supporting the initiative through the provision of the Chair for Biotechnology/ Protein-Structure Analysis through Crystallography. NMR techniques for the explanation of protein structure are, on grounds of cost, not used at the Friedrich-Alexander-University; instead there is intensive cooperation with the Chair for the Structure and Chemistry of Biopolymers at the University of Bayreuth. This cooperation is, for example, active in special research field 466 *Lymphoproliferation and Viral Immunodeficiency*. Adding to this, a newly established special group in biological informatics at the Chair in Bayreuth has been occupied. The Interdisciplinary Centre for Functional Genomics should serve as a technolo-

Interdisziplinären Zentrums angeschafft werden und gemeinsam genutzt werden. Dies gilt nicht nur für die Aufklärung von DNA-Primärsequenzen durch Mehrkapillar-Sequenziergeräte und Massenspektrographen, sondern auch für Chip-Technologie. Das Interdisziplinäre Zentrum für Funktionelle Genomik steht im Dialog mit der Abteilung für *Molecular Health Diagnostics*, die sich in Erlangen unter dem Dach von *Siemens Medical Solutions* mit der Entwicklung von Chip-Technologien in der Biomedizin befasst.

Weitere Beispiele für Verbundforschung unter dem Rahmenthema des Interdisziplinären Zentrums bestehen in dem laufenden BMBF-Leitprojekt zur Diagnose und Therapie der Osteoarthrose und dem Verbundprojekt über kolorektale Karzinome im Rahmen des Nationalen Genomforschungs-Netzwerkes des BMBF. Hier sind unter Federführung des Pathologisch-Anatomischen Instituts und des Lehrstuhls für Experimentelle Medizin II die Medizinische Klinik I, die Klinik für Strahlentherapie und die Chirurgische Klinik mit Forschungsgruppen beteiligt. Zu den stabilisierenden Elementen des Interdisziplinären Zentrums für Funktionelle Genomik zählt auch der Sonderforschungsbereich 473 *Schaltvorgänge der Transkription*, welcher unter Federführung der Naturwissenschaftlichen Fakultät II steht und an dem Arbeitsgruppen aus den Instituten für Biochemie und Virologie der Medizinischen Fakultät beteiligt sind. Dieser Sonderforschungsbereich wurde ergänzt durch das Graduiertenkolleg *Kontrolle der Transkription – Vielfalt der Strategien bei Bakterien und Eukaryonten*, welches im Jahr 2001 auslief und für das eine Nachfolge-Institution zum Thema der *Protein-Wechselwirkungen* avisiert ist. Dem Forschungssektor der funktionellen Genomik ist auch der Verbund *ForGen* zuzurechnen, der bayernweit Projekte für die somatische Gentherapie fördert und an dem der Lehrstuhl für Mikrobiologie, die Medizinische Klinik III und das Virologische Institut der Medizinischen Fakultät beteiligt sind.

#### IV Stärken des Forschungsstandortes, Hindernisse und Ziele

**Positiva.** Die Medizinische Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg hat sich im Lauf des zurückliegenden Jahrzehnts bewusst darum bemüht, durch interdisziplinäre Initiativen am wissenschaftlichen Standard fortwährend zu arbeiten und ein produktives Umfeld zu schaffen. Die physische Nähe zu einer erfolgreichen Technischen Fakultät kommt ihr ebenso zugute wie die unmittelbare Nachbarschaft zu *Siemens Medical Solutions*. Der politische Wille zum Ausbau von Forschung, Dienstleistung und Produktion resultiert auch aus der Erkenntnis, dass kaum eine andere deutsche Stadt einen höheren Anteil an Arbeitsplätzen in der medizinischen Innovation aufweisen kann als Erlangen. Gerade die wachsende Bedeutung medizinischer Technologien als Wirtschaftsfaktoren zu Beginn des 21. Jahrhunderts wird zunehmend von Ökonomie und Politik wahrgenommen. Dies hat zweifellos geholfen, das Anliegen der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums nach außen deutlich zu machen, dass die marode Bausubstanz der Universitätskliniken im Laufe des kommenden Jahrzehnts ersetzt werden muss. Die Einrichtung des Nikolaus-Fiebiger-Zentrums als innovativ gestalteter zentraler Institution für molekulare Medizin, wobei etwa die Hälfte seiner Laborfläche allein für Drittmittel-geförderte Nachwuchsgruppen reserviert ist, war ein wesentlicher Beitrag, ebenso wie das Franz Penzoldt-Zentrum für Tierexperimentelle Forschung, welches sich derzeit im Bau befindet. Das *Medical Valley Center* wird in vorbildlicher Weise die Medizinische Fakultät, die Fachgruppe für Physik, von der Hochschule ausgegründete Firmen, die Großindustrie und das Finanzierungsmanagement zusammenführen. Weiterhin scheint sich abzuzeichnen, dass die Zielplanung zur Renovierung der Institute für Arbeitsmedizin, Biometrie und Epidemiologie, Medizinische Informatik, Neuropathologie, Pathologie, sowie Rechtsmedizin planmäßig in den nächsten Jahren ablaufen wird. Begleitet vom *BioMedTec Franken*-Konzept, haben sich in den letzten Jahren Firmen für Biotechnologie, Lasertechnik in der Medizin, optisch-ophthalmologische Technologie, Zelltherapie und Medizininformatik am Hochschul-Standort etabliert.

Die Medizinische Fakultät versucht, sich durch strukturelle Veränderungen den raschen Entwicklungen moderner Biomedizin und der Konkurrenz zwischen den medizinischen Hochschuleinrichtungen aktiv anzupassen. So wurde der ELAN-Fonds eingerichtet, welcher den Kliniken Drittmittel-Boni zuführt und Nachwuchswissenschaftler der Medizinischen Fakultät auf der Basis extern begutachteter Drittmittel-Anträge fördert. Die Nachwuchsförderung ist ein breites Anliegen der Fakultät. So wurden im Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung zwei Nachwuchsgruppen zum Thema *Chemokine und Chemokinrezeptoren bei Infektionskrankheiten* sowie *Zelluläre Interaktionen mit Basalmembran bei Entzündungsprozessen* etabliert. Eine dritte Nachwuchsgruppe zur Thematik *Somatische Gentherapie* steht derzeit zur Besetzung an. Zur Nachwuchsförderung zählt der im Jahre 2000 neu eingerichtete Graduiertenkolleg sowie die vier anderen länger bestehenden Graduiertenkollegs.

Auch der neu geschaffene Studiengang Molekulare Medizin zählt zur Kategorie der Nachwuchsförderung. Es handelt sich um das neuartige Konzept eines grundständigen naturwissenschaftlichen Studienganges, der überwiegend durch die Institute der



gy and information platform for the formulation of modern technologies for future molecular genetics, genomics and proteomics. It is therefore anticipated that costly large devices will be purchased and used together by the members of the Interdisciplinary Centre under joint agreement. This is not just valid for the explanation of DNA sequences through multi-capillary sequencing devices and mass spectography, but also for chip-technology. The Interdisciplinary Centre for Functional Genomics is currently in dialogue with the Department of Molecular Health Diagnostics, which is consolidated in Siemens Medical Solutions in Erlangen and involved in the development of chip technologies in biomedicine.

Further examples of network research under the framework of the Interdisciplinary Centre are to be found in the running BMBF leading project for the diagnosis and therapy of osteoarthritis and in the network project concerning colorectal cancer in the framework of the National Genome Research Network of the BMBF. Involved in this project are the Department of Medicine I, Radiation Therapy, and Surgery with research groups, all under the leadership of the Institute for Anatomical Pathology and the Chair for Experimental Medicine II. Among the elements of the Interdisciplinary Centre for Functional Genomics can be counted the SFB 473 *Switching Processes of Transcription*, which is being led by the Faculty for Natural Sciences II and on which working groups from the Institutes for Biochemistry and Virology at the Medical Faculty are active. This SFB is supplemented by a Graduate Training Group *Transcription Control - Various Strategies Dealing with Bacterium and Eukaryote*, which came to an end in 2001. The successor institution will offer *Protein Interactions*. The network ForGen is assigned to the research sector of functional genomics. ForGen promotes Bavaria-wide projects in somatic-genetherapy and the Chair of Microbiology, Department of Medicine III and the Institute for Virology of the Medical Faculty are all participants.

#### IV Strengths of the research location, hindrances and goals

**Positive:** The Medical Faculty at the University Erlangen-Nuremberg has, in the course of the last decade, consciously attempted to work on its scientific standards and to create a productive environment through interdisciplinary initiatives. The physical proximity of a successful Technical Faculty and Siemens Medical Solutions has been hugely beneficial. The political will to expand research, services and production has resulted from the recognition that there is no other German town which features a higher proportion of jobs in medical innovation than Erlangen. The growing significance of medical technology as an economic factor at the beginning of the 21<sup>st</sup> Century is increasingly being acknowledged by those in politics. This has undoubtedly helped the Medical Faculty and the University Hospital make their concerns heard that the by now decaying structures of the university clinics must be replaced in the coming decade. The establishment of the Nikolaus-Fiebiger-Centre as an innovatively structured central institution for molecular medicine, in which half the laboratory area is reserved for extramural funded junior research groups, was an essential contribution, in the same vein as the Franz Penzolt-Centre for Animal-experimental research, which is currently being built. The Medical Valley Centre will ideally consolidate the Medical Faculty, the Subject Groups in Physics, the university spawned companies, large-scale industry and financial management together. Further on looms the planned renovation of the Institutes of Occupational medicine, Biometrics and Epidemiology, Medical informatics, Neuropathology, Pathology, as well as Legal Medicine. In accordance with the "BioMedTec Franconia" plan firms in biotechnology, laser technology in medicine, optical-ophthalmological technology, cell therapy and medical informatics have all established a presence at the university.

The Medical Faculty is attempting, through structural change, to proactively adapt to the fast moving developments in modern biomedicine and to the competition between medical third level establishments. For this reason has ELAN-Funds been established, which admits extramural incentives to the clinics and which promotes young scientists in the Medical Faculty by means of externally appraised extramural applications. The promotion of young scientists is a broad concern of the faculty. As a result Junior Research Groups have been established; *Chemokine and Chemokine-Receptors in Infectious Diseases* as well as *Cellular Interactions with Basal Membranes in Inflammation Processes*. A third Junior Research Group with the theme of *Somatic Gene Therapy* is soon to be staffed. Also as part of the young scientists promotion programme is a newly established (2000) Graduate Training Group; this supplements four other series, which have been longer in existence.

In addition, the newly established programme of study in Molecular Medicine can be counted among the young scientists promotion efforts. This course, as a programme of study in the natural sciences, is a novel concept; it is operated largely through the medical faculty and is considered very attractive. The programme, which has been on offer since the winter semester of 1999/2000, has encouraged the establishment of similarly themed courses in other medical faculties in Germany. Students may finish their thesis with the *Dr. rer. nat.*.

**Restraints:** The overall positive development of the Medical Faculty is, however, hindered by a number of restraints which are not currently dealt with effectively by the faculty. Among these is the interruption of certain decision making processes

Medizinischen Fakultät betrieben wird und sich höchster Attraktivität erfreut. Der Studiengang, welcher seit dem Wintersemester 1999/2000 angeboten wird, hat für die Einrichtung entsprechender Studiengänge an anderen Medizinischen Fakultäten in Deutschland Pate gestanden. Die Studierenden der Molekularen Medizin haben die Möglichkeit der Promotion zum *Dr. rer. nat.*

**Hemmnisse.** Die insgesamt positive Entwicklung der Medizinischen Fakultät wird jedoch auch durch einige Hemmnisse behindert, welche nicht durch die Fakultät zu vertreten sind. Hierzu zählt u.a. die Beeinträchtigung bestimmter Entscheidungsabläufe durch die Trennung von Instituten und Kliniken in zwei unterschiedliche Verwaltungsbereiche. Dies macht sich z.B. dort bemerkbar, wo Mitglieder von Instituten und Kliniken der Medizinischen Fakultät kooperative Forschungsprojekte verfolgen. Die Fakultät sieht noch Defizite bei der Aufgaben- und Leistungsbezogenen Mittelzuweisung der Institute und Kliniken, die bisher hinter dem zurückgeblieben ist, was in einigen anderen Bundesländern bereits erprobter und bewährter Standard ist. Hierzu ist zu hoffen, dass sich der Wille zur konsequenten Forschungsförderung auf allen Ebenen noch mehr durchsetzt.

Die Medizinische Fakultät bedauert auch, dass es am Hochschul-Standort Erlangen keine ausseruniversitäre biomedizinische Forschungseinrichtung gibt, weder ein Max-Planck-Institut noch eine Institution der Helmholtz-Gemeinschaft oder ein Leibnitz-Institut. Bei der Schaffung von multidisziplinären Forschungsverbänden ist damit die Medizinische Fakultät drastisch benachteiligt gegenüber den Fakultäten, welche sich bei der Einrichtung von Sonderforschungsbereichen und anderen Wissenschaftsverbänden aus den außeruniversitären Instituten unschwer komplementieren können. Dass die Medizinische Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg, ähnlich wie die Würzburger Fakultät, überdurchschnittliche Zahlen an solchen Verbänden aufweist, ist das Ergebnis überproportionaler Bemühungen.

**Ausbauziele.** Die Medizinische Fakultät bemüht sich, die Standort-Vorteile zu nutzen und zugleich die noch bestehenden strukturellen Defizite zu kompensieren. Der Weg zum Erfolg in Forschung und Lehre, in Verbindung mit innovativer Krankenversorgung, soll resultieren aus professionalisiertem Management, Glätten der administrativen Verwerfungen zwischen Universitätsklinikum und Kernuniversität und intensiverer Kooperation mit der Technischen Fakultät und den Naturwissenschaftlichen Fakultäten an der Hochschule. Die Fakultät strebt unvermindert die Einrichtung von Arbeitsgruppen der Max-Planck-Gesellschaft an, auch wenn langjährige Bemühungen bislang fruchtlos waren und der gesamte Raum Nordbayern bislang keine biomedizinische Einrichtung der Max-Planck-Gesellschaft aufweist. Dennoch glaubt die Fakultät, dass sie die Chance hat, eine Modellregion für medizinische Forschung, Lehre und Krankenversorgung im nordbayerischen *Medical Valley* zu bilden und dabei von der wachsenden Bedeutung biomedizinischer Innovation für die Ökonomie und das Wohlergehen der Gesellschaft zu profitieren.



through the separation of institutes and clinics in two separate administrative areas. This problem makes itself particularly noticeable where members of the institutes and clinics pursue cooperative research projects. The faculty also identifies deficits in the task and performance related allocation of resources to the institutes and clinics. These procedures lag behind the already tested and enshrined standards of other federal states. It is hoped that the will to attract more research funding will assert itself and drive the reform and updating of these procedures.

Lamentably, there is no extra-university bio-medical research establishment in Erlangen; neither a Max-Planck Institute or an Institute of the Helmholtz Society or a Leibnitz Institute. As regards the creation of multi-disciplinary research networks the Medical Faculty is seriously disadvantaged when compared to faculties who can easily complement the establishment of special research fields or other scientific networks through links with extra-university organisations and institutes. That the Medical Faculty at the University of Erlangen-Nuremberg, in a similar manner to the Würzburg faculty, features an above average number of such networks and alliances, is due mainly to over-proportional efforts.

**Expansion Goals:** The Medical Faculty strives to make use of the locational advantages and compensate for the existing structural deficits. The way to success in research and teaching, in conjunction with innovative health care, should result from professional management, a smoothing out of the administrative faults between the university hospital and core university and intensified cooperation with the Technical Faculty and Natural Sciences Faculty at the university. The faculty strives unabatedly for the establishment of working groups of the Max-Planck-Society, although years of efforts have been fruitless and north Bavaria still does not feature a bio-medical establishment of the Max-Planck Society. Despite this the faculty believes the potential exists to build a model region in medical research, teaching and health care, a north Bavarian Medical Valley, and to profit from the growing significance of biomedical innovation for the economy and the well being of society.



## Anatomisches Institut Lehrstuhl für Anatomie I

Anatomical Institute  
Chair of Anatomy I

Krankenhausstraße 9, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-22265  
Fax: ++49 (0)9131/85-22863  
E-Mail: [winfried.neuhuber@anatomie1.med.uni-erlangen.de](mailto:winfried.neuhuber@anatomie1.med.uni-erlangen.de)  
[eva.boml@med.uni-erlangen.de](mailto:eva.boml@med.uni-erlangen.de)

### Ansprechpartner / Contact:

Prof. W. Neuhuber  
Tel.: ++49 (0)9131/85-22264  
Fax: ++49 (0)9131/85-22863  
E-Mail: [winfried.neuhuber@anatomie1.med.uni-erlangen.de](mailto:winfried.neuhuber@anatomie1.med.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Neuhuber, Winfried <i>Lehrstuhlinhaber / Chairman</i>	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:winfried.neuhuber@">winfried.neuhuber@</a>	Lab. -22835, Off. -22264
Brehmer, Axel	PD Dr. med.	<a href="mailto:axel.brehmer@">axel.brehmer@</a>	Lab. -22267, Off. -22831

### Forschungsschwerpunkte

- Innervation des Verdauungstrakts
- Innervation des Auges und der Augenmuskeln
- Nervensystem und Entzündung
- Zellbiologie von Tumorsuppressor-Genen

### Research Focus

- Innervation of the gastrointestinal tract
- Innervation of the eye and extraocular muscles
- Nervous system and inflammation
- Cell biology of tumor suppressor genes

## 1. Innervation des Verdauungstrakts

Vom Lehrstuhlinhaber werden Studien zur funktionellen Anatomie der Innervation des Verdauungstrakts durchgeführt bzw. koordiniert. Methodisch kommen vor allem neuronale Tracingtechniken und Immunzytochemie zur Anwendung.

Ein Hauptaugenmerk liegt dabei auf dem Studium der Innervationsverhältnisse des Ösophagus. Neben einer weiteren immunzytochemischen Charakterisierung der von uns entdeckten enterischen Co-Innervation der quergestreiften Ösophaguskulatur wurde gemeinsam mit **Dr. Jürgen Wörl** und **Dipl.-Biol. Ulrike Eichhorn** die Lokalisation von Enzymen der nitrergen Signaltransduktion sowie muskarinischen und opioidergen Rezeptoren im Bereich der co-innervierten motorischen Endplatten studiert. Funktionelle Studien an einem In vitro-Präparat des Rattenösophagus mit N. vagus wurden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von **Prof. HD Allescher** (Med. Klinik II d. TU München) durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die aus den morphologischen Ergebnissen postulierte enterische Modulation der vagalen neuromuskulären Übertragung zumindest im Ösophagus adulter Ratten nicht zum Tragen kommt. Parallel dazu durchgeführte Studien zur Ontogenese der enterischen Co-Innervation bei Ratte und Maus weisen jedoch auf eine große Bedeutung dieser Innervationsbesonderheit in der prä- und frühen postnatalen Entwicklung der quergestreiften Ösophaguskulatur hin. Die nähere Befassung mit der Ontogenese der Ösophaguskulatur führte bei der Maus auch zur überraschenden Entdeckung einer transienten Expression des hochaffinen Neurotrophin-Rezeptors TrkB in bestimmten Myoblasten, die möglicherweise Vorläufer von Satellitenzellen darstellen. Die afferente, sensorische Innervation wird gemeinsam mit **Dr. Marion Raab** und **Dr. Michael Kressel** untersucht. Hier sind es vor allem die afferenten Endigungsstrukturen des N. vagus um myenterische Ganglien, die sogenannten intraganglionären laminären Endigungen (IGLEs), die wahrscheinlich neben einer mechanosensorischen Funktion noch andere integrative Aufgaben im lokalen neuronalen Netzwerk übernehmen. Aber auch der vagalen Innervation der Ösophagusschleimhaut wurde vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt. Untersuchungen an der Ratte deuten darauf hin, dass vor allem im obersten Ösophagusabschnitt auch vagale Nozizeptoren eine wichtige Rolle bei der Auslösung aversiver Reflexe spielen. Insbesondere diese vagalen Nozizeptoren werden in einem In-vitro-Präparat des oberen Ösophagusabschnittes mit anhängendem N. laryngeus superior in Zusammenarbeit mit **Prof. P. Reeh** (Institut f. Physiologie u. exp. Pathophysiologie) elektrophysiologisch charakterisiert. Studien am Darmwand- oder Enterischen Nervensystem selbst werden von **PD Dr. Axel Brehmer** betrieben. Der enge Zusammenhang zwischen Morphologie von Perikaryon, Dendritenbaum und axonaler Projektion und der Funktion eines Neurons ist für das Zentralnervensystem etabliert. Ein vergleichbar solides Gebäude existiert für das Enterische Ner-

vensystem noch nicht, zumal Speziesunterschiede den Blick trüben. Die meisten unserer Untersuchungen werden am Schwein, in letzter Zeit mehr und mehr an Material aus OP-Resektaten von menschlichem Darm durchgeführt, wobei sich große Ähnlichkeiten zwischen morphologischen und neurochemischen Phänotypen im enterischen Nervensystem von Schwein und Mensch zeigten. Durch die Kombination einer speziellen Versilberungstechnik mit Histochemie sowie von Neurofilamentdarstellung mit Immunzytochemie für neuroaktive Substanzen und neuronalem Tracing wird eine funktionell relevante verfeinerte Typisierung enterischer Neurone erreicht. Die Synaptologie enterischer Neurone wird zudem auch mittels konfokaler Laserscanning-Mikroskopie und ultrastruktureller Histo- und Immunzytochemie erarbeitet. Ziel dieser funktionell-morphologisch ausgerichteten systematischen Untersuchungen ist die Etablierung einer Phänotypisierung enterischer Neurone beim Menschen, die für die neuropathologische Diagnostik gastrointestinaler Motilitätsstörungen brauchbar ist. Schließlich werden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von **Prof. HD Allescher** (Med. Klinik II, TU München) die morphologisch-immunzytochemischen Aspekte der nitrergen Signaltransduktion im Magen-Darmtrakt, insbesondere zwischen enterischen Nerven und den interstitiellen Zellen von Cajal untersucht.

### Innervation of the gastrointestinal tract

Studies on the innervation of the digestive tract are performed and coordinated, respectively, by the chairman of the department. Neuronal tracing techniques and immunocytochemistry are the methods used. A main focus is on the innervation of the esophagus. The coinnervation of striated muscle in the esophagus by nitrergic and peptidergic enteric neurons, originally described by our group, could be further characterized. Together with **Dr. Jürgen Wörl** and **Dipl.-Biol. Ulrike Eichhorn**, key enzymes of nitrergic signal transduction as well as muscarinic and opioidergic receptors could be localized in motor endplates. Results from functional studies performed in collaboration with **Prof. HD Allescher** (Dept. of Internal Medicine II, TU München) in an in vitro vagus nerve-esophagus preparation did not support the idea of enteric coinnervation as modulating vagal neuromuscular transmission in adult rats. However, developmental studies suggested a main role in establishment of proper innervation of esophageal muscle in the early postnatal period. It was in this context that also a transient expression of the high affinity neurotrophin receptor TrkB in certain myoblasts was discovered. Ongoing studies suggest that these myoblasts are precursors of satellite cells. The afferent innervation of the esophagus is being investigated together with **Dr. Marion Raab** and **Dr. Michael Kressel**. Afferent vagal terminals around myenteric ganglia fulfilling most likely mechanosensory and probably also other integrative functions were studied. More recently, emphasis was put also on mucosal innervation of the upper esophagus where putative vagal nociceptors probably contribute to aversive

reflexes. Functional properties of these vagal afferents are being further studied in an in vitro esophagus-superior laryngeal nerve preparation in collaboration with Prof. P. Reeh (Institute of Physiology and exp. Pathophysiology, Erlangen). Studies on the enteric nervous system are performed by PD Dr. Axel Brehmer. A close correlation between perikaryal and dendritic morphology, axonal projection and function is well established in the central nervous system, but is still a matter of debate in the enteric nervous system. In addition to the porcine ENS, human material is included more and more in these investigations. Recent results indicated close similarities of morphological and chemical neuronal phenotypes in both porcine and human enteric nervous systems. Silver impregnation combined with histochemistry as well as neurofilament staining combined with immunocytochemistry for neuroactive substances and neuronal tracing are utilized to accomplish morphological neuronal typing of functional relevance. Electron microscopy is used to establish the synaptology of enteric neurons. The final goal is to establish a neuronal classification for human enteric neurons which can be applied in neuropathological diagnostics of gastrointestinal motility disorders. Finally, morphological and immunocytochemical aspects of enteric nitrenergic signal transduction with particular emphasis on interstitial cells of Cajal are studied in collaboration with Prof. HD Allescher (TU München).

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Hans-Rudolf Berthoud, Pennington Biomedical Research Center, University of Louisiana, Baton Rouge, LA, USA

Dr. Nadine Clerc, CNRS, Marseille, France

Prof. Jean-Pierre Timmermans, Institute of Histology and Cell Biology, RUCA, Antwerpen, Belgium

Prof. Gian-Luca Ferri, Istituto di Citomorfologia, Università di Cagliari, Cagliari, Italia

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. med. W. Neuhuber*  
DFG, SFB 353, Teilprojekt B15: „Morphologische, neurochemische und funktionelle Identifikation und Charakterisierung vagaler Nozizeptoren im Ösophagus“  
Laufzeit: 01.01.2001 - 31.12.2003

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. M. Kressel*  
DFG, Kr 1665/2-1, „Aufklärung der Lokalisation vagaler Mechanorezeptoren im Ösophagus und ihrer Verbindungen zu enterischen Neuronen“  
Laufzeit: 1997 - 1999

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Brehmer*  
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung (Breh/99): „Supravital-Tracing und Immunzytochemie zur Aufklärung der funktionellen Morphologie enterischer Schaltkreise“  
Laufzeit: 1999 - 2001

#### Ausgewählte Publikationen / Selected References

Brehmer A., Schrödl F., Neuhuber W., Hens J., Timmermans J.P. (1999). Comparison of enteric neuronal morphology as demonstrated by Dil-tracing under different tissue-handling conditions. *Anat. Embryol.* 199: 57-62

Kressel M., Radespiel-Tröger M. (1999). Anterograde tracing and immunohistochemical characterization of potentially mechanosensitive vagal afferents in the esophagus. *J. Comp. Neurol.* 412: 161-172

Brehmer A., Göbel D., Frieser M., Graf M., Radespiel-Tröger M., Neuhuber W. (2000) Experimental hypertrophy of myenteric neurons in the pig: a morphometric study. *Neurogastroenterol. Mot.* 12: 155-162

Hens J., Schrödl F., Brehmer A., Adriaensen D., Neuhuber W., Scheuermann D.W., Schemann M., Timmermans J.P. (2000) Mucosal projections of enteric neurons in the porcine small intestine. *J. Comp. Neurol.* 421 :429-436

Huber A., Neuhuber W.L., Klugbauer N., Ruth P., Allescher H.D. (2000) Cysteine rich protein 2, a novel substrate for cGMP kinase I in enteric neurons and intestinal smooth muscle. *J. Biol. Chem.* 275: 5504-5511.

Storr M., Geisler F., Neuhuber W.L., Schusdziarra V., Allescher H.D. (2000) Endomorphin-1 and -2, endogenous ligands for the  $\mu$ -opioid receptor, inhibit striated and smooth muscle contraction in the rat esophagus. *Neurogastroenterol. Mot.* 12: 441-448

Wörl J., Neuhuber W.L. (2000) Spatial and temporal organization of TrkB expression in the developing musculature of the mouse esophagus. *Histochem. Cell Biol.* 114:229-238

Brehmer A., Frieser M., Graf M., Radespiel-Tröger M., Göbel D., Neuhuber W. (2001) Dendritic hypertrophy of Stach type VI neurons within experimentally altered ileum of pigs. *Auton. Neurosci.* 89: 31-37

Neuhuber W.L., Eichhorn U., Wörl J. (2001) Enteric co-innervation of striated muscle fibers in the esophagus: just a "hangover"? *Anat. Rec.* 262: 41-46

Salmhofer H., Neuhuber W.L., Ruth P., Huber A., Russwurm M., Allescher H.D. (2001) Pivotal role of the interstitial cells of Cajal in the nitric oxide signaling pathway of rat small intestine. Morphological evidence. *Cell Tissue Res.* 305: 331-340

Storr M., Geisler F., Neuhuber W.L., Schusdziarra V., Allescher H.D. (2001) Characterization of vagal input to the rat esophageal muscle. *Auton. Neurosci.* 91: 1-9

Wank M., Neuhuber W.L. (2001) Local differences in vagal afferent innervation of the rat esophagus are reflected by neurochemical differences at the level of the sensory ganglia and by different brainstem projections. *J. Comp. Neurol.* 435: 41-59

## 2. Innervation des Auges und der Augenmuskeln

Die autonome Innervation des Auges rückte ins Zentrum unseres Interesses, da die zahlreichen lokalen Ganglienzellen in der Aderhaut des menschlichen Auges an Analogien mit dem komplexen lokalen Darmwandnervensystem denken ließen. Da die Kenntnis der Innervation der Aderhaut ein Schlüssel u. a. zum Verständnis der Pathogenese der Glaukomekrankung ist, sind von Untersuchungen dieser Ganglienzellen neue Einblicke in die Genese dieser häufigsten Erblindungsursache zu erwarten. Gemeinsam mit Dr. Falk Schrödl und PD Dr. Axel Brehmer, und in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Frau Prof. E. Lütjen-Drecoll (Anatomisches Institut LS II) werden diese choroidalen Neurone bei Mensch und verschiedenen Vogelspezies mittels Immunzytochemie, Elektronenmikroskopie und Tracingtechniken näher charakterisiert. Wir konnten zeigen, dass diese Neurone von sympathischen und parasympathischen postganglionären Neuronen innerviert sind und über Kollaterale von afferenten Trigemini-neuronen in periphere Reflexkreise eingebunden sind. Sie scheinen ein lokales neuronales System zur Steuerung von Blutgefäßen und nicht-vaskulärer glatter Muskulatur in der Aderhaut darzustellen. Daneben wurde in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. R. Mayr (Anatomisches Institut, Universität Wien) beim Studium der Innervation der äußeren Augenmuskeln die strukturelle Beziehung von vermutlich afferent-lokal efferenten Nervenfasern zu

Sehnen und Muskelfasern im Bereich der sogenannten myotendinous cylinders, aufgeklärt.

### Innervation of the eye and extraocular muscles

Studies on the autonomic innervation of the eye focus on intrinsic choroidal neurons (ICN) which form a ganglionated nerve plexus resembling the enteric nervous system. Since detailed knowledge of choroidal innervation is of key importance for understanding glaucoma pathogenesis, investigation of ICN is expected to provide new insights in this field. Together with **Dr. Falk Schrödl** and **PD Dr. Axel Brehmer**, and in collaboration with **Prof. E. Lütjen-Drecoll** (Anatomy Institute II), ICN in various bird species and humans are studied using immunocytochemistry, electron microscopy and neuronal tracing. We were able to demonstrate innervation of ICN by postganglionic sympathetic and parasympathetic neurons and also collaterals of trigeminal afferents. Thus, they appear to be involved in complex both extrinsic and intrinsic reflexes for control of choroidal vascular and non-vascular smooth muscle. In addition, a peculiar neuromuscular structure in human extraocular muscle, the so-called myotendinous cylinders, were studied in collaboration with **Prof. R. Mayr** (Univ. of Vienna). They appear to represent tendinous muscular sensors probably also affecting specialized muscle fibers via local reflex arcs.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. M. Egle De Stefano, Dipt. di Biologia Cellulare e di Sviluppo Università „La Sapienza“, Roma, Italia

Prof. Robert Mayr, Anatomisches Institut 2, Universität, Wien, Österreich

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. med. W. Neuhuber*  
DFG, SFB 539, Teilprojekt B II.3: „Uveale Ganglienzellen: Morphologische und immunzytochemische Klassifizierung, intrinsische und extrinsische Verbindungen“  
Laufzeit inkl. Auslauffinanzierung: 01.07.1997 - 31.12.2000

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Lukas J.R., Blumer R., Denk M., Baumgartner I., Neuhuber W., Mayr R. (2000) Innervated myotendinous cylinders in human extraocular muscles. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41: 2422-2431

Schrödl F., Brehmer A., Neuhuber W.L. (2000) Intrinsic choroidal neurons in the duck eye express galanin. *J. Comp. Neurol.* 425: 24-33

Schrödl F., Tines R., Brehmer A., Neuhuber W.L. (2001) Intrinsic neurons in the duck choroid receive sympathetic input: anatomical evidence for adrenergic modulation of nitrenergic functions in the choroid. *Cell Tissue Res.* 304: 175-184.

Schrödl F., Schweigert M., Brehmer A., Neuhuber W.L. (2001) Intrinsic neurons in the duck choroid are contacted by CGRP-immunoreactive nerve fibres: evidence for a local pre-central reflex arc in the eye. *Exp. Eye. Res.* 72: 137-146

### 3. Nervensystem und Entzündung

Ausgehend von früheren Befunden unserer Arbeitsgruppe, die direkte Kontakte zwischen Nervenendigungen und dendritischen Zellen in der Leber zeigten, werden gemeinsam mit **Frau Prof. Gisa Tiegs** (Institut für exp. u. klin. Pharmakologie u. Toxikologie) Untersuchungen zur Beeinflussung von experimentell induzierten Entzündungsprozessen in der Leber durch das autonome Nervensystem durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass sympathische, adrenerge Neurone dämpfend auf eine entzündliche, T-Zell-vermittelte Leberschädigung wirken, während peptiderge primärafferente Neurone zur Ausprägung einer solchen Schädigung geradezu notwendig erscheinen. Diese Befunde könnten die Voraussetzung für neuartige Ansätze zur Therapie der Hepatitis und anderer immuntoxischer Leberschädigungen darstellen. Neben diesen Studien zur Neuro-Immuno-modulation wurden in kollaborativen Projekten mit den Instituten für Physiologie u. exp. Pathophysiologie und exp. u. klin. Pharmakologie u. Toxikologie sowie der Neurologischen Klinik die morphologisch-immunzytochemischen Aspekte von Untersuchungen zum Neuropeptidgehalt peripherer Nerven bei Neuropathien, zur Plastizität von Cyclooxygenasen und NO-Synthase im Rückenmark bei peripheren Entzündungen und zur Zellbiologie primärafferenter Neurone bearbeitet.

#### Nervous system and inflammation

Modulation of immunologic and inflammatory processes in the liver by the autonomic nervous system are studied together with **Prof. G. Tiegs** (Institute of Pharmacology and Toxicology, Erlangen) in various mouse models of experimental hepatitis. An important finding was that T cell dependent liver inflammation was dampened by adrenergic neurons, whereas peptidergic primary afferents appeared to be crucially important for development of liver injury. These results may provide new options for hepatitis therapy. Besides these studies on neuroimmunomodulation, the neuropeptide content of nerve fibers in neuropathic patients, the plasticity of spinal cyclooxygenase and nitric oxide synthase expression upon peripheral inflammation and various aspects of cell biology of primary afferent neurons were investigated in collaboration with the institutes of Physiology and Pharmacology as well as the Department of Neurology.

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. med. W. Neuhuber*  
DFG, Ne 534/1-1, „Rolle peptidhaltiger Primärafferenzen bei experimenteller Hepatitis“  
Laufzeit: 01.06.2000 - 31.05.2003

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Bickel A., Grehl H., Butz M., Schmelz M., Engelhardt A., Neundörfer B., Neuhuber W.L., Handwerker H.O. (1999) Neuropeptide content of peripheral nerve in relation to nerve function in neuropathy. *Clin. Neuropathol.* 18: 181-189

Tiegs G., Bang R., Neuhuber W.L. (1999) Requirement of peptidergic sensory innervation for disease activity in murine models of immune hepatitis and protection by  $\beta$ -adrenergic stimulation. *J. Neuroimmunol.* 96: 131-143

Maihöfner C., Tegeder I., Euchenhofer C., deWitt D., Brune K., Bang R., Neuhuber W., Geisslinger G. (2000) Localization and regulation of cyclooxygenase 1 and 2 and neuronal NO-synthase in mouse spinal cord. *Neuroscience* 101: 1093-1108

Zeilhofer H.U., Blank N.M., Neuhuber W.L., Swandulla D. (2000) Calcium-dependent inactivation of neuronal calcium channel currents is independent of calcineurin. *Neuroscience* 95: 235-241

**4. Zellbiologie von Tumorsuppressor-Genen**

Das Neurofibromatose Typ2 (NF2)-Gen ist ein Tumorsuppressor-Gen, dessen Deletion tyischerweise zu Schwannomen des VIII. Hirnnerven, den sogenannten Akustikus-Neurinomen führt. Das von ihm kodierte Protein, Merlin, ist wesentlich beteiligt an der Verankerung des Zytoskeletts an der Zellmembran. Diese Lokalisation des Full-length-wild-type-Proteins an der Plasmamembran bestimmte die bisherige Vorstellung über die wachstumsregulierende Wirkung von Merlin, nämlich durch seinen Einfluß auf Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen. Dr. Michael Kressel konnte neue, bisher unbekannte Isoformen dieses Proteins identifizieren, die zytoplasmatisch und vor allem auch im Zellkern lokalisiert sind. Das Zellwachstum ist vermutlich abhängig von der relativen Expression dieser Isoformen. Die Funktionen der Isoformen und die Mechanismen, die ihre zytoplasmatische bzw. nukleäre Lokalisation bestimmen, werden mit einem Repertoire von molekularbiologischen und morphologischen Methoden studiert. Insbesondere kommen dabei artifizielle NF2-Konstrukte zur Anwendung, die bereits zur Eingrenzung spezifischer Proteindomänen führten, welche den Transport bestimmter Isoformen in den Zellkern regulieren.

**Cell biology of tumor suppressor genes**

Deletion of the tumor suppressor gene NF (neurofibromatosis type) 2 results in schwannoma of the VIIIth cranial nerve, the so-called acoustic neurinoma. The protein coded by the NF2 gene, i.e. merlin, is part of the anchoring complex linking the cytoskeleton to the plasma membrane and extracellular matrix. This localization suggested that merlin regulates cell growth primarily through cell-cell and cell-matrix interactions. Using morphological and molecular biological methods, Dr. Michael Kressel was able to identify new, hitherto unknown isoforms of merlin with cytosolic and nuclear localizations. Regulation of cell growth probably depends on the relative expression levels of these isoforms. Their functional roles and the mechanisms controlling their cytosolic and nuclear localizations, respectively, are being currently elucidated. In particular, use of artificial NF2 constructs led to the recognition of specific

protein domains regulating transport of certain isoforms to the nucleus.

**Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Dr. M. Giovannini, INSERM, U434-Institut Curie, Paris, France

Prof. Stefan Pulst, Neurogenetics Lab and Division of Neurology, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. M. Kressel*  
DFG, Kr 1665/3-1, „Zelluläre Funktion des Neurofibromatose Typ 2 Tumorsuppressor Proteins Merlin“  
Laufzeit: 01.07.2000 - 30.06.2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. B. Schmucker*  
DFG, Schm 1201/2-1; „Molekular- und zellbiologische Untersuchungen der Isoformen des Neurofibromatose Typ 2 Genproduktes Merlin“  
Laufzeit: 1997-1999

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Schmucker B., Tang Y., Kressel M. (1999) Novel alternatively spliced isoforms of the NF2 tumor suppressor reveal domains responsible for subcellular localization. *Hum. Mol. Genet.* 8: 1561-1570

**Anhang / Appendix****Habilitationsverfahren**

Priv.-Doz. Dr. Axel Brehmer: Morphologie von Neuronentypen im enterischen Nervensystem; Antrittsvorlesung: 13.11.1999.

**Dissertationen / Doctorate theses**

Christl Andrea, Dr. med., „Immunhistologische Untersuchung zur Innervation bei kloakaler Ekstrophie“ (08.03.1999)

Fischer Jürgen, Dr. med., „Galanin an motorischen Endplatten im Ösophagus der Ratte“ (10.11.1999)

Jagoda Jayasumana, Dr. med., „Coiling Phagozytose verschiedener Spirochätenspezies durch humane Monozyten“ (23.1.1999)

Markus Astrid, Dr. med., „Dendritische Zellen in extrahepatischen Gallengängen der Ratte: Ultrastruktur und Beziehungen zu Epithelzellen, Fibroblasten und Nerven“ (21.01.1999)

Schrödl Falk, Dr. med., „Über die Innervation der Dünndarmschleimhaut beim Schwein. Eine In-vitro-Doppeltracing-Studie“ (29.11.1999)

Strauss Barbara, Dr. med., „Immunhistochemische Untersuchung zur Innervation bei Blasenektrophie“ (09.03.1999)

Weber Margarete, Dr. med., Die Innervation des karzinomatös befallenen menschlichen Pankreas“ (16.03.1999)

Sörensen Stefanie, Dr. med., „Postnatale Entwicklung der nitrergen Co-Innervation von motorischen Endplatten im Ösophagus der Ratte“ (17.04.2000)

Bischoff Gert, Dr. med., „Interaktives Computer-basiertes Training-Erstellung und Evaluation eines zielgruppenorientierten Computer-basierten Trainings zum integrierten vorklinisch-klinischen Anatomieunterricht am Beispiel der Computerprogramme ‚Röntgenanatomie‘ und ‚Präparierkurs Anatomie‘“ (11.12.2001)

De Abaffy Steffens Ana Maria, Dr. med., „Morphologische, histochemische und klinische Untersuchungen zur Anastomose zwischen den Nervi medianus und ulnaris am proximalen Unterarm“ (18.12.2001)

Frieser Markus, Dr. med., Korrelation dendritischer Parameter mit den Somagrößen enterischer Neuronen in stenotischem Schweinedünndarm. Eine experimentell-morphometrische Studie“ (20.06.2001)

Lindner Robert, Dr. med., „Innervationsterritorien enterischer Neuronen in der Dünndarmschleimhaut des Schweins. Eine In-vitro-Doppeltracing-Studie“ (01.08.2001)

Sörensen Björn, Dr. med., „Vergleichende Anatomie der nitrergen Co-Innervation von quergestreifter Ösophagusmuskulatur bei verschiedenen Spezies einschließlich des Menschen“ (25.07.2001)



**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. Winfried L. Neuhuber  
Associate Editor „Cells Tissues Organs“  
Editorial Board „Histochemistry and Cell Biology“  
Editorial Board „Acta histochemica“

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses**

Workshop on „Autonomic Innervation and Microcirculation in the Eye- Implication for Glaucoma Pathophysiology“, 26.-27.02.1999 (gemeinsam mit Augenklinik der FAU)

4th European Skull Base Society Congress, 19.-22.05.1999 (gemeinsam mit Neurochirurgischer Klinik der FAU)

Workshop on „Essentials of Pelvic Anatomy for the Surgeon“, 16.05.2000 (gemeinsam mit Chirurgischer Klinik der FAU)

Annual Meeting of the European Federation of Autonomic Societies (EFAS), 26.-28.04.2001 (gemeinsam mit Neurologischer Klinik der FAU)

„Zygoma Fixtur“-Kurse, 26.-27.02.1999 und 23.09.2000 (gemeinsam mit der Klinik für Mund-, Kiefer- Gesichtschirurgie der FAU)

Int. Workshop on „Controversies in Distraction Osteogenesis and Orthognathic Surgery“, 06.-08.09.2001 (gemeinsam mit der Klinik für Mund-, Kiefer- Gesichtschirurgie der FAU)

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Regelmäßige anatomische Fortbildungen für die Deutsche Gesellschaft für Manuelle Medizin (FAC) und die Arbeitsgemeinschaft für Manuelle Medizin

Regelmäßige anatomische Demonstrationen für medizinisches Fachpersonal



## Anatomisches Institut Lehrstuhl für Anatomie II

Anatomical Institute  
Chair of Anatomy II

Universitätsstraße 19, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-22864  
Fax: ++49 (0)9131/85-22862  
E-Mail: anat2.gl@anatomie2.med.uni-erlangen.de

### Ansprechpartner / Contact:

Prof. Dr. med. Elke Lütjen-Drecoll  
Tel.: ++49 (0)9131/85-22865  
Fax: ++49 (0)9131/85-22862  
E-Mail: Drecoll@anatomie2.med.uni-erlangen.de

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Lütjen-Drecoll, Elke <i>Lehrstuhlinhaberin / Chairperson</i>	Prof.Dr.med.	Drecoll@	-22865
Tamm, Ernst	Prof.Dr.med	Ernst.Tamm@	-26745
Eichhorn, Michael	Prof.Dr.med.	M.Eichhorn@	-22830
Cassandra Flügel-Koch	PD Dr. med.	Cassandra.Fluegel@	-26744

### Forschungsschwerpunkte

- Glaukom
- Altern und altersbedingte degenerative Augenerkrankungen
- Netzhautdegeneration
- Immunprivileg des Auges
- Neurotrophine der Netzhaut
- Regulation der Augenentwicklung

### Research Focus

- Glaucoma
- Aging and Age-related ocular diseases
- Immuneprivilege in the eye
- Molecular Anatomy and Embryology

## 1. Glaukom

Das Glaukomproblem ist schon seit Jahren ein Forschungsschwerpunkt des Anatomischen Institutes. Ein wesentlicher pathogenetischer Faktor beim primär chronischen Glaukom ist der erhöhte Augeninnendruck, der hauptsächlich auf einer vermehrten Ablagerung von extrazellulärem Material in der Kammerwasserabflussregion des Auges beruht. In Zusammenarbeit mit Prof. D. Johnson von der Mayo Clinic Rochester/USA, der uns Spenderaugen mit den jeweiligen klinischen Diagnosen schickt, werden die ultrastrukturellen und immunhistochemischen Besonderheiten des extrazellulären Materials der verschiedenen Glaukomformen untersucht und quantitative Daten mit den klinischen Daten korreliert. An Zell- und Organkulturen des vorderen Augenabschnittes wird mit morphologischen und biochemischen Verfahren der Frage nachgegangen, welche Faktoren die Zellen zur Synthese der beim Glaukom auftretenden Veränderungen veranlassen (Prof. M. Eichhorn, Dr. U. Welge-Lüssen, Dr. J. Gottanka, R. Fuchshofer). Die Erhöhung des Augeninnendruckes führt zur Schädigung des N. opticus und damit letztlich zu Gesichtsfeldausfällen und Erblindung. Mit immunhistochemischen Methoden werden Veränderungen im hinteren Augenabschnitt von Spenderaugen untersucht, wobei nicht nur der Nervenfaserverlust und das extrazelluläre Material, sondern auch das Gefäßsystem und dessen Veränderungen als eventuell kausale Faktoren des Glaukoms analysiert werden (Dr. M. Selbach, Dr. A. May, Dr. A. Fuchs). Im Primatenzentrum in Madison/Wisconsin/USA wird von Prof. P. Kaufman bei Rhesusaffen durch Laserkoagulation des Kammerwasserabflussgewebes der Augeninnendruck erhöht und dadurch glaukomatöse Veränderungen des hinteren Augenabschnittes induziert. Von Prof. T. Mittag, Mount Sinai/New York erhalten wir Mäuse mit spontan aufgetretenem Glaukom. Die Tiere werden eingehend physiologisch und ophthalmologisch untersucht. In unserem Labor werden dann mit rasterelektronenmikroskopischen Methoden Gefäßausgüsse des hinteren Augenabschnittes untersucht sowie mit immun- und elektronenmikroskopischen Methoden die morphologischen Veränderungen der Strukturen des hinteren Augenabschnittes analysiert, so dass erstmals Aussagen über den zeitlichen Ablauf der Glaukomveränderungen möglich geworden sind (Dr. A. May, Dr. A. Fuchs).

## Glaucoma

Glaucoma disease has been in the focus of research at the Department for many years. One main factor involved in the pathogenesis of glaucoma is the elevated intraocular pressure (IOP) due to an increase in extracellular material in the aqueous humor outflow pathways. In collaboration with the Mayo Clinic Rochester/USA (Prof. D. Johnson) we analyze the composition of the extracellular material in the outflow

pathways of donor eyes suffering from different kinds of glaucoma. The clinical data are correlated with the quantitative and qualitative data obtained by electronmicroscopy and immunohistochemistry. We were able to establish monolayer and organ cultures derived from the anterior eye segments of human eyes (Prof. M. Eichhorn, Dr. U. Welge-Lüssen, Dr. J. Gottanka, R. Fuchshofer). The influence of various factors on the synthesis of these cells is investigated by morphological and biochemical methods. In addition the morphology of eyes of mice with different gene defects are analyzed. We hope to find the factors responsible for the formation of those components of the extracellular matrix, responsible for glaucoma disease.

Increase in IOP causes degeneration of the optic nerve and visual field loss. The morphological changes of the optic nerve are analyzed and correlated with the changes in the anterior eye segment. In addition morphological changes of the vasculature of the choroid, optic nerve and the changes of the neuronal retina are analyzed (Dr. M. Selbach, Dr. A. May, Dr. A. Fuchs). In the primate center in Madison/Wisconsin/USA Prof. P. Kaufman lasercoagulates the outflow tissues in non human primate eyes so that the IOP of these eyes is elevated. The posterior segments of these eyes develop glaucomatous changes. In collaboration with Prof. T. Mittag (Mt. Sinai/New York), we also investigate morphological changes in mice eyes with spontaneous development of glaucoma. For the first time a correlation of morphological changes with different stages and severities of glaucomatous changes is possible (Dr. A. May, Dr. A. Fuchs).

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. Douglas Johnson, Ophthalmology Mayo Clinic Rochester, Rochester, Minnesota, USA

Prof. Dr. Paul Kaufman, Dept. of Ophthalmology, Univ. of Madison-Wisconsin, Wisconsin, USA

Prof. Dr. Thomas Mittag, Mount Sinai Hospital, New York, USA

Prof. Dr. Ross Ethier, Department of Mechanical Engineering, University of Toronto, Ontario, Canada

### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll*  
DFG, SFB 539, Teilprojekt Bl.1, "Entstehung der Druckerhöhung bei primär chronischen juvenilen und Steroid-induzierten Glaukomen"  
Laufzeit: 1.7.1997-30.6.2003

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll*  
DFG, SFB 539, Teilprojekt BII.2, „Morphologische Untersuchungen über die pathogenetischen Veränderungen des intraokulären Gefäßsystems und der Innervation bei verschiedenen Glaukomformen und Tiermodellen“  
Laufzeit: 1.7.1997-30.6.2003

Chibret Pharmazeutische GmbH, Haar/Deutschland, " Morphological studies in the eye following short and long term treatment with carbonic anhydrase inhibitors"  
Laufzeit: 1999-2001

Allergan Inc., Irvine, CA/USA, „Morphological changes in the eye following long term treatment with prostaglandine analoges“  
Laufzeit: 1999-2001

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Welge-Lüben U., May C.A., Eichhorn M., Bloemendal H., Lütjen-Drecoll E. (1999)  $\alpha$ B-crystallin in the trabecular meshwork is inducible by transforming growth factor- $\beta$ . *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.*, 40: 2235-2241.

Furuyoshi N., Furuyoshi M., May C.A., Hayreh S.S., Alm A., Lütjen-Drecoll E. (2000) Vascular and glial changes in the retrolaminar optic nerve in glaucomatous monkey eyes. *Ophthalmologica* 214: 24-32.

Lütjen-Drecoll E. (2000) Importance of trabecular meshwork changes in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Journal of Glaucoma* 9: 417-418.

Lütjen-Drecoll E., Rohen J.W. (2000) Functional morphology of the trabecular meshwork. In: Tasman W., Jaeger E.A. (eds.). *Duane's Foundation of Clinical Ophthalmology*. New edition:10: 1-33.

Welge-Lüben U., May A., Lütjen-Drecoll E. (2000) Induction of tissue transglutaminase in the trabecular meshwork. *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.* 41: 2229-2238.

Welge-Lüben U., Bloemendal H., Lütjen-Drecoll E. (2000) Transforming growth factor- $\beta$ : A growth factor inducing  $\alpha$ B-crystallin expression in ciliary muscle cells. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 238: 993-997.

Bayer A.U., Neuhardt T., May A.C., Martus P., Maag K.-P., Brodie S., Lütjen-Drecoll E., Podos S.M., Mittag T. (2001) Retinal morphology and ERG response in the DBA/2Nnia mouse model of angle-closure glaucoma. *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.* 42: 1258-1265

Gottanka J., Johnson D.H., Martus P., Lütjen-Drecoll E. (2001) Beta-adrenergic blocker therapy and the trabecular meshwork. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 239: 138-144

Picht G., Welge-Lüben U., Grehn F., Lütjen-Drecoll E. (2001) TGF- $\beta$ 2 levels in the aqueous humor in different types of glaucoma and the relation to filtering bleb development. *Graefes Archive* 239: 199-207

## 2. Altern und altersbedingte degenerative Erkrankungen

Altersprozesse laufen innerhalb eines Organs keineswegs gleichförmig ab. Unsere Untersuchungen weisen darauf hin, dass Strukturen, die für die Hauptfunktionen des Organs benötigt werden, weniger deutliche morphologische Veränderungen durchmachen, als andere Strukturen. Das Auge ist ein Organ, an dem Alterungsprozesse besonders gut studiert werden können, da auf engstem Raum sehr verschiedene Gewebsformationen vorkommen, die sich deutlich in dem Verlauf der Alterungsvorgänge unterscheiden. Die Untersuchungen des Institutes konzentrieren sich vor allem auf die Fragestellung, welche Faktoren die Altersvorgänge beeinflussen. Eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit Altersprozessen spielen verschiedene Formen von Stress, wie z.B. oxidativer Stress. Von Chaperoninen, wie dem  $\alpha$ B-crystallin, ist bekannt, dass sie zur Erhaltung der Tertiärstruktur von verschiedenen zellulären Proteinen und Enzymen bei Stresssituationen beitragen. Ein Forschungsschwerpunkt in diesem Projekt betrifft deshalb Expression und Induktion von Stressproteinen im Auge. In den Zellen der Augenlinse, die sich im Kernbereich nicht mehr teilen und denen sogar die Zellorganellen zur Proteinbiosynthese fehlen, spielt  $\alpha$ B-crystallin wahrscheinlich eine wesentliche Rolle dafür, dass die Zellen trotzdem zeitlebens erhalten und transparent bleiben können. Die funktionelle Bedeutung von  $\alpha$ B-crystallin wird weiter an Mäusen mit knock-out, bzw. mit Überexpression des Moleküls untersucht, die Bedeutung von Radikalen an Glutathionperoxidase knock-out Mäusen (Dr. A. May, T. Knörrnschild). Zusätzlich wird der Einfluss verschiedener Faktoren

auf die Expression von Zellen in vitro mit biochemischen Methoden untersucht (Prof. M. Eichhorn, R. Fuchshofer). Die Untersuchungen werden in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Biochemie und Molekularbiologie der Universität Nijmegen/Holland (Prof. H. Bloemendal) durchgeführt. Auch die Altersveränderungen des extrazellulären Materials laufen im Auge sehr unterschiedlich ab. Während der Akkommodationsapparat mit Ziliarmuskel und Zonula schon früh seine Funktionsfähigkeit einbüßt, bleibt das Bindegewebe der Kornea häufig zeitlebens durchsichtig. Altersveränderungen des Akkommodationsapparates werden auch im Hinblick auf die Möglichkeiten zur Implantation intraokulärer, flexibler Linsen untersucht.

## Aging and Age-related ocular diseases

Aging processes differ within one organ. Structures important for the function of the organ show less pronounced morphological changes with age than the other less important ones within the same organ. The eye contains a variety of tissues, the time course of their aging differing considerably. Studying those processes in the different ocular tissues might lead to understanding of a number of age-related eye diseases. The effects of factors upon the aging process is studied with a major focus on the protective action of the chaperone-like proteins which provide stress resistance to many cell types and are involved in the correct folding of a number of cellular proteins and enzymes. In the eye lens  $\alpha$ B-crystallin acts as a chaperon presumably preventing unfolding of cellular proteins. These cells, which in the center of the lens in addition to being non dividing lack cell organelles necessary for protein biosynthesis, can survive and stay translucent throughout life. The functional significance of the molecule is studied in  $\alpha$ B-crystallin transgenic and knock-out mice; that of radicals in glutathionperoxidase transgenic and knock-out mice (Dr. A. May, T. Knörrnschild). These studies are performed in close collaboration with the institute of Biochemistry and Molecular Biology, University Nijmegen/Holland (Prof. H. Bloemendal). The age related changes of the extracellular material also show marked differences in the various eye tissues. We investigate the mechanisms underlying the pronounced age related changes with morphological and biochemical methods in vivo and in vitro (Prof. M. Eichhorn, R. Fuchshofer). In the eye, tissues of the accommodation system undergo pronounced age related changes. These changes are compared with those of the cornea which morphologically remains nearly unchanged throughout life. Investigation of the age related changes of the accommodation system are also performed in relation to development of flexible lenses to cure presbyopia.

**Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Prof. Dr. Hans Bloemendal, Department of Biochemistry, Nijmegen, Holland  
 Prof. Dr. Berndt Ehinger, Department of Ophthalmology, University Hospital, Lund, Sweden  
 Prof. Dr. Bron, Nuffield Laboratory of Ophthalmology, Oxford, England  
 Prof. Dr. Maraini, Institute of Ophthalmology, Parma, Italy

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll*  
 J.u.F. Marohn-Stiftung, Dre/00, „GPX knock-out Parkinson“  
 Laufzeit: 2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll*  
 Akademie der Wissenschaften und der Literatur, Mainz "Altersforschung" Nr. III.C2-I, "Erforschung der Elementarvorgänge der Zellalterung im Auge und in anderen Organen in der molekularen Dimension im Hinblick auf die Entstehung des Glaukoms und anderer Alterserkrankungen."  
 Laufzeit: 1997-2001

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Welge-Lüssen U., May C.A., Eichhorn M., Bloemendal H., Lütjen-Drecoll E. (1999)  $\alpha$ B-crystallin in the trabecular meshwork is inducible by transforming growth factor- $\beta$ . Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci. 40: 2235-2241.  
 May A.C., Welge-Lüssen U., Jünemann A., Bloemendal H., Lütjen-Drecoll E. (2000)  $\alpha$ B-Crystallin in lacrimal gland duct and tears. Current Eye Research 21: 588-594.  
 Oertel M.F., May C.A., Bloemendal H., Lütjen-Drecoll E. (2000) Alpha-B-crystallin expression in tissues derived from different species in different age groups. Ophthalmologica 214: 13-23.  
 Welge-Lüssen U., Bloemendal H., Lütjen-Drecoll E. (2000) Transforming growth factor- $\beta$ : A growth factor inducing  $\alpha$ B-crystallin expression in ciliary muscle cells. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 238: 993-997

**3. Immunprivileg des Auges**

Die Vorderkammer des Auges, der Glaskörper und der subretinale Spalt zeichnen sich durch eine immunologische Sonderstellung aus. In diesen immunprivilegierten Kompartimenten können histoinkompatible Transplantate lange oder unbegrenzt verweilen, ohne abgestoßen zu werden. Anterior Chamber-Associated Immune Deviation (ACAID) ist ein bei Versuchstieren gut etabliertes Modell zur Untersuchung des okulären Immunprivilegs. Nach Injektion von Antigenen in die Vorderkammer des Auges und anschließender intrakutaner Immunisierung bleibt eine allergische Reaktion vom verzögerten Typ aus. Voraussetzungen für die immunologische Sonderstellung der Augenvorderkammer werden in enger Zusammenarbeit mit dem Labor von Prof. W. Streilein/Boston/USA untersucht. Es ist uns gelungen, ein Tiermodell zu entdecken, bei dem ACAID nicht auslösbar ist (alte retinal degeneration (rd)-Mäuse). Mit morphologischen Methoden wird im Auge in verschiedenen Zeitabständen nach Vorderkammerinjektion von Antigenen der Austritt immunkompetenter Zellen und deren Weg untersucht, um Aufschlüsse über intraokuläre Mechanismen zu erhalten, die für das ACAID-Phänomen verantwortlich sind (Dr. U. Welge-Lüssen, Dr. C. Wilsch, Dr. J. Gottanka). In vitro wird der Einfluß verschiedener Faktoren auf die Expression von Adhäsionsmolekülen und verschiedener Komponenten der extrazellulären Matrix auf die Migration immunkompetenter Zellen untersucht (Prof. M. Eichhorn, R. Fuchshofer). In enger Zusammenarbeit mit Prof. B. Ehinger, Augenklinik Lund/Schweden

und Prof. A. Kampik, Augenklinik München, wird die Reaktion der Gewebe in den verschiedenen Augenkompartmenten nach Transplantation analysiert (T. Knörschild).

**Immuneprivilege in the eye**

Anterior chamber, vitreous cavity and subretinal space belong to the immuneprivileged compartments of the eye. Anterior chamber associated immune deviation (ACAID) is well established in laboratory rodents as experimental control for the immuneprivilege of the anterior eye segment. In close collaboration with Prof. W. Streilein, Boston, USA, we investigate the factors responsible for the immune privilege of the anterior chamber. We discovered a mouse model (retinal degeneration (rd)-mice) which loose ACAID with age. To study the mechanisms that are evoked during elicitation of ACAID we inject antigens into the anterior chamber of the eye and investigate localization and pathway of immunocompetent cells at different time intervals after antigen inoculation with morphological methods. Our interest is focused on their pathways leaving the eye (Dr. U. Welge-Lüssen, Dr. K. Wilsch, Dr. J. Gottanka). Using tissue culture methods the expression of adhaesion molecules and components of the extracellular matrix which could influence migration of immunocompetent cells are studied (Prof. M. Eichhorn, R. Fuchshofer). In close cooperation with Prof. B. Ehinger (Department of Ophthalmology, Lund/Sweden), and Prof. A. Kampik (Eye Department Munich) we investigate reaction of tissues in different eye compartments after transplantation of heterologous retinal grafts (T. Knörschild).

**Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Prof. Dr. W.J. Streilein, Schepens Eye Research Inst., Boston MA, USA  
 Prof. Dr. B. Ehinger, Dept. of Ophthalmology, University Hospital of Lund, Lund, Sweden

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll*  
 BMBF, IZKF Teilprojekt B9 "Funktionelle Morphologie der Kammerwasserabflusswege und deren Bedeutung für die Immunreaktion des Auges"  
 Laufzeit: 1.10.1999-30.9.2002  
 Staedtler-Stiftung, Nürnberg

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Neuhardt T., May C.A., Wilsch C., Eichhorn M., Lütjen-Drecoll E. (1999) Morphological changes of retinal pigment epithelium and choroid in rd-mice. Exp. Eye Res. 68: 75-83.  
 Welge-Lüssen U., Wilsch C., Neuhardt T., Streilein J.W., Lütjen-Drecoll E. (1999) Loss of anterior chamber-associated immune deviation (ACAID) in aged retinal degeneration (rd) mice. Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci. 40: 3209-3214.  
 Lütjen-Drecoll E., Bergström A., Ehinger B. (2000) Ultrastructure of retinal cells transplanted to the rabbit choroids. Ophthalmologica 214: 70-77.  
 Selbach M., Gottanka J., Wittmann M., Lütjen-Drecoll E. (2000) Efferent and afferent innervation of primate trabecular meshwork and scleral spur. Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci. 41: 2184-2191.  
 Jaissle G.B., May C.A., Reinhard J., Kohler K., Fauser S., Lütjen-Drecoll E., Zrenner E., Seeliger M.W. (2001) Evaluation of the rhodopsin knock-out mouse as a model of pure cone function. Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci. 42: 506-513.

#### 4. Molekulare Anatomie und Embryologie

Die Professur für Molekulare Anatomie und Embryologie wurde 1999 eingerichtet (**Prof. Dr. Ernst Tamm**). Die Forschungsschwerpunkte der Arbeitsgruppe gliedern sich in folgende Teilbereiche auf:

**Molekulare Ursachen des Glaukoms.** Das Glaukom ist eine Erkrankung, bei der es zu einer chronischen Degeneration der Axone des Sehnervens kommt. Es ist ungeklärt, welche molekularen Faktoren hierfür verantwortlich sind. Die Arbeitsgruppe untersucht die Rolle des Proteins Myocilin, das bei vererbten Formen des Glaukoms mutiert ist (**Dr. rer. nat. Andreas Goldwich, Dr. med. Andreas Ohlmann, Markus Zillig**). Untersucht werden die Lokalisation und Expression von Myocilin in situ und in vitro, sowie die Transkriptionsregulation des Myocilinpromoters. Weiterhin wird die Funktion von Myocilin in eigens dafür entwickelten organotypischen Kultursystemen des vorderen Augenabschnitts untersucht. Zudem werden transgene Mauslinien etabliert, die mutierte Formen von Myocilin spezifisch im Auge exprimieren.

**Die Rolle von TGF- $\beta$  bei der Regulation entzündlicher und degenerativer Prozesse des Auges.** TGF- $\beta$  das in Glaskörper und Kammerwasser in hoher Konzentration nachweisbar ist, spielt eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung des okulären Immunprivilegs sowie bei reparativen und degenerativen Prozessen im Auge. Um die okulären Funktionen von TGF- $\beta$  in einem in vivo Modell zu studieren, wurden transgene Mäuse kloniert, die TGF- $\beta$  zum einen konstitutiv während der Entwicklung des Auges organspezifisch überexprimieren, und zum anderen im adulten Tier induzierbar unter Kontrolle eines Tetrazyklin-abhängigen Promotersystems (**PD Dr. med. Cassandra Flügel-Koch, Dr. med. Andreas Ohlmann**). Es konnte gezeigt werden, daß TGF- $\beta$  einen wichtigen regulativen Einfluß nimmt auf die Entwicklung des vorderen Augenabschnitts. Weiterhin wurden transgene Mäuse entwickelt, die spezifisch im Auge dominant-negativ einen mutierten TGF- $\beta$  Typ II Rezeptor exprimieren. Zur Zeit wird der Phänotyp dieser Tiere analysiert und studiert, ob die Expression des dominant negativen Rezeptors das Immunprivileg des Auges beeinflusst. **Die Bedeutung von Neurotrophinen für die Protektion retinaler Neurone in vivo.**

Um die Langzeitwirkung von Neurotrophinen auf das Überleben retinaler Neurone nach experimentellem Insult und bei erblichen Netzhauterkrankungen in vivo zu untersuchen, werden transgene Mäuse entwickelt, die Glial Cell-derived Neurotrophic Factor unter Kontrolle von Tetrazyklin-induzierbaren Promotorelementen spezifisch im retinalen Pigmentepithel überexprimieren. Weiterhin wird die Rolle des Norrie-Disease-Proteins (Norrin) als Wachstumsfaktor für Stammzellen retinaler Neurone untersucht. Dazu wurden transgene Tiere entwickelt, die Norrin in der Netzhaut verstärkt exprimieren (**PD Dr. med. Cassandra Flügel-Koch, Dr. rer. nat. Andreas Goldwich, Dr. med. Andreas Ohlmann**).

**Regulation der Entwicklung der Gewebe des vorderen Auges**

In einem grundlegenden Ansatz wird die Regulation der embryonalen Entwicklung des vorderen Augenabschnitts untersucht. Dabei werden Wachstumsfaktoren und Transkriptionsfaktoren identifiziert, die bei der Anlage von Kammerwinkel, Iris und Cornea eine wichtige Rolle spielen (**Daniela Baulmann, PD Dr. med. Cassandra Flügel-Koch, Dr. med. Andreas Ohlmann**).

#### Molecular Anatomy and Embryology

The section on Molecular Anatomy and Embryology was established in 1999 (**Prof. Dr. Ernst Tamm**). The research of this group focuses on following areas:

**Molecular causes of glaucoma.** Glaucoma is a disease that is characterized by the degeneration of the axons of the optic nerve. The molecular causes of open-angle glaucoma are unclear. We investigate the role of myocilin, a protein which is mutated in some hereditary forms of glaucoma (**Dr. rer. nat. Andreas Goldwich, Dr. med. Andreas Ohlmann, Markus Zillig**). The localization of myocilin is analyzed in vitro and in situ. In addition, an analysis of the transcriptional control of the myocilin promoter is performed. The function of myocilin is investigated in anterior eye segment perfused organ cultures. Transgenic animals are established that overexpress mutated forms of myocilin.

**The role of TGF- $\beta$  for the regulation of degenerative and inflammatory processes in the eye.** TGF- $\beta$  is found in vitreous and aqueous humor in high concentrations and is thought to be an important factor for the maintenance of the ocular immune privilege. In addition, it plays a role in regenerative and degenerative processes in the eye. To study the role of TGF- $\beta$  in vivo, we have established transgenic mice that constitutively overexpress TGF- $\beta$  during development under control of an eye-specific promoter (**PD Dr. med. Cassandra Flügel-Koch, Dr. med. Andreas Ohlmann**). In addition, transgenic lines were established that express TGF- $\beta$  under control of a tetracycline-inducible promoter system. We were able to show that TGF- $\beta$  plays an important role during development of the anterior eye segment. In continuation of these studies, transgenic mice were cloned that express a dominant negative mutant TGF- $\beta$  type II receptor in the eye. The phenotype of these mice is currently under investigation.

**The role of neurotrophins for the protection of retinal neurons in vivo.** To study the long-term influence of neurotrophins for the survival of retinal neurons after experimental insult or during hereditary degenerative diseases, we develop transgenic animals that express glial cell-derived neurotrophic factor under control of a tetracycline inducible eye-specific promoter. In addition, the role of norrie disease product (norrin) for the survival of retinal stem cells is investigated. We have developed transgenic animals that overexpress norrin in the retina

during development (PD Dr. med. Cassandra Flügel-Koch, Dr. rer. nat. Andreas Goldwisch, Dr. med. Andreas Ohlmann).

**Regulation of anterior eye development.** We investigate the role of various growth factors and transcription factor for the development of chamber angle, iris and cornea (Daniela Baulmann, PD Dr. med. Cassandra Flügel-Koch, Dr. med. Andreas Ohlmann).

#### International Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. Ales Cvekl, Albert-Einstein-College of Medicine, Bronx, New York

Prof. Dr. Ross Ethier, University of Toronto, Canada

Dr. Paul Russell, Dr. Joram Piatigorsky, National Eye Institute, NIH, Bethesda Maryland

Prof. Dr. Paul L. Kaufman, University of Wisconsin, Madison

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Ernst Tamm*  
DFG, SFB 539

Laufzeit: 1.7.2000-30.6.2003

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Ernst Tamm*  
BMBF, IZKF, „Entwicklung von transgenen Tiermodellen zur Untersuchung der Funktion von Transforming Growth Factor- $\beta$  bei entzündlichen und degenerativen Prozessen im Auge  
Laufzeit: 1.10.1999-30.9.2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Ernst Tamm*  
J.u.F. Marohn-Stiftung, Ta/98, „Genexpression in Oligodendrozyten“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Ernst Tamm*  
Glaucoma Research Foundation, San Francisco, USA, „Characterization of Norrin as Growth Factor for Optic Nerve Ganglion Cells“  
Laufzeit: 2000-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Ernst Tamm*  
Glaucoma Research Foundation, San Francisco, USA, „Adaption of Aqueous Humor Dynamics Techniques for the Mouse Eye “  
Laufzeit: 2000

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Ernst Tamm*  
DFG Ta115/5-1, „Transkriptionsregulation von Glaukom-assoziierten Genen des Trabekelwerks“  
Laufzeit: 1.7.1998 bis 30.6.2000

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Ernst Tamm*  
American Health Assistance Foundation Rockville, Maryland, USA, „Subtraction Analysis of Trabecular Meshwork Genes“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Ross Ethier, Prof. Dr. Ernst Tamm*  
Doerenkamp-Zbinden-Foundation, „Myocilin Perfusion in Anterior Segment Modell“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Ernst Tamm*  
Prof. P. L. Kaufman, Univ. Wisc., Madison, USA, „Viscocalanostomy in Monkey Eyes“

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hubbard W.C., Robinson J.C. Schmidt K., Rohen J.W., Tamm E.R., Kaufman P.L. (1999) Superior cervical ganglionectomy in monkeys: effects on refraction and intraocular pressure. *Exp. Eye Res.* 68: 637-639

Tamm E.R., Russell P., Epstein D.L., Johnson D.H., Piatigorsky J. (1999) Modulation of myocilin/TIGR expression in human trabecular meshwork. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40: 2577-2582

Tamm E.R., Russell P., Piatigorsky J. (1999) Development and characterization of an immortal and differentiated murine trabecular meshwork cell line. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40: 1392-1403

Karali A., Russell P., Stefani F.H., Tamm E.R. (2000) Localization of myocilin/ trabecular meshwork inducible glucocorticoid response protein in the human eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41: 729-740

Kirstein L., Cvekl A., Chauhan B.K., Tamm E.R. (2000) Regulation of human myocilin/TIGR gene transcript in trabecular meshwork cells and astrocytes: Role of upstream stimulatory factor. *Genes Cells* 5: 661-676

Piatigorsky J., Kozmik Z., Horwitz J., Ding L., Carosa E., Robison W.G.Jr., Steinbach P.J., Tamm E.R. (2000) Omega-crystallin of the scallop lens. A dimeric aldehyde dehydrogenase class 1/2 enzyme-crystallin. *J. Biol. Chem.* 275: 41064-41073

Brady J.P., Garland D.L., Green D.E., Tamm E.R., Giblin F., Wawrousek E.F. (2001) alphaB-Crystallin is not essential for development of a transparent lens but may be critical for muscle integrity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42: 2924-2932

Maihöfner C., Schlötzer-Schrehardt U., Gühring H., Zeilhofer H.U., Naumann G.O.H., Tamm E.R., Brune K. (2001) Specific loss of ciliary COX-2 expression in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42: 2616-2624

Russell P., Tamm E.R., Grehn F.J., Picht G., Johnson M. (2001) The presence and properties of myocilin in the aqueous humor. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42: 983-98.

Tamm E.R., Polansky J. (2001) The TIGR/MYOC gene and glaucoma: opportunities for new understandings. *J. Glaucoma* 10(Suppl 1): 9-12

Tamm E.R., Russell, P. (2001) The Role of Myocilin/TIGR in Glaucoma. Results of the Glaucoma Research Foundation Catalyst Meeting in Berkeley, CA, March 2000. *J. Glaucoma* 10: 329-339.

#### Anhang / Appendix

##### Berufungen / Appointments

1999: E. Tamm wurde im November zum C3-Professor für "Molekulare Anatomie und Embryologie" berufen

##### Dissertationen / Doctorate theses

Scheib, Michael, Dr. med. „Morphologische Besonderheiten der Innervation der Aderhaut von Schweineaugen“ (1999)

Richter, Markus, Dr. med. „Morphologische Veränderungen des retinalen Gefäßsystems bei transgenen Mäusen für das Norrie-Syndrom“ (1999)

Wilsch Caren, Dr. med. vet. „Untersuchungen über den Einfluss von hereditären Netzhautdegenerationen und Alter auf die immunologische Sonderstellung der Augenvorderkammer bei verschiedenen Nagerstämmen“ (1999)

Örtl, Markus, Dr. med. „Vergleich der Expression von  $\alpha$ B-crystallin in Geweben verschiedener Spezies und unterschiedlicher Altersgruppen“ (2000)

Kuhlmann, Alexander, Dr.med. „Morphologische Veränderungen bei POAG und PEX-Glaukomen in der retrolaminären Portion des N. opticus“ (2001)

##### Diplomarbeiten

1999: Diplomarbeit Tina Knörnschild: "Morphologische und molekularbiologische Untersuchungen am hinteren Augenabschnitt von Gluthation-Peroxidase-1-Knockout Mäusen"

1999: Diplomarbeit Rudolf Fuchshofer: "Morphologische und molekularbiologische Untersuchungen am vorderen Augenabschnitt von Gluthation-Peroxidase-1-Knockout Mäusen"

##### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. Dr. Lütjen-Drecoll  
gewähltes Mitglied und Vizepräsidentin der Akademie der Wissenschaften und der Literatur in Mainz

Preiskomitee für den internationalen MSD-Preis

Preiskomitee für den Glaukompreis der DOG

Editorial Board: Investigative Ophthalmology and Visual Sciences

Editorial Board: Current Eye Research

Editorial Board: Journal of Glaucoma

Editorial Board: Graefe's Archive of Ophthalmology

Editorial Board: Ophthalmologica

Editorial Board: Ophthalmologe

Prof. Dr. Ernst Tamm

Mitglied des Scientific Advisory Committee der Glaucoma Research Foundation, San Francisco, USA

Experimental Eye Research (Section-Editor "Aqueous Humor and Outflow Pathways")

Editorial Board: Current Eye Research

##### Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

1999: Verleihung eines Humboldt-Forschungstipendiums an C. Ross Ethier

1999: Glaukompreis der DOG: U. Welge-Lüssen

1999: Promotionsarbeit von M. Richter mit "Summa cum laude" ausgezeichnet

2000: Glaukompreis der DOG: M. Selbach

2000: Habilitationsstipendium der Kalkhoff-Rose-Stiftung für A. May

2000: E. Lütjen-Drecoll: Wiederwahl zur Vizepräsidentin der Akademie der Wissenschaften und der Literatur in Mainz

2001: Ernst Tamm: Ruth Salta Junior Investigator Achievement Award of the National Glaucoma Research Program, American Health Assistance Foundation, Rockville, Maryland, USA.

2001 Poster-Preis bei der DOG, Berlin 29.09.2001: Grasbon T., Knörnschild T. Wilsch C. Kampik A. Lütjen-Drecoll E.: Transplantierte retinale Pigmentepithelzellen transformieren in immunologisch nicht privilegierten im Gegensatz zu privilegierten okulären Regionen zu fibroblastenähnlichen Zellen in der Maus.

2001 Poster-Preis beim Kongress der EVER, Alicante 10.10.-13.10.2001: Ohlmann A., Flügel-Koch C., Goldwisch A., Tamm E.: Expression of Myocilin/TIGR in the rat trigeminal ganglion.

2001: Poster Preis für Daniela Baulmann bei der Promotionsfeier der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses**

31.3.-2.4.2000, "The Role of TIGR/Myocilin in Glaucoma Catalyst Meeting" der Glaucoma Research Foundation, Berkeley, CA, USA, Chairman und Organizer Prof. E. Tamm

23.3.-24.3.2001, Interakademisches Symposium der Akademie der Wissenschaften und der Literatur: "Zukunft der Molekularen Medizin". Organisation: Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll

22.-24.9.01, Internationales Glaukomsymposium im Rahmen des SFB Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom "Basic Aspects of Glaucoma Research V", Erlangen

M. Eichhorn: Überregionale Fortbildungsveranstaltungen in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Manuelle Therapie, 27638 Wremen:

Funktionelle Anatomie der oberen Extremität für Manualtherapeuten am 20. 3.1999 / 11.3.2000 / 31.3.2001

Funktionelle Anatomie der unteren Extremität für Manualtherapeuten am 27. 3.1999 / 25.11.2000 / 17.11.2001

Medical Fundamentals - Anatomy als Teil des International Workshop: Diagnostic Imaging Basics von Siemens-Med am 2.10.2001

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

In Zusammenarbeit mit dem Rotmain-Institut, Bayreuth, Aus-, Fort- und Weiterbildung in der Physiotherapie:

M. Eichhorn: Funktionelle Anatomie der Wirbelsäule für Physiotherapeuten am 7.8.1999 / 23.6.2000 / 23.6.2001

M. Eichhorn: Funktionelle Anatomie der Extremitäten für Physiotherapeuten am 2.10.1999 / 3.3.2000 / 3.3.2001





# Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie

## Lehrstuhl für Physiologie

Institute for Physiology and Experimental Pathophysiology  
Chair of Physiology

Universitätsstraße 17, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-22295  
Fax.: ++49 (0)9131/85-22497  
<http://www.physiologie1.uni-erlangen.de>  
E-Mail: reinwald@physiologie1.uni-erlangen.de

**Ansprechpartner / Contact:**  
Priv.-Doz. Dr. Clemens Forster  
Tel.: ++49 (0)9131/85-22492  
Fax.: ++49 (0)9131/85-22497  
E-Mail: forster@physiologie1.uni-erlangen.de

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Finkenzeller, Peter	apl. Prof. Dr. rer. nat	finkenzeller@	-22888
Forster, Clemens	Priv.-Doz. Dr. sc. hum.	forster@	-22492
Handwerker, Hermann <i>Vorstand des Institutes / Head of the Institute</i>	Prof. Dr. med.	handwerker@	-22400
Kohlhöffel, Lothar	Dr. Ing., Ph.D.	kohlloeffel@	-22495
Kress, Michaela	Priv.-Doz. Dr. med.	kress@	-22490
Meßlinger, Karl	Prof. Dr. med.	messlinger@	-22483
Reeh, Peter	Prof. Dr. med.	reeh@	-22228
Ringler, Ralf	Dr. rer. hum. biol.	ringler@	-29302
Schmelz, Martin	Priv.-Doz. Dr. med.	schmelz@	-22692
Spreng, Manfred	Prof Dr. rer. nat.	spreng@	-22297

### Forschungsschwerpunkte

- Mikroneurographie nozizeptiver Nervenfasern und Mikrodialyse der Haut beim Menschen
- Transduktion, Integration und Plastizität primärer nozizeptiver Neurone
- Zellphysiologie und Molekularbiologie sensorischer Neurone
- Trigeminale Nozizeption
- Funktionelle Kernspintomographie

### Research Focus

- Microneurography of nociceptive nerve fibers & microdialysis of the skin in man
- Transduction, integration and plasticity of primary nociceptive neurons
- Cell physiology and molecular biology of sensory neurons
- Trigeminal nociception
- Functional magnetic resonance imaging

## 1. Mikroneurographie nozizeptiver Nervenfasern und Mikrodialyse der Haut beim Menschen

Die Mikroneurographie ist eine Technik zur Ableitung von einzelnen Nervenfasern beim wachen Probanden oder Patienten. Mithilfe dieser Technik konnten wir eine neue Untergruppe von marklosen Nozizeptoren beim Menschen charakterisieren, die sog. "schlafenden Nozizeptoren". Diese sind unter normalen physiologischen Bedingungen nicht durch mechanische Reize aktivierbar, können aber durch Entzündungsprozesse mechanisch empfindlich werden und so die Schmerzüberempfindlichkeit bei Entzündungen erklären. Der Fasertyp der "schlafenden" Nozizeptoren zeichnet sich gegenüber den herkömmlichen sog. polymodalen Nozizeptoren durch höhere elektrische Erregungsschwellen und eine stärkere aktivitätsinduzierte Hyperpolarisation aus. Funktionell hat dieser Fasertyp über die periphere Sensibilisierung hinaus auch eine zentrale Rolle in der Erzeugung von Überempfindlichkeit auf spinaler Ebene. Bei chronischen Schmerzpatienten gelang es uns erstmals, Symptome der Patienten und veränderte Empfindlichkeit von "schlafenden" Nozizeptoren zu korrelieren. Zudem konnten wir erstmals eine spezielle Untergruppe dieser Faserklasse als spezifische "Juckrezeptoren" identifizieren und bei Patienten mit chronischem Juckreiz deren Aktivierung nachweisen.

Die dermale Mikrodialyse ermöglicht die Messung von Mediatorkonzentrationen in der menschlichen Haut durch perfundierte Kapillaren, die in die oberflächlichen Hautschichten eingebracht werden. Durch die Verwendung großporiger Membranen gelang der Nachweis von Neuropeptidfreisetzung im Axonreflex-Erythem. Durch die Analyse von Mastzellmediatoren (Tryptase, Histamin) konnte eine Beteiligung von Mastzellen am Axonreflex-Erythem ausgeschlossen werden. Derzeit wird die dermale Mikrodialyse zur Messung von spezifischen Markern der Zellaktivierung (Mastzelltryptase, beta-Thromboglobulin-Thrombozyten, ECP-eosinophile Granulozyten) eingesetzt. Außerdem wird die Mikrodialyse verwendet, um die Mediatoren des Juckreizes beim atopischen Ekzem, die Histaminfreisetzung durch Anästhetika, sowie die transdermale Penetration von Lösungsmitteln zu untersuchen.

Projektleiter: Schmelz, Handwerker

### Microneurography of nociceptive nerve fibers and microdialysis of the skin in man

Microneurography is a technique for recording of single unit nerve fibers in awake humans. Using this technique we characterized a novel class of unmyelinated nociceptors in humans, the "sleeping" nociceptors. These nociceptors are mechanically insensitive under physiological conditions, but can be sensitized by local inflammation, and thus may explain mechanical hyperalgesia. Moreover, "sleeping" noci-

ceptors have higher electrical thresholds and more pronounced activity dependent slowing which clearly separates them from the long known conventional polymodal nociceptors. They have a crucial role in initiating and maintaining central hyperalgesia on a spinal level. In a systematic investigation of chronic pain patients we succeeded in correlating their symptoms to sensitization of "sleeping" nociceptors. Moreover, we first described activation of a certain subpopulation of "sleeping" nociceptors, the itch specific fibers, which we found activated in a patient suffering from chronic itch.

Dermal microdialysis can be used for measuring local mediator concentrations in vivo by perfusing intradermal microcapillaries. Large pore size membranes (cut off 3000 kD) enabled analysis of neuropeptide release in the axon reflex erythema. In contrast, no release of mast cell mediators (tryptase, histamine) was detected in the axon reflex. In ongoing experiments microdialysis has been used to detect specific marker proteins for cell activation (tryptase-mast cells, b-thromboglobuline-platelets, ECP-eosinophilic granulocytes). In addition, we investigate mediators responsible for pruritus in atopic dermatitis patients, histamine liberation by anesthetics, and percutaneous absorption of organic solvent solutions.  
Principal Investigators: Schmelz, Handwerker

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. E. Torebjörk, Dept. of Clinical Neurophysiology, University Uppsala, Sweden  
Prof. M.K. Church, School of Medicine, University Southampton, U.K.  
Dr. L.J. Petersen, Division of Clinical and Experimental Microdialysis, Copenhagen, Denmark  
Prof. C. Belmonte, Dept. Neuroscience, University Miguel Hernandez, Alicante, Spain  
Prof. R.H. La Motte, Dept. Anesthesiol, Yale University, New Haven, CT, USA  
Dr. M. Angst, Dept. Anesthesiol, Stanford Univ. CA, USA  
Dr. Marita Hilliges, Dept. for Basic Oral Sciences, Karolinska Institute, Stockholm  
Dr. M. Ringkamp, Dept. for Neurosurgery, Johns Hopkins Hospital, Baltimore

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Martin Schmelz, Prof. H.O. Handwerker  
DFG, SFB 353, C1

Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Martin Schmelz, Prof. H.O. Handwerker  
DFG, SFB 353, C4

Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Martin Schmelz, Prof. H.O. Handwerker  
DFG, DR 360/1-1/-2  
Laufzeit 1998-2001

Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Martin Schmelz, Prof. H.O. Handwerker  
DAAD Reisestipendium

Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Martin Schmelz, Prof. H.O. Handwerker  
Kooperationsprojekte mit Idea AG, München; Loreal, Paris; Unilever Research UK; Mundipharma; Astra Pain Research, Södertälje SWE; Glaxo Smith Cline Beecham, Coinvestigator in R01 grant von Dr. Wade Kingery, Dept. Functional Restoration, Stanford University, CA, Stipendium der Rohrschneiderstiftung 1999

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Belmonte,C., Acosta,C., Schmelz,M., Gallar,J. (1999) Measurement of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation with a CO2 esthesiometer. Invest.Ophthalmol.Vis.Sci. 40: 513-519.

Koppert,W., Likar,R., Geisslinger,G., Zeck,S., Schmelz,M., Sittl,R. (1999) Peripheral antihyperalgesic effect of morphine to heat, but not mechanical, stimulation in healthy volunteers after ultraviolet-B irradiation. Anesth.Analg. 88: 117-122.

- Koppert,W., Zeck,S., Blunk,J.A., Schmelz,M., Likar,R., Sittl,R. (1999) The effects of intradermal fentanyl and ketamine on capsaicin-induced secondary hyperalgesia and flare reaction. *Anesth.Analg.* 89: 1521-1527.
- Schmelz,M., Zeck,S., Raithel,M., Rukwied,R. (1999) Mast cell tryptase in dermal neurogenic inflammation. *Clin.Exp.Allergy* 29: 52-659.
- Weidner,C., Schmelz,M., Schmidt,R., Hansson,B., Handwerker,H.O., Torebjörk,H.E. (1999) Functional attributes discriminating mechano-insensitive and mechano-responsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci.* 19: 10184-10190.
- Koppert,W., Ostermeier,N., Sittl,R., Weidner,C., Schmelz,M. (2000) Low-dose lidocaine reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action. *Pain* 85: 217-224.
- Rukwied,R., Lischetzki,G., McGlone,F., Heyer,G., Schmelz,M. (2000) Mast cell mediators other than histamine induce pruritus in atopic dermatitis patients: a dermal microdialysis study. *Br.J.Dermatol.* 142: 1114-1120.
- Sauerstein,K., Klede,M., Hilliges,M., Schmelz,M. (2000) Electrically evoked neuropeptide release and neurogenic inflammation differ between rat and human skin. *J.Physiol* 529: 803-810.
- Schmelz,M., Michael,K., Weidner,C., Schmidt,R., Torebjörk,H.E., Handwerker,H.O. (2000) Which nerve fibers mediate the axon reflex flare in human skin? *Neuroreport* 11: 645-648.
- Schmelz,M., Schmidt,R., Handwerker,H.O., Torebjörk,H.E. (2000) Encoding of burning pain from capsaicin-treated human skin in two categories of unmyelinated nerve fibres. *Brain*, 123 560-571.
- Schmelz,M., Weber,S., Kress,M. (2000) Topical acetyl salicylate and dipyron attenuate neurogenic protein extravasation in rat skin in vivo. *Neurosci.Lett.* 290: 57-60.
- Schmidt,R., Schmelz,M., Torebjörk,H.E., Handwerker,H.O. (2000) Mechano-insensitive nociceptors encode pain evoked by tonic pressure to human skin. *Neurosci.* 98: 793-800.
- Weidner,C., Klede,M., Rukwied,R., Lischetzki,G., Neisius,U., Skov,P.S., Petersen,L.J., Schmelz,M. (2000) Acute Effects of Substance P and Calcitonin Gene-Related Peptide in Human Skin - A Microdialysis Study. *J.Invest Dermatol.* 115: 1015-1020.
- Weidner,C., Schmidt,R., Schmelz,M., Hilliges,M., Handwerker,H.O., Torebjörk,H.E. (2000) Time course of post-excitatory effects separates afferent human C fibre classes. *J Physiol.* 527: 185-191.
- Birklein,F., Schmelz,M., Schiffer,S., Weber,M. (2001) The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology* 57: 2179-2184.
- Koppert,W., Blunk,J., Petersen,L.J., Skov,P.S., Rentsch,K.M., Schmelz,M. (2001) Different patterns of mast cell activation by muscle relaxants in human skin. *Anesthesiology* 95: 659-667.
- Koppert,W., Dern,S.K., Sittl,R., Albrecht,S., Schuttler,J., Schmelz,M. (2001) A new model of electrically evoked pain and hyperalgesia in human skin: the effects of intravenous alfentanil, S(+)-ketamine, and lidocaine. *Anesthesiology* 95: 395-402.
- Nielsen,P.N., Skov,P.S., Poulsen,L.K., Schmelz,M., Petersen,L.J. (2001) Cetirizine inhibits skin reactions but not mediator release in immediate and developing late-phase allergic cutaneous reactions. A double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 31: 1378-1384.
- Schmelz,M. (2001) A neural pathway for itch. *Nat.Neurosci.* 4: 9-10.
- Weber,M., Birklein,F., Neundorfer,B., Schmelz,M. (2001) Facilitated neurogenic inflammation in complex regional pain syndrome. *Pain* 91: 251-257.

## 2. Transduktion Integration und Plastizität primärer nozizeptiver Neurone

Diese Arbeitsgruppe konzentriert sich auf die Untersuchung des primären nozizeptiven Neurons, seine elektrophysiologischen und neurochemischen Antworten auf noxische Reize und chemische Mediatoren. Isolierte ex vivo Präparationen und kultivierte Spinalganglienzellen werden benutzt, um die Entladung von Aktionspotentialen, Ionenströme durch Zellmembranen und die Freisetzung der Neuropeptide Substanz P und CGRP zu studieren. Das Ziel ist es, die Mechanismen

der nozizeptiven Transduktion und Integration sowie Möglichkeiten pharmakologischen Eingreifens aufzuklären. Ein spezielles Thema ist die Sensibilisierung, wie sie von Entzündungsmediatoren, z.B. Bradykinin oder Prostaglandine, und durch Gewebsazidose hervorgerufen wird. Dies schließt Untersuchungen transgener Mäusestämme ein, denen verschiedene metabotrope und ionotrope Rezeptoren oder hitzeaktivierte Ionenkanäle fehlen, zum Beispiel der VR1 (Capsaicin) - Rezeptor. Dieser Rezeptor-Kanal-Komplex ist von aktuellem Interesse, da er in allen Membranabschnitten des nozizeptiven Neurons vorkommt, wo er pathologische, ektope Erregbarkeit mit sich bringen kann. In Zusammenarbeiten werden die molekulargenetischen Hintergründe erblicher Unterschiede in der Nozizeptorempfindlichkeit erforscht, neuerdings auch im Hinblick auf ein Modell der Osteoarthritis. Körpereigene antinozizeptive, desensibilisierende Mechanismen werden am Beispiel der Cannabinoidrezeptoren mit pharmakologischen Mitteln und an transgenen Mäusen untersucht.  
Projektleiter: Reeh

## Transduction, integration and plasticity of primary nociceptive neurons

This research group focuses on the primary nociceptive neuron, its electrophysiology, and neurochemical responses to noxious stimuli and chemical mediators. Isolated ex vivo preparations and cultured dorsal root ganglion cells are used to study action potential discharge, ionic membrane currents and release of the neuropeptides, substance P and calcitonin gene-related peptide. The aim is to elucidate the nociceptive transduction and integration mechanisms and possibilities of interfering pharmacologically with them. We are particularly interested in the mechanisms of nociceptor sensitization, such as induced by inflammatory mediators, e.g. bradykinin or prostaglandins, and by tissue acidosis. This involves studies of transgenic mice strains lacking different metabotropic and ionotropic receptors or heat activated ion channels, for example the capsaicin receptor. This receptor-channel complex is of actual interest, since it is found translocated in all aspects of the nociceptive neurons membrane, where it could convey pathological, i.e. ectopic responsiveness.

In collaborations molecular and genetic backgrounds of heritable differences in nociceptor sensitivity are investigated, recently also with regards to an osteoarthritis model. Endogenous antinociceptive, desensitizing mechanisms are investigated with an actual focus on cannabinoid receptors, employing pharmacological tools and transgenic mice. Principal Investigator: Reeh

**Internationale Kooperationen / International Collaborations**

J.B. Davis, GSK, Harlow, UK  
 R. Hill, MSD, Harlow, UK  
 R. Waldmann, M. Lazdunski, IPMC-CNRS, Nice, RF  
 M. Devor, University of Jerusalem, Israel  
 J. Mogil, McGill University, Montreal, Canada  
 G. Pethö, University of Pecs, Hungary  
 N. Bernardini, Università La Sapienza, Roma, Italy  
 C. Roza, Universidad Alcalá de Henares, Madrid, Spain

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Peter W. Reeh*  
 EU, fp4 (CT93-0226)

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Peter W. Reeh*  
 DFG, SFB 353, B12

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Peter W. Reeh*  
 Graduiertenkolleg

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Peter W. Reeh*  
 GIF (RG# I-571-12.2/1998)

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Peter W. Reeh*  
 Bayer AG

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Peter W. Reeh*  
 Menarini

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Ebersberger, A., Handwerker, H.O., Reeh, P.W. (1999) Nociceptive neurons in the rat caudal trigeminal nucleus respond to blood plasma perfusion of the subarachnoidal space: the involvement of complement. *Pain* 81: 283-288.

Günther, S., Reeh, P.W., Kress, M.: Rises (1999)  $[Ca_{2+}]_i$  mediate capsaicin- and proton-induced heat sensitization of rat primary nociceptive neurons. *Europ. J. Neurosci.* 11: 3143-3150.

Kessler, F., Habelt, C., Averbeck, B., Reeh, P.W., Kress, M. (1999) Heat-induced release of CGRP from isolated rat skin and effects of bradykinin and the protein kinase activator PMA. *Pain* 83: 289-295.

Steen, K., Wegner, H., Reeh, P.W. (1999) The pH-response of rat cutaneous nociceptors correlates with extracellular  $[Na^+]$  and is increased under amiloride. *Europ. J. Neurosci.* 11: 2783-2792.

Habelt, C., Kessler, F., Distler, C., Kress, M., Reeh, P.W. (2000) Interactions of inflammatory mediators and low pH not influenced by capsazepine in rat cutaneous nociceptors. *NeuroReport* 11: 973-976.

Sauer, S.K., Averbeck, B., Reeh, P.W. (2000) Denervation and NK1 receptor block modulate stimulated CGRP and PGE<sub>2</sub> release from rat skin. *NeuroReport* 1: 283-286.

Steen, A.E., Reeh, P.W., Geisslinger, G., Steen, K.H. (2000) Plasma levels after peroral and topical ibuprofen and effects upon low pH-induced cutaneous and muscle pain. *Europ. J. Pain* 4: 195-209.

Averbeck, B., Reeh, P.W. (2001) Interactions of inflammatory mediators stimulating release of calcitonin-gene-related peptide, substance P and prostaglandin E<sub>2</sub> from isolated rat skin. *Neuropharmacology* 40: 416-423.

Averbeck, B., Reeh, P.W., Michaelis, M. (2001) Modulation of CGRP and PGE<sub>2</sub> release from isolated rat skin by  $\alpha$ -adrenoceptors and  $\kappa$ -opioid receptors. *NeuroReport* 12: 2097-2100.

Bernardini, N., Sauer, S.K., Haberberger, R., Fischer, M.J.M., Reeh, P.W. (2001) Opposite effects of nicotinic and muscarinic M2 receptor activation on C-nociceptors in isolated rat skin. *J. Neurosci.* 21: 3295-3302.

Gühring, H., Pahl, A., Lötsch, J., Tegeder, I., Werner, U., Reeh, P.W., Rehse, K., Brune, K., Geisslinger, G. (2001) The possible role of nitric oxide and cyclooxygenase-2 in thermal hyperalgesia and peripheral inflammation induced by intraplantar injection of zymosan in the rat. *Inflam. Res.* 50: 83-88.

Koppert, W., Reeh, P.W. (2001) Interactions of histamine and bradykinin alter responses of rat polymodal nociceptors, in vitro. *Europ. J. Pain* 5: 97-106.

Liang, Y.F., Haake, B., Reeh, P.W. (2001) Sustained sensitization and recruitment of cutaneous nociceptors by bradykinin and a novel theory of its excitatory action. *J. Physiol. (London)* 532: 229-239.

Pethö, G., Derow, A., Reeh, P.W. (2001) Bradykinin-induced sensitization to heat of nociceptors mediated by cyclooxygenase products in the isolated rat skin. *Europ. J. Neurosci.* 14: 210-218.

Roza, C., Reeh, P.W. (2001) SP, CGRP and PGE<sub>2</sub> co-released from the mouse colon: a new model to study nociceptive and inflammatory responses in viscera, in vitro. *Pain* 93: 213-219.

Sauer, S.K., Reeh, P.W., Bove, G.M. (2001) Noxious heat-induced CGRP release from isolated sciatic nerve axons. *Europ. J. Neurosci.* 14: 1203-1208.

Vieira, C., Fetzer, S., Sauer, S.K., Evangelista, S., Averbeck, B., Kress, M., Reeh, P.W., Cirillo, R., Lippi, A., Maggi, C.A., Manzini, S. (2001) Pro- and anti-inflammatory actions of ricinoleic acid: similarities and differences with capsaicin. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 364: 87-95.

**3. Zellphysiologie und Molekularbiologie sensorischer Neurone**

Diese Arbeitsgruppe untersucht in einem interdisziplinären Ansatz die Funktion, Regulation und Struktur von Ionenkanälen und Membranrezeptoren sensorischer Neurone. Vorrangiges Ziel ist die Erforschung neuroimmunologischer Interaktionen. Die Identifizierung von Schlüsselmolekülen, die dabei zu plastischen Veränderungen des peripheren Nervensystems führen, ist die Voraussetzung für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien bei Tumorschmerz und neuropathischem Schmerz. In diesem Zusammenhang stehen derzeit besonders verschiedene Zytokine im Mittelpunkt der Arbeiten. Außerdem ist es uns gelungen, zum erstenmal ein Zellkulturmodell zu etablieren, das es gestattet, die molekularen Ursachen des Zosterschmerzes bei Gürtelrose zu erforschen.

Im Mittelpunkt der derzeitigen Forschung stehen plastische Veränderungen von Neuronen des peripheren Nervensystems. Im Einzelnen werden dabei folgende Ziele verfolgt: (1) Aufklärung der intrazellulären Signalkaskaden inklusive  $[Ca^{2+}]_i$ , die zur Modulation der Ionenkanalfunktion führen. (2) Aufklärung der Struktur-Funktionsbeziehungen von Ionenkanälen, die an der Transduktion in somatosensorischen Neuronen beteiligt sind. (3) Aufklärung der Wirkung von Zytokinen auf sensorische Neurone. (4) Aufklärung der molekularen Mechanismen der Entstehung von Zosterschmerz mit Hilfe rekombinanter Cosmide am zellulären Modell-Definition des/der viralen "Neuropathie"-Gens/Gene (5) Expression von definierten Genen mit Hilfe herpesviraler oder lentiviraler Vektoren in neuronalen Zielzellen zur Therapie neuropathischer oder degenerativer Veränderungen.

Projektleiter: Kress

**Cell physiology and molecular biology of sensory neurons**

With an interdisciplinary approach, this group investigates the function, regulation and structure of ion channels and plasma membrane receptors in sensory neurons. Aim of research is the identification of neuroimmune interactions and of key molecules that induce plastic changes in the peripheral nervous system in order to develop novel strategies to treat tumor and neuropathic pain. For this

purpose the ongoing scientific work focuses on various cytokines. Furthermore, we were able to develop a cell culture model that appears suitable for defining the molecular causes of zoster pain following infection with varicella zoster virus.

In the center of the present research are the neurons of the peripheral nervous system. The following specific topics have been addressed: (1) Determine the intracellular signaling cascades including  $[Ca^{2+}]_i$  that modulate ion channel function. (2) Determine the structure–function relations of ion channels that represent signal transducers in sensory neurons. (3) Determine the effects of cytokines on sensory neurons. (4) Determine the molecular mechanisms of the development of zoster pain with recombinant cosmid constructs in a cellular model–definition of the viral neuropathy gene(s). (5) Expression of defined genes using herpes viral or lentiviral vectors in neuronal target cells in order to treat neuropathic or degenerative disease  
Principal Investigator: Kress

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. J.B. Davis, SKB, Harlow, UK

Dr. R. Waldmann, Prof. Dr. M. Lazdunski, CNRS, Sophia Antipolis, Frankreich

Dr. A. Ferrer-Montiel, University of Alicante, Elche, Spain

Dr. S. Poole, NIBS, Hertfordshire, UK

#### Finanzierung / Funding

Projektleiterin / Principal Investigator: PD Dr. Michaela Kress, PD Dr. Helmut Fickenscher  
DFG, SFB 353, A10

Projektleiterin / Principal Investigator: PD Dr. Michaela Kress  
DFG, SFB 353, A12

Projektleiterin / Principal Investigator: PD Dr. Michaela Kress  
Graduiertenkolleg

Projektleiterin / Principal Investigator: PD Dr. Michaela Kress  
Wilhelm-Sander-Stiftung

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Günther S, Reeh PW, Kress M (1999) Rises in  $[Ca^{2+}]_i$  mediate capsaicin- and proton-induced heat sensitization of rat primary nociceptive neurones. *Eur. J. Neurosci.* 11: 3143–3150

Kessler F, Habelt C, Averbeck B, Reeh PW, Kress M (1999) Effects of bradykinin and the protein kinase activator PMA on the heat-induced release of CGRP in rat skin in vitro. *Pain.* 83: 289–295

Kress M, Günter S (1999) The role of  $[Ca^{2+}]_i$  in the ATP-induced heat sensitization process of rat nociceptive neurons. *J. Neurophysiol.* 81: 2612–2619

Kress M, Guthmann C, Averbeck B, Reeh PW (1999) Calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E2 but not substance P release induced by antidromic nerve stimulation from rat skin, in vitro. *Neurosci.* 89: 303–310

Averbeck B, Izydorczyk I, Kress M (2000) Inflammatory mediators and protons release calcitonin gene-related peptide from dorsal root ganglion neurons of the rat. *Neurosci.* 98: 135–140

Habelt C, Kessler F, Distler C, Kress M, Reeh PW (2000) Inflammatory mediators induce transient sensitization to low pH which is not blocked by capsazepine in rat cutaneous nociceptors. *Neuroreport* 11: 73–976

Haberberger R, Scholz A, Kummer W, Kress M (2000) M2 receptor subtype does not mediate muscarine-induced rises in  $[Ca^{2+}]_i$  in nociceptive neurons of rat dorsal root ganglia. *J. Neurophysiol.* 84: 1934–1941

Oprea A, Kress M (2000) Involvement of the proinflammatory cytokines TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  and IL6, but not IL8 in the development of heat hyperalgesia: effects on heat-evoked CGRP release from rat skin. *J. Neurosci.* 20: 6289–6293

Schmelz M, Weber S, Kress M (2000) Topical acetyl salicylate and dipyrone attenuate neurogenic protein extravasation in rat skin in vivo. *Neurosci. Lett.* 290: 57–60

Kress M, Fickenscher H (2001) Infection by human varicella zoster virus confers noradrenaline sensitivity to sensory neurons from rat dorsal root ganglia. *FASEB J.* 15: 1037–1043

Kress M, Izydorczyk I, Kuhn A (2001) N- and L-type calcium channels contribute to neurogenic inflammation of rat skin in vitro. *Neuroreport* 12: 867–70

Vieira C, Fetzer S, Sauer SK, Evangelista S, Averbeck B, Kress M, Reeh PW, Cirillo R, Lippi A, Maggi CA, Manzini S (2001) Pro- and anti-inflammatory actions of rinoleic acid: similarities and differences with capsaicin. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 364: 87–95

## 4. Trigeminale Nozizeption

Kopfschmerzen können sehr unterschiedliche Ursachen haben, sind aber wahrscheinlich stets mit peripheren nozizeptiven Vorgängen in den Hirnhäuten (insbesondere in der Dura mater encephali) und mit zentralen Vorgängen (im spinalen Trigeminuskern) verbunden. Bei chronischen und primären Kopfschmerzen (z.B. Migräne) spielen wahrscheinlich auch Veränderungen der absteigenden antinozizeptiven Systeme eine wichtige Rolle. Die mutmaßlichen nozizeptiven Prozesse bei der Kopfschmerzentstehung werden in unserer Arbeitsgruppe an Tiermodellen auf verschiedenen Ebenen des trigeminalen Systems erforscht.

Die peripheren nozizeptiven Vorgänge gehen mit Durchblutungsänderungen in der Dura mater einher, welche mit Hilfe der Laser-Doppler-Flowmetrie registriert werden können. Als endogene Mediatoren der Gefäßerweiterung sind hier das Neuropeptid CGRP, Entzündungsmediatoren (Bradykinin, Histamin, Prostaglandine) und Stickstoffoxid (NO) wichtig. Dabei interessiert uns vor allem die Interaktion dieser Substanzen, um pathophysiologisch relevante nozizeptive Kaskaden aufzudecken. Besonders dem NO wird derzeit große Aufmerksamkeit geschenkt, weil es möglicherweise eine Schlüsselsubstanz bei der Chronifizierung von Schmerzen darstellt. In einem in vitro Präparat der Dura mater kann auch die Freisetzung einiger dieser Substanzen (CGRP, Histamin) direkt gemessen werden. An zentraler Stelle des Projekts stehen elektrophysiologische Messungen im spinalen Trigeminuskern und im Solitariuskern, wo die Antworten von Neuronen zweiter Ordnung auf Reizung der Dura mater encephali registriert werden können. Auch hier sind neben mechanischer und thermischer Stimulation die genannten kopfschmerzrelevanten chemischen Mediatoren von besonderem Interesse. Im gleichen Modell wird untersucht, auf welche Weise Kopfschmerztherapeutika (z.B. nicht-steroidale Analgetika) die Aktivität dieser Hirnstammneurone beeinflussen, und ob die Reizung bzw. die Blockade der absteigenden schmerzhemmenden Systeme (Raphé-Kerne, zentrales Höhlengrau) deren Entladung moduliert.

In einem morphologischen Teil des Projekts werden Struktur und Histochemie der trigeminalen Strukturen licht- und elektronenmikroskopisch untersucht. Mit Hilfe der Immunzytochemie können neuropeptidhaltige Neurone und Histamin-haltige Mastzellen dargestellt und die Expression von NO-Synthetase in verschiedenen Zellen der Dura mater und des spinalen Trigeminuskerns unter verschiedenen experi-

mentellen Bedingungen, z.B. nach Induktion einer Meningitis, nachgewiesen werden.

Projektleiter: Messlinger

## Trigeminal Nociception

Headaches may originate from multiple conditions, but they are thought to be generally linked to peripheral nociceptive mechanisms in the cranial meninges (particularly the dura mater encephali) and central mechanisms in the spinal trigeminal nucleus. In chronic, primary headaches (such as migraine) changes of descending antinociceptive systems may additionally be involved. Using animal models, the nociceptive processes presumably underlying the development of headaches are studied on different levels of the trigeminal system.

The peripheral nociceptive processes are linked to changes in blood flow in the cranial dura mater, which can be measured by laser Doppler flowmetry. The neuropeptide CGRP, inflammatory mediators (bradykinin, histamine, prostaglandins) and nitric oxide (NO) are important mediators of vasodilatation. We are particularly interested in the interaction of these substances to detect nociceptive cascades that may be pathophysiologically relevant. NO is attracting special attention, since it may be a key molecule in the chronification of pain. The release of some of these mediators (CGRP, histamine) can be directly measured in an *in vitro* preparation.

Using an electrophysiological preparation, the response properties of neurons in the spinal trigeminal nucleus with afferent input from the cranial dura mater are examined. Apart from mechanical and thermal stimuli, we are interested in the effects of the above mentioned chemical mediators applied to the dura. The same model is used to examine the effects of drugs that are used in the therapy of headaches (e.g., non-steroidal antiinflammatory drugs), and effects of stimulation or suppression of descending inhibitory systems (Raphé nuclei, PAG) modulating the activity of neurons in the spinal trigeminal nucleus. A morphological subproject deals with light and electron microscopic examinations on the structure and histochemistry of trigeminal neurons. Using immunohistochemistry, peptidergic neurons and mast cells containing histamine are visualized, and, following chronic treatment such as the induction of an experimental meningitis, the expression of NO synthetase in different cell types in the meninges and the trigeminal brainstem is demonstrated.

Principal Investigator: Messlinger

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. C. Belmonte, Inst. de Neurociencias, Univ. Miguel Hernandez, San Juan de Alicante, Spanien

Prof. K. Mizumura, Research Institute of Environmental Medicine, Univ. Furocho, Nagoya, Japan

Prof. R. Burstein, Harvard Institute of Medicine, Boston, USA

Dr. J. Hu, Faculty of Dentistry, University of Toronto, Canada

### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Karl Messlinger  
 DFG, SFB 353, B3

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Karl Messlinger  
 Graduiertenkolleg

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Karl Messlinger  
 Wilhelm-Sander-Stiftung

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Karl Messlinger  
 Humboldt-Stiftung

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Ebersberger A, Averbeck B, Messlinger K, Reeh PW (1999) Release of substance P, calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E<sub>2</sub> from rat dura mater encephali following electrical and chemical stimulation, *in vitro*. *Neuroscience* 89: 901-907

Ellrich J, Messlinger K (1999) Afferent input to the medullary dorsal horn from the contralateral face in rat. *Brain Res* 826: 321-324

Ellrich J, Schepelmann K, Pawlak M, Meßlinger K (1999) Acetylsalicylic acid inhibits meningeal nociception in rat. *Pain* 81: 7-14

Pawlak M, Meßlinger K, Zehnter A, Schmidt RF (1999) Somatostatin reduces the meningeal arterial blood flow in the rat. *Neurosci Lett* 276: 33-36

Schepelmann K, Ebersberger A, Pawlak M, Oppmann M, Messlinger K (1999) Response properties of trigeminal brain stem neurons with input from dura mater encephali in the rat. *Neuroscience* 90: 543-554

Messlinger K, Suzuki A, Pawlak M, Zehnter A, Schmidt RF (2000) Involvement of nitric oxide in the modulation of dural arterial blood flow in the rat. *Br J Pharmacol* 129: 1397-1404

Dux M, Messlinger K (2001) Histological demonstration of increased vascular permeability in the dura mater of the rat. *Microscopy Research and Technique* 53: 229-231

Ellrich J, Messlinger K, Chiang CY, Hu JW (2001) Modulation of neuronal activity in the spinal trigeminal nucleus and the nucleus raphé magnus by the 5-HT<sub>1</sub>-receptor-agonist naratriptan in rat. *Pain* 90: 227-231

Messlinger K, Ellrich J (2001) Meningeal nociception-electrophysiological studies related to headache and referred pain. *Microscopy Research and Technique* 53: 129-137

## 5. Funktionelle Kernspintomographie

Die funktionelle Kernspintomographie (fMRI) ist eine nicht invasive Methode zur Detektion von Durchblutungsänderungen im menschlichen Hirn. Lokal begrenzte Änderungen der Durchblutung treten auf, wenn einzelne Hirnregionen verstärkt aktiviert werden. Somit läßt sich feststellen, welche Hirnareale an der Verarbeitung bestimmter Reize oder Aufgaben beteiligt sind. Das Ziel dieses Projektes ist es, die Hirnareale zu identifizieren, die durch Schmerzreize aktiviert werden, und zu analysieren, welche Aspekte des Schmerzes dort verarbeitet werden. Dabei wird auch untersucht, wie Aktivierungen durch unterschiedliche Reizmodalitäten, Analgetika oder krankheitsbedingt veränderte Schmerzempfindung beeinflusst werden.

Zur Auswertung der fMRI-Sequenzen wurde eine Software entwickelt, die durchblutungsbedingte Signaländerung im

MR-Signal detektiert und mittels statistischer Methoden die betroffenen Hirnregionen abgrenzt. Die Überlagerung der Meßsequenzen auf ein hoch aufgelöstes dreidimensionales Tomogramm des Hirns des Probanden erleichtert die anatomische Identifizierung der Hirnareale. Im Rahmen des Projektes werden außerdem spezielle Reizparadigmen entwickelt und angewendet, mit denen gezielt verschiedene Qualitäten der Schmerzempfindung ausgelöst werden können. Voraussetzung dafür war die Entwicklung von Stimulatoren ohne ferromagnetische Bestandteile, die im Magnetfeld des Magnetresonanz - Tomographen eingesetzt werden können.

Projektleiter: Forster, Handwerker

## Functionel Magnetic Resonance Imaging

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) has been used as a non invasive method to locate changes in cerebral blood flow. These changes occur when certain regions of the brain increase their neuronal activity. With this method it can be determined which areas of the brain are involved in the processing of painful stimuli and which aspects of pain are responsible for their activation. The aim of the project is to examine how the activation of the different brain regions depends on modality of a stimulus, pretreatment with analgesics or changes of the pain perception due to pathophysiological conditions.

Software has been developed for analyzing the fMRI sequences in order to detect and localize the blood flow related changes in the MR signal. Statistical methods are used to depict the brain areas which show significant changes in the signal. The sequences are overlayed (co-registered) to a three dimensional high resolution MRI tomogram of the brain of the subject. This allows the identification of the activated brain structures more easily. Within the scope of this project special stimulation paradigms have been applied which can evoke different characters of pain perception. To this purpose special stimulator tools have been developed without ferromagnetic components which can be used in fMRI experiments. Principal Investigators: Forster, Handwerker

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. P. Kempainen, Institute of Dentistry University of Helsinki, Finland;

### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. H. O. Handwerker, PD Dr. Clemens Forster  
DFG, SFB 353, C1

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Forster, C., Greiner, M., Ringler, R., Kempainen, P., Handwerker, H. O (2000) Coding of Intensity and Quality of Mechanical Pain in Different Cortical Regions - An fMRI Study. Soc.Neuroscience.

Forster, C., Ringler, R., Handwerker, H. O. (2000) Regional brain oxygenation during phasic and tonic painful stimulation. Sandkuehler, J., Bromm, B., and Gebhart, G. F. Nervous System Plasticity and Chronic Pain. Prog.-Brain-Res. 129: 303-311. Elsevier, Amsterdam.

Heidorn, T, Ringler, R., Forster, C., Handwerker, H. O. (2001) Detection of pain related brain areas in fMRI signals by correlation to autonomic reflexes. Europ.J.Physiol. 441 (suppl)(6): 32-33

Kempainen P., Forster C., Handwerker H.O. (2001) The importance of stimulus site and intensity in differences of pain-induced vascular reflexes in human orofacial regions. Pain 91: 331-338

Kempainen P., Forster C., Koppert W., Handwerker H. O. (2001) Blood flow increase in the human lip after high-intensity tooth stimulation is not based on cholinergic mechanisms. Neurosci.Lett. 315: 109-111

Ringler, R., Forster, C., Schmitz, B., Koppert, W (2001). Propofol leads to decreased cortical blood flow in somatosensory areas during mechanical stimulation as measured by fMRI. Europ.J.Physiol. 441 (suppl 6): 19-27

## 6. Angewandte Forschung in Kooperation mit Erlanger Universitätskliniken

### Biosignalverarbeitung beim Epilepsie-Monitoring

Folgende Programmentwicklungen wurden in diesem Zeitraum durchgeführt:

(A) Realisierung eines plattformunabhängigen Programmsystems in JAVA, welches mit einheitlichen modernen Benutzerschnittstellen eine maßgeschneiderte Zusammenstellung bisher entwickelter Programme zur spezifischen Biosignalanalyse (Spikesuche, Klassifizierung der Hintergrundaktivität, Suche epilepsietypischer Muster) unter Benutzung des Erlangen BioSignalformats (EBS) mit guter Benutzerfreundlichkeit und Wartbarkeit ermöglicht.

(B) Follow-up Untersuchung der Sprachperzeptionsstörung bei Epilepsiepatienten nach der Resektion von cortikalem Gewebe.

(C) Entwicklung eines mehrkanaligen Detektorverfahrens für Musterereignisse im Epilepsie-EEG mit online Triggerausgabe zwecks Monitoring dynamischer Abläufe.

(D) Im Rahmen des Europäischen Forschungsprojekts "European Neurological Network" (ENN) wurde auf CD-ROM ein interaktives Multimedia-Tutorial über Epilepsie entwickelt zur Unterstützung niedergelassener Ärzte im gesamten europäischen Bereich zwecks Verbesserung der Diagnose und Behandlung (Reduktion zu häufiger Konsultationen, Vermeidung exzessiver und unnötiger Medikation, sowie zu vieler Labortests). Weiterhin soll das Tutorial der Information von Patienten und Pflegepersonal dienen. Das Multimedia-Tutorial über Epilepsie enthält Fallberichte, spezifische Multiple-Choice-Fragen mit Bewertung, Videoclips und ausführliche grundlegende Angaben über Epilepsie. Möglichkeiten des Aufsuchens von Hilfeseiten, eines Index und die Benützung einer Suchmaschine, sowie der Einsatz von Seitenmarkierung als auch Orientierungspläne sind mit einbezogen. Das Tutori-

al läuft unter Windows 3.1, 95 und NT und enthält 1300 Seiten Text mit 382 Bildern, 14 Videos, 70 Tonaufzeichnungen, 196 Definitionen und 8 Orientierungsplänen. (Prof. M. Spreng). Kooperationen: Neurologische Universitätsklinik Erlangen, Abteilung für Epileptologie (Prof. Stefan)

### **BERA Neugeborenen-Hörscreening ohne geklebte Elektroden**

Aufgrund ihrer Sensitivität und Spezifität gilt die Hirnstammaudiometrie (BERA) als Goldstandard für das Neugeborenen-Hörscreening. Der Nachteil gegenüber Messungen der otoakustischen Emissionen, dass Elektroden mit erheblichem Zeit- und Kostenaufwand auf die Haut des Babies geklebt werden müssen, konnte durch die Entwicklung des BERA-Phons beseitigt werden. Es gleicht einem Telephonhörer, der einen kleinen Lautsprecher, drei gefederte Edelstahl-Elektroden und die EEG-Verstärkungselektronik enthält. Für die Messung müssen lediglich die späteren Elektrodenkontaktstellen am Babyköpfchen mit etwas Elektrodengel eingerieben und Geltröpfchen auf die Elektroden gegeben werden. Das BERAphon wird dann - ohne jeden Druck - auf die vorbereiteten Hautstellen gesetzt. Die Gelbrücke zwischen Haut und Elektroden ergibt stets eine sichere EEG-Ableitung, wird sie unterbrochen, etwa durch Anheben des Gerätes, erfolgen sofort unübersehbare Artefakte. So bestehen keine Anforderungen an das Halten des Gerätes, sodass auch Messungen über 15 Minuten und mehr problemlos durchgeführt werden können. Für das Hörscreening wurde ein spezieller Stufenreiz entwickelt, der aus 6 einzelnen Clicks mit ansteigender Intensität von 10 bis 60dB im Abstand von jeweils 5 ms besteht. Die (Hirnstamm-)Hörschwelle ist durch die Intensität des Clicks in der Stufenfolge gegeben, der gerade noch eine Hirnstammantwort evoziert. Die Erkennung der Schwelle erfolgt derzeit visuell, ein Verfahren zur automatischen Ermittlung befindet sich in der Entwicklung. Die Schwellenmessung mit dem Stufenreiz dauert in der Regel nur wenig mehr als 1 Minute. Eine konventionelle BERA-Messung kann zum Vergleich jederzeit angeschlossen werden. (Prof. P. Finkenzeller). Kooperationen: Seit Juni 1999 werden an der Universitätsfrauenklinik Erlangen alle Neugeborenen einem Hörscreening unterzogen. Die fachärztliche Betreuung erfolgt durch die Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie (Leiter Prof. U. Eysholdt), die parallel zur BERAphon-Messung eine Messung der otoakustischen Emissionen durchführt.

### **Clinical Research**

#### **Biosignal processing in epilepsy monitoring**

The following software developments and projects were completed:

(A) A platform-independent framework has been created, in order to simplify the development of uniform tools and the tailored arrangement of programs prepared for biosignal analysis (spike detection, automatic classification of background activity, recognition of typical patterns) using the Erlanger BioSignal format (EBS). Special emphasis has been put on the usability, maintainability and extensibility of the programs.

(B) Follow-up measurements of disorders of speech perception in epileptic patients after resection.

(C) Development of a procedure for the on-line detection of epileptic patterns in a multi-channel EEG/ECOG registration series enabling a trigger output and helping to examine the temporal dependencies of multidimensional events.

(D) Within the European Neurological Network (ENN) project an interactive multimedia tutorial covering the medical field of epilepsy has been created. The priorities of that project to educate health care professionals, e.g. General Practitioners, throughout the European Community as how to best diagnose and treat patients (e.g. reduction of frequent consultations, avoiding of excessive and unnecessary medication and useless laboratory tests) and to inform patients and carers are reached by producing a distributable CD-ROM. The multimedia tutorial about epilepsy contains care reports, specific multiple choice questions with scoring, video clips and detailed descriptions of the disease. In addition, there exist several possibilities for access such as help-pages, index, search machine for phrases, bookmark settings and roadmaps for graphical orientation. The tutorial runs with Windows 3.1, 95 and NT and contains 1300 pages text with 382 figures, 14 videos, 70 sound files, 196 definitions and 8 roadmaps. (Prof. M. Spreng) Cooperations: Dept. Neurology, Section for Epidemiology (Prof. Stefan)

#### **ABR Newborn Hearing Screening and Follow Up Without Adhesive Electrodes**

Recording of brain stem potentials is the gold standard for neonatal hearing screening thanks to its excellent sensitivity and specificity, but compared with OAE (optical auditory emissions) it does have several disadvantages. The main disadvantage is the need to apply electrodes to the baby's skin and the costs associated with these disposable electrodes.

The study is based on the results of more than 3000 babies screened with the BERAphone™ handheld ABR device. It resembles a telephone receiver and contains the earphone, three permanent, spring-loaded electrodes and the EEG-amplifier all in one hand-held device. Electrode jelly is applied to the baby's head where the three electrodes are to be placed. Then the device is positioned with the electrodes on these spots. EEG and averaging is controlled on the



notebook screen. Normally, the test is done with the step stimulus giving a threshold value if required. A conventional ABR stimulus is available for learning and reasons of comparison. (Prof. P. Finkenzeller) Cooperations: Since June 1999, all newborns at the University Hospital of Obstetrics have been screened. Medical aspects have been supervised by the Dept. of Phoniatrics and Paedaudiology of the University (Prof. U. Eysholdt). The hearing screening covers both the measurement by OAE and by BERAphone.

#### Finanzierung / Funding

European Community: Telematic project: European Neurological Network: Epilepsy tutorial

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

W.G. Hofmann, H. Stefan, M. Spreng (1999) Automatische Klassifikation der Hintergrundaktivität bei der epilepsiechirurgischen Elektrokortikographie. *Klin. Neurophysiol.* 30: 184-189

M. Spreng (1999) Neuronal Networks Subservicing Preoperative and Postoperative Acoustic Signal Processing: Test of Plasticity Using a Rhyme Test. *Advances in Neurology*, Vol. 81, 231-239, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

G. Hellmann (1999) Multifold features determine linear equation for automatic spike detection applying neural nets in interictal ECoG. *Clin. Neurophysiol.* 110: 887-894

M. Spreng (2000) Central nervous system activation by noise. *Noise & Health* 7: 49-57

M. Spreng (2000) Possible health effects of noise induced cortisol increase. *Noise & Health* 7: 59-63

#### Anhang / Appendix

##### Habilitationsverfahren

Priv.-Doz. Dr. Michaela Kress: Untersuchungen an isolierten Spinalganglien-Neuronen der Ratte zur Transduktion von chemisch-noxischen Einflüssen an Nozizeptoren. Habilitation 1998, *venia legendi*: 1999

Priv.-Doz. Dr. Martin Schmelz: Funktion und räumliche Organisation verschiedener Klassen von C-Nozizeptoren in menschlicher Haut – Ergebnisse von Mikroneurographie und Mikrodialyse. Habilitation 1998, *venia legendi*: 1999

Priv.-Doz. Dr. Jens Ellrich: Die Untersuchung der nozizeptiven Signalverarbeitung im trigeminalen System des Menschen durch den Fremdreflex des Musculus orbicularis oculi. Habilitation 2000, *venia legendi*: 2001

##### Dissertationen / Doctorate theses

Jean-Pierre Greiff: "Unterschiedliche Organisation von oberflächlicher und tiefer neurogener Vasodilatation der menschlichen Haut – Einfluß von Zyklooxygenasehemmung und fehlende Wirkung von k-Opioidrezeptor-Agonisten" (1999)

Bernd Sellmann: „Experimentelle Reizung im Trigeminalbereich-eine Psychophysikstudie“ (1999)

Christian Weidner: "Funktionelle Eigenschaft trennen unmyelinisierte afferente Nervenfasern menschlicher Haut in zwei Klassen" (2000)

James Blunk: "Thrombozyten-induzierter Schmerz und Hyperalgesie: Wirksame Fraktionen und Vergleich mit Leukozyten" (2000)

Oliver Luz: "Mikrodialytische Untersuchung zur Plasmaextravasation und Neuropeptidfreisetzung in menschlicher Haut" (2000)

Ralf-Thorsten Hoffmann: "UVA und UVB induzierte kutane Entzündung und Hyperalgesie" (2000)

Simone Weber: "Hemmung der Capsaicin-induzierten neurogenen Proteinextravasation durch nicht-steroidale Antiphlogistika" (2000)

Stephan Günther: "Die Rolle des intrazellulären Kalziums im Prozeß der Hitzesensibilisierung primärer nozizeptiver Neurone der Ratte durch ATP, Capsaicin und Protonen" (2000)

Christian Gutmann: "Calcitonin gene-related peptide und Prostaglandin E2 Freisetzung induziert durch antidrome Nervstimulation an der Rattenhaut in vitro" (2000)

Nadia Bernardini: "Exzitatorisch nikotinische und desensibilisierende (M2) Wirkungen auf Nozizeptoren der isolierten Rattenhaut" (2001)

Susanne Zeck: "Mikrodialytische Untersuchungen zur Mastzellaktivierung beim Menschen" (2001)

Nicola Ostermeier: "Wirkung von niedrig dosiertem systemischen Lidocain auf Hyperalgesiemodelle beim Menschen" (2001)

Grischa Lischetzki: "Neurogene und nicht-neurogene Mechanismen der Proteinextravasation beim Menschen" (2001)

Christian Habelt: "Interaktionen von Entzündungsmediatoren und Gewebsazidose an peripheren Nozizeptoren der isolierten Rattenhaut und die Rolle des Capsaicinrezeptors VR1" (2001)

Bettina Haake: "Anhaltende Sensibilisierung und Rekrutierung von Hautnozizeptoren der Ratte durch Bradykinin und eine neue Theorie seiner exzitatorischen Wirkung" (2001)

Astrid Zehnter: "Blutflussmessungen an der Dura mater encephali der Ratte als tiereperimentelles Modell zur Erforschung der neuronalen Regulationsmechanismen bei der Durchblutung der Hirnhäute" (externe Dissertation beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen) (2001)

Annette Fehn: "Neurogene Vasodilatation in der menschlichen Haut – Einfluß von unterschiedlichen Reizsubstanzen, Applikationsmethoden und Applikationsorten" (2001)

Ralf Ringler: "Ein sensitives Verfahren zur Auswertung von funktionellen Experimenten mit geringem BOLD-Kontrast bei Messung am Magnet Resonanz Tomographen" (2001)

#### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Schmelz, M.  
Schatzmeister des "Cutaneous Microdialysis Club"

Reeh, P.W.  
J. Pain, Editorial board  
Sensory Neuron, Editor-in-Chief

Handwerker, H.O.  
Pain, Field Editor  
The J. of Pain, Associate Editor

#### Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Schmelz, M., Erster Förderpreis der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes, 1999 (zusammen mit Drs. Koppert und Sittl, Anästhesiologische Univ. Klinik Erlangen)

Schmelz, M., Yamanouchi / EADV European Research Fellowship, erster Preis, 1999

Schmelz, M., Förderpreis der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie, 2000

#### Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses

Kress, M. und Reeh, P.W.: 28.-30. August 1999, Prag, Tschechien: Offizielles Satellite Symposium "The Primary Nociceptive Neuron" zum 9<sup>th</sup> World Congress on Pain, ca. 150 Teilnehmer

Kress, M.: 22. März 2000, Ulm: Frühjahrstagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft-Symposium der "Special Interest Group" Somatoviszzerale Sensorik und Schmerz: "Ion channels and pain"

Kress, M. und Zeilhofer, H.U.: 11. bis 13. Oktober 2001, Erlangen: Autumn School in Pain Research – Abschlußsymposium des Graduiertenkollegs Pathobiologie der Schmerzentscheidung, Schmerzverarbeitung und Schmerzbehandlung.

Karl Messlinger: From Primary Afferent Function to Central Processing of Pain. Internationales Symposium in Kooperation mit dem SFB 353 der Universitäten Erlangen-Nürnberg und Würzburg, 22.-24. Juni 2000 in Würzburg

#### Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Zwei-Photonen-Laser-Scanning-Mikroskop 1999/2000 am Institut für Pharmakologie, (Kress, Reeh, Swandulla, Zeilhofer)

## Institut für Physiologie und Kardiologie Lehrstuhl für Physiologie (Vegetative Physiologie)

Institute for Physiology and Cardiology  
Chair of Physiology (Vegetative Physiology)

Waldstr. 6, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-22301  
Fax: ++49 (0)9131/85-22770  
<http://www.uni-erlangen.de/ipk>  
E-Mail: [kessler@ipk.med.uni-erlangen.de](mailto:kessler@ipk.med.uni-erlangen.de)

**Ansprechpartner / Contact:**  
Kessler, M.  
Tel.: ++49 (0)9131/85-22300  
Fax: ++49 (0)9131/85-22770  
E-Mail: [kessler@ipk.med.uni-erlangen.de](mailto:kessler@ipk.med.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Kessler, Manfred	Prof. Dr. med	<a href="mailto:kessler@emeritiert.zum.31.03.02">kessler@emeritiert zum 31.03.02</a>	-22300
<i>Vorstand des Institutes / Head of the Institute</i>			
Mück-Weymann, Michael	Priv.-Doz. Dr. rer. biol. hum.	<a href="mailto:michael.mueck@web.de">michael.mueck@web.de</a>	-22303
Bauer, Rudolf Dietrich	Prof. Dr. rer. nat.	<a href="mailto:d.bauer@rzmail.uni-erlangen.de">d.bauer@rzmail.uni-erlangen.de</a>	-22730

### Forschungsschwerpunkte

- Optische Techniken und Systeme
- Histogramme, Imaging, Catchment Volume und Eindringtiefen im intakten Gewebe
- Funktionelle subzelluläre Strukturen im hämoglobin-frei perfundierten Schweineherzen
- Optisches Monitoring von 2D-Bildern im Lebergewebe
- Interaktionen zwischen Arzneimitteln und intakten Geweben während optischen Monitoring mit 2D- und 3D-Images
- Angewandte Physiologie und Psychophysiologie

### Research Focus

- Optical Techniques and Systems
- Histograms, Imaging, Catchment Volume and Penetration Depth in intact tissue
- Functional subcellular Structures in hemoglobin-free perfused pig heart
- Optical Monitoring of 2D-Images in Liver tissue
- Drug-Tissue Interactions during optical Monitoring of 2D- und 3D-Images
- Applied Physiology and Psychophysiology

## 1. Optische Techniken und Systeme

Die Funktion von EMPHO-Oxygradient I und II werden besprochen. Das Gerät I eignet sich besonders für Monitoring in der Haut und im Skelettmuskel. Ein kombinierter Einsatz in den beiden Organen Haut und Muskel ermöglicht sehr präzise Messungen in zwei verwandten optischen Gewebesystemen. Dabei ist die Frage sehr wichtig, ob concordantes oder discordantes Verhalten der beiden Messparameter besteht.

Das Gerät II kann sowohl am Herzen in situ, wie auch an anderen abdominalen Organen eingesetzt werden. Für das Gewebemonitoring wurden Mikrolichtleiter verwendet, die Absolutwerte von Hämoglobin (Hb) und Hämoglobinoxygenierung (HbO<sub>2</sub>) erfassen können. Die technischen Bedingungen ermöglichen es, den physiologischen und pathophysiologischen Zustand des Gewebes zu analysieren. Dabei können folgende Parameter erkannt werden:

(1) Sind die Heterogenitäten der intrakapillären Hb- und HbO<sub>2</sub>-Verteilungen normal oder gestört. (2) Zeigen die lokalen Hb- und HbO<sub>2</sub>-Versorgungseinheiten eine physiologische oder pathophysiologische Verteilung. (3) Bestehen lokale Veränderungen im Sinne von Downregulation des kapillaren Sauerstoffverbrauchs.

Mit dem EMPHO-Oxyscan-Spectrometer lassen sich in der hämoglobinfrei perfundierten Rattenleber und im hämoglobinfrei perfundierten Schweineherzen durch 2D-Imaging funktionelle Strukturen im subzellulären Raum der Zelle darstellen. Dabei zeigen die 2D-Bilder sehr ausgeprägte zeitliche und räumliche Dynamik der subzellulären Strukturen

### Optical Techniques and Systems

The function of EMPHO-Oxygradient I and II is discussed. EMPHO I is especially qualified for monitoring of skin and skeletal muscle. A combined use in the two organs enables precise measurements in two related optical tissue systems. It is important to know whether there is a concordant or discordant relation among the two parameters. EMPHO II can be used with heart in situ as well as with other abdominal organs. For tissue monitoring we use micro-lightguides, which can record absolute values of hemoglobin (Hb) and hemoglobin oxygenation (HbO<sub>2</sub>). Technical prerequisites make it possible to analyze the physiological and pathophysiological condition of tissue. The following parameters can be recorded:

(1) Is the heterogeneity of intracapillary Hb- and HbO<sub>2</sub>-distribution normal or disturbed? (2) Do local Hb- and HbO<sub>2</sub>-supply units show a physiological or pathophysiological distribution? (3) Do local changes, like downregulation, of capillary oxygen supply exist?

EMPHO-Oxyscan-Spectrometer can depict functional structures in subcellular space and cells by 2D-imaging of hemoglobin-free perfused rat liver or pig heart. These 2D-

images show a precise temporal and spatial dynamic of subcellular structures.

## 2. Histogramme, Imaging, Catchment Volume, und Eindringtiefen im intakten Gewebe

Für optische Absolutmessungen im intakten Gewebe des Menschen und des Säugetieres mit Mikrolichtleitern müssen viele Messparameter für Eichzwecke bestimmt werden. Die notwendigen optischen Experimente lassen sich am besten in Suspensionen von Mitochondrien durchführen. Es ist weiterhin wichtig, analoge optische Messungen an intakten Geweben von Menschen und Versuchstieren durchzuführen.

### Histograms, Imaging, Catchment Volume and Penetration Depth in intact tissue

For optical absolute measurements with micro-lightguides in intact tissue of humans and mammals many measurement parameters have to be determined for calibration. The necessary optical experiments are performed at best in suspensions of mitochondria. Moreover, it is important to perform analogue optical measurements at intact tissue of humans and mammals.

## 3. Funktionelle subzelluläre Strukturen im hämoglobin-frei perfundierten Schweineherzen

Zum ersten Mal gelang es uns am Hb-frei perfundierten Schweineherzen funktionelle subzelluläre Strukturen mit 2D-Imaging zu erfassen. Die Messungen ließen erkennen, dass der subzelluläre Raum eine hohe zeitliche und räumliche Dynamik aufweist.

Ebenfalls erstmalig konnte die optische Rückstreuung des eingestrahnten Lichtes experimentell gemessen werden. Diese Daten wurden für die Bestimmung von Absolutwerten optischer Messwerte im Gewebe in situ benötigt.

Die neuen Erkenntnisse werden bei Herzoperationen in sehr vielen Situationen hilfreich sein.

### Functional subcellular Structures in hemoglobin-free perfused pig heart

For the first time ever we made it possible to record functional subcellular structures of Hb-free perfused pig heart using 2D-imaging. The measurements showed that the subcellular space has high temporal and spatial dynamics. Likewise for the first time we could record experimentally the optical backscattering of the irradiated light. These data were used for the determination of absolute values of optical parameters in situ.

These new insights will be very helpful during heart operations in many different situations.

#### 4. Optisches Monitoring von 2D-Bildern im Lebergewebe

Entscheidend wichtige Parameter eines klinischen Monitorings sind die Hämoglobinoxxygenierungen ( $\text{HbO}_2$ ) und die Hämoglobinkonzentration. In den letzten Jahren gelang es uns Verfahren zu entwickeln, deren Anwendung es möglich macht, Absolutwerte optischer Parameter zu bestimmen. Um Absolutmessungen sinnvoll einsetzen zu können, ist es notwendig, kapilläre Größen zu erfassen. Dies ist nur bei einem Monitoring im Mikrovolumen ( $< 100\mu\text{m}^3$ ) möglich, da die mittlere Kapillarlänge  $500\mu\text{m}$  beträgt. Zur Erfassung von kritisch niedriger kapillärer Hämoglobin (Hb)- und Hämoglobinoxxygenierungs- ( $\text{HbO}_2$ )-werte ist deshalb eine hohe optische Auflösung im Gewebe notwendig.

#### Optical Monitoring of 2D-Images in Liver tissue

Hemoglobin-oxygenation ( $\text{HbO}_2$ ) and hemoglobin-concentration (Hb) are essential parameter for clinical monitoring. During the past years we were able to develop a system, which makes it possible to determine absolute values of optical parameters. In order to apply absolute measurements properly it is possible to record capillary values. This is only possible by monitoring in the microvolume ( $< 100\mu\text{m}^3$ ) because the average capillary length is  $500\mu\text{m}$ . To record critically low capillary Hb and  $\text{HbO}_2$  a low optical heterogeneity of tissue.

#### 5. Interaktionen zwischen Arzneimitteln und intakten Geweben während optischen Monitoring mit 2D- und 3D-Images

Die meisten Krankheiten menschlicher Organe entstehen auf der Ebene der Trias Blutkapillaren, interstitielle Spalten und Zellen. Dabei muss immer die Frage gestellt werden, wo entstehen Krankheitsherde im Gewebe der Organe?

Mit technischen Verfahren, die am Institut entwickelt wurden, können die Fragen weitgehend beantwortet werden, wenn man hämoglobinfrei perfundierte Organe (z.B. Rattenleber und Schweineherz) verwendet.

Solche Modelle wird die forschende pharmazeutische Industrie in der Zukunft häufig einsetzen, da die Messgenauigkeit optischer Gewebesensoren hervorragend ist.

#### Drug-Tissue Interactions during optical Monitoring of 2D- und 3D-Images

Most diseases of human organs emerge on the level of trias blood capillaries, interstitial gaps and cells. Thereby the question, wherefrom arises the origin of the disease, has to be answered.

By using hemoglobin-free perfused organs like rat liver or pig heart, these questions can be answered largely due to the technical systems, which were developed at the institute.

The researching pharmaceutical industry is going to use these models very often in the future, because the accuracy of measurements of optical tissue sensors is extraordinary.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. P. Cristea, Politehnica University Bucharest, Romania  
 Prof. J. Cornelis, Vrije Universiteit Brussels, Belgium  
 Prof. P. Boursier, Université de la Rochelle, France  
 Prof. P. Pallikarakis, University of Patras, Greece  
 Prof. J. Fonseca, Universidade Nova de Lisboa, Portugal  
 Prof. J. Hardy, University of Edinburgh, Great Britain  
 Prof. L. Uden, Staffordshire University, Great Britain  
 Prof. T. Moisa, Corner Soft Technologies, Romania  
 Prof. FY. Zhuang, China-Japan-Friendship Hospital, Beijing, China  
 Dr. Y. Zhuo, Benxi Central Hospital, Benxi, China

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

M. Boehnert, R. Rauh, M. Kessler (2000) Spatial imaging of cooperative systems in capillaries (Hb,  $\text{HbO}_2$ ) and cells (Redox states and changes of subcellular functional structures) in perfused liver. In Proceedings of SPIE, Supplement to Saratov Fall Meeting 2000: Optical Technologies in Biophysics and Medicine II, V. Tuchin, ed. 4241: 427-435

Ch. Mahlke, M. Boehnert, R. Rauh, M. Kessler (2000) Spectral measurements of dc-potentials in perfused rat liver by the use of Merocyanine-540. In Proceedings of SPIE, Supplement to Saratov Fall Meeting 2000: Optical Technologies in Biophysics and Medicine II, V. Tuchin, ed. 4241: 452-461

R. Rauh, M. Boehnert, Ch. Mahlke, M. Kessler (2000) First spatial and high resolution imaging in perfused pig heart-Intracellular 3D-monitoring of myoglobin, cytochromes and subcellular structures of myocytes by use of EMPHO-Oxyscan. In Proceedings of SPIE, Supplement to Saratov Fall Meeting 2000: Optical Technologies in Biophysics and Medicine II, V. Tuchin, ed. 4241: 418-427

R. Rauh, M. Boehnert, M. Kessler (2000) Effect of inspiratory oxygen fraction and perfusion pressure on 3D-functional structures during hypoxia and reoxygenation in isolated perfused pig heart. In Proceedings of SPIE, Saratov Fall Meeting 2000: Optical Technologies in Biophysics and Medicine II, V. Tuchin, ed. 4241: 349-357

J. Spaeth, M. Radina, M. Kessler (2000) Simulation of basic Subcellular Scattering in Tissue.

In Proceedings of SPIE, Supplement to Saratov Fall Meeting 2000: Optical Technologies in Biophysics and Medicine II, V. Tuchin, ed. 4241: 445-452

#### 6. Angewandte Physiologie und Psychophysiologie

Die Arbeitsgruppe Angewandte Physiologie und Psychophysiologie (PD Dr. Michael Mück-Weymann) bildet am Institut für Physiologie und Kardiologie einen eigenen Forschungsschwerpunkt. Sie beschäftigt sich in enger Kooperation mit

der Klinik für Psychotherapie und Psychosomatik des Universitätsklinikums der TU Dresden und unter Einbeziehung verschiedener Erlanger sowie in- und ausländischer Kooperationspartner vornehmlich mit folgenden Themenbereichen: (1) Funktionelle Untersuchungsansätze mittels Ultraschall-Doppler-Sonographie. (2) Autonome (Neben-)Effekte therapeutischer Interventionen (Psychopharmaka, Psychotherapie, Entspannungsverfahren etc.). (3) Autonome Dysfunktionen bei psychischen und psychosomatischen Störungen sowie psychophysische Wechselwirkungen bei psycho-sozialer Belastung. (4) Psychophysiologische Messdatenerfassung via Internet. (5) Psychophysiologische Präventionstechniken. Weitere Informationen finden sich auf folgenden Info-Homepage: <http://www.tu-dresden.de/medkpsys/klinik-13.htm>; [www.hrvbiolog.de](http://www.hrvbiolog.de); [www.herzratenvariabilitaet.de](http://www.herzratenvariabilitaet.de)

## Applied Physiology and Psychophysiology

The work group Applied Physiology and Psychophysiology (PD Dr. Michael Mück-Weymann) has its own research focus at the Institute for Physiology and Cardiology. In cooperation with the Department of Psychotherapy and Psychosomatic Medicine of the University Clinic of TU Dresden and in connection with several local and foreign co-operation partners it deals mainly with the following topics: (1) Functional investigation approach with ultrasound-Doppler-sonography. (2) Autonomic (side-) effects of therapeutical interventions (psychotropics, psychotherapy, relaxation techniques, etc.). (3) Autonomic Dysfunction in mental and psychosomatic interferences as well as psycho-physiological interaction at psycho-social stress. (4) Assessment of psycho-physiological parameters via internet. (5) Psycho-physiological prevention techniques. Please visit the following web-sites for further information: <http://www.tu-dresden.de/medkpsys/klinik-13.htm>; [www.hrvbiolog.de](http://www.hrvbiolog.de); [www.herzratenvariabilitaet.de](http://www.herzratenvariabilitaet.de)

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. M. Mukunda Rao, University of Madras, India

Dr. D. Musselman, Dept. of Psychiatry, Emory University, Atlanta, USA

### Finanzierung / Funding

Die Finanzierung der Projekte erfolgt überwiegend aus freien Drittmitteln und über den Haushalt des Dresdner Kooperationspartners.

*Projektleiter / Principal Investigator: Joraschky P, Löw T, Mück-Weymann M*  
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, „Erfassung und Bewertung vegetativ-nervöser Rhythmen physiologischer Parameter bei gesunden Probanden und Patienten mit somatoformen autonomen Funktionsstörungen des oberen und unteren Gastrointestinaltraktes.“  
Laufzeit: 1.1.1998 bis 31.12.1999

*Projektleiter / Principal Investigator: Mück-Weymann M, Siepmann M*  
medizinische Fakultät der TU Dresden, „Zu Reliabilität und klinische Wertigkeit einer nicht-invasiven Diagnostik autonomer und kognitiver Funktionen am Modell der Wirkungen von Antidepressiva und Phytopharmaka.“  
Laufzeit: 1.4.1999 bis 31.3.2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Mück-Weymann M*  
Bionorica GmbH, Neumarkt, „Autonome Funktionen und Kava-Kava-Extrakt (Kavatino)“  
Laufzeit: 1999

*Projektleiter / Principal Investigator: Mück-Weymann M*  
ayer Vital, Ludwigsburg, „Autonome Funktionen und Amitriptylin (Saroten)“  
Laufzeit: 1999

*Projektleiter / Principal Investigator: Mück-Weymann M*  
Bionorica GmbH, Neumarkt, „Autonome Funktionen und Johanniskraut (Helarium Hypericum) bei Somatisierungstörungen – Evaluation einer Studie“  
Laufzeit: 2000

*Projektleiter / Principal Investigator: Mück-Weymann M*  
Pfizer GmbH, Karlsruhe, „Autonome Funktionen und Sertralin bei Kindern und Jugendlichen“  
Laufzeit: 1.12.2000 bis 30.8.2001

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Heckmann JG, Leis S, Mück-Weymann M, Hilz MJ, Neundörfer B (1999) Vestibular evoked blood flow response in the basilar artery. *Acta Neurol Scand* 100: 12-17.

Heckmann JG, Hilz MJ, Hagler H, Mück-Weymann M, Neundörfer B (1999) Transcranial Doppler sonography during acute 80° head-down tilt (HDT) for the assessment of cerebral autoregulation in humans. *Neurological Research* 21: 457-462.

Heckmann JG, Hilz MJ, Russo H, Hagler H, Mück-Weymann M, Neundörfer B (1999) Transcranial Doppler sonography during acute 80 degree head-down tilt (HDT) for the assessment of cerebral autoregulation. In: Eds: Blazek V, Schultz-Ehrenburg U. *Innovations in computer-aided noninvasive vascular diagnostics*. VDI Verlag, Düsseldorf, 105-108.

Heckmann JG, Mück-Weymann M, Hilz MJ, Katalinic A, Neundörfer B (1999) Autoregulative response of cerebral vessels to elevation in arterial blood pressure: a study using stress-TCD. In: Eds: Blazek V, Schultz-Ehrenburg U. *Innovations in computer-aided noninvasive vascular diagnostics*. VDI Verlag, Düsseldorf, 109-112.

Mück-Weymann M, Rechlin T, Acker J, Joraschky P (1999): Inspiratory gasp response under treatment with psychotropic drugs. In: A.E.Goetz, M.E.Eichhorn, K.Heckel Hrsg. *Aktivierung des mikrovaskulären Endothels – Grundlagen neuer therapeutischer Ansätze*. VMD. München, 123-124.

Mück-Weymann M, Lukesch J, Kaltwasser A, Zeller K, Joraschky P (1999) Verändert Johanniskrautextrakt bei depressiven Patienten autonome Funktionen? *Zeitschrift für Psychotherapie* 20: 91-92.

Mück-Weymann M (1999) Prozeß versus Handlung – Erklären der Atmung als Prozeß versus Verstehen der Atmung als Handlung. Ein Beitrag zur Medizinteorie. In: M. Mück-Weymann (Hrsg.): Band 1, Reihe „Biopsychologie/Psychosomatik“. Verlag Hans Jacobs, Lage

Buche R (1999) Rhythmus und Entspannung – Physiologie der Hautdurchblutung und vegetative Rhythmen. Eine retrospektive Analyse von ca. 0,15 Hz-Wellen in der Hautdurchblutung der Stirn. In: M. Mück-Weymann (Hrsg.): Band 2, Reihe „Biopsychologie/Psychosomatik“. Verlag Hans Jacobs, Lage

Mück-Weymann M (1999) Non-invasive multiparametric biomonitoring of autonomic functions under treatment with psychotropic drugs. In: Kaltwasser A, Lukesch J, Mück-Weymann M: *Johanniskraut und Vegetatives Nervensystem – Effekte einer beliebten Heilpflanze*. [St. John's wort and autonomic nervous system – effects of a well accepted herbal drug]. M. Mück-Weymann (Hrsg.) Band 3, Reihe „Biopsychologie/Psychosomatik“. Verlag Hans Jacobs, Lage

Mück-Weymann M, Wuppermann T (1999) Physiologie und Pathophysiologie des Blutflusses. In: Wuppermann T (Hrsg.): *Sonographie der Gefäße*. Urban & Fischer, München

Mück-Weymann M, Buche R, Hager D, Mayer M, Joraschky P (1999) Coordination of respiratory and vasomotor rhythms during functional relaxation and autogenous training. In: Eds: Blazek V, Schultz-Ehrenburg U. *Innovations in computer-aided noninvasive vascular diagnostics*. VDI Verlag, Düsseldorf, 69-76.

Hager D, Mück-Weymann M (2000) Psychotherapeutisches Seminar – Autogenes Training. *Fundamenta Psychiatrica* 3: 119-126.

Heckmann JG, Hilz MJ, Mück-Weymann M, Neundörfer B (2000) Transcranial Doppler sonography – ergometer test for the non-invasive assessment of cerebrovascular autoregulation in humans. *J Neuro Sci* 117: 41-47.

Mück-Weymann M (2000) Autonome Funktionskreise in Psychosomatik und Psychiatrie – Nicht-invasives Biomonitoring in der Psychopharmakotherapie. Verlag Hans Jacobs, Lage

Agelink MW, Schmitz T, Rembrink K, Beckerling D, Mück-Weymann M, Mercik D, Brockmeyer NH (2001) Cardiovascular effects of sildenafil citrate (viagra(r)): a naturalistic cross-over study. *Eur J Med Res*, 20: 459-64.

Mück-Weymann M, Acker J, Agelink M (2001) Autonomic responses of blood vessels and sweat glands in patients with schizophrenia treated with olanzapine or clozapine. *Psychopharmacology* 157-4: 368-372.

- Mück-Weymann M, Rauh R (2001) Potenzstörungen bei hypertonen Patienten. Synopsis 4: 37-41.
- Mück-Weymann M: Depression-Das Herz weint mit. ZNS Spektrum (2001) 2: 4-5.
- Rauh R, Kessler M, Ochsmann E, Mück-Weymann M (2001) Inspiratory induced vasoconstrictive episodes in healthy skin described by simultaneous measurement of blood flow and oxygen saturation. Microvasc Res 62: 208-210.
- Siepmann M, Mück-Weymann M, Joraschky P, Kirch W (2001) The effects of reboxetine on autonomic and cognitive functions in healthy volunteers. Psychopharmacology 157-2: 202-207.

#### **Anhang / Appendix**

##### **Habilitationsverfahren**

PD Dr. Michael Mück-Weymann: „Nicht-invasive physiologische Registrierungen autonomer Funktionen unter anticholinerg und noradrenerger Modulation in Psychiatrie und Psychosomatik“, Antrittsvorlesung: 28. Juli 2000

##### **Dissertationen / Doctorate theses**

- Annette Kaltwasser, „Untersuchungen zur Herzratenvariabilität bei Patienten mit leichtgradig depressiven Verstimmungen unter Therapie mit einem standardisierten Johanniskrautextrakt“. (1999)
- Felix Große, „Evaluation einer neu konzipierten psychophysiologischen Testbatterie bei Patienten mit Angst und Depression.“ (1999)
- Alexander Posfay, "Ausarbeitung eines psychophysiologischen Testsystem und Erhebung von Normwerten." (2000)
- Jens Acker, „Autonome Gefäß- und Schweißdrüsenantwort bei schizophrenen Patienten unter Therapie mit Clozapin oder Olanzapin.“ (2000)
- Regina Buche, „Physiologische Rhythmen und Entspannung - eine retrospektive Analyse von 0,15 Hz-Wellen in der Hautdurchblutung der Stirn.“ (2000)
- Jörg Lukesch, „Untersuchungen zu peripheren Antworten bei Patienten mit leichtgradig depressiven Verstimmungen unter Therapie mit einem standardisiertem Johanniskrautextrakt.“ (2000)
- Marco Kesting, Kooperation mit TU Dresden, Psychosomatik; „Ein Modell für die Wirkung elektrischer Ohrakupunktur auf Histamin-induzierten Pruritus und Alloknesis.“ (2001)
- Franz Ehrengut, Kooperation mit TU Dresden, Psychosomatik, "Vergleichende Befunde zur neurokardialen Kontrolle bei schizophrenen Patienten unter Therapie mit den atypischen Neuroleptika Olanzapin und Clozapin." (2001)
- Markus Böhnert, Kooperation mit TU Dresden, Psychosomatik, „Simultane spektrophotometrische, videomikroskopische und Farb-Doppler-sonographische in vivo Untersuchungen von strukturellen und funktionellen Parametern im wachsenden Gefäßsystem der Area vasculosa von Hühnerembryonen“ (2001)

##### **Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

PD Dr. Michael Mück-Weymann

Herausgeber: Reihe „Biopsychologie/Psychosomatik“. Verlag Hans Jacobs, Lage

##### **Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses**

Saratov Fall Meeting 2000, Saratov, Russia (03.-06.10.2000)



## Institut für Biochemie

### Institute for Biochemistry

Das Institut für Biochemie ist im Emil-Fischer-Zentrum angesiedelt. Zum Institut gehören der Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin, der Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie sowie drei Professuren. Die Forschungsgruppen des Instituts befassen sich mit den molekulargenetischen und biochemischen Grundlagen der Signaltransduktion im Nervensystem und in extraneuralen Geweben. Interessenschwerpunkte stellen die Mechanismen der Transkriptionskontrolle während der Entwicklung, der Transkriptreifung im Nervensystem, der rezeptorvermittelten Signaltransduktion sowie die molekulare Dynamik des Zytoskeletts dar.

The Institute for Biochemistry is located at the Emil-Fischer-Center. The institute comprises the Chair of Biochemistry and Molecular Medicine and the Chair of Biochemistry and Pathobiochemistry, in addition to three professorships. The research groups of the institute study the biochemistry and molecular genetics of signal transduction in both, the nervous system and extraneural tissues. Research interests focus on transcriptional regulation during development, maturation of transcripts in the nervous system, receptor mediated signal transduction, as well as the molecular dynamics of the cytoskeleton.

## Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin

### Chair of Biochemistry and Molecular Medicine

Institut für Biochemie, Emil-Fischer-Zentrum  
Fahrstr. 17, D-91054 Erlangen  
<http://www.biochem.uni-erlangen.de>

#### Ansprechpartner / Contact:

Prof. Dr. C.-M. Becker  
Tel.: ++49 (0)9131/85-24190  
Fax: ++49 (0)9131/85-22485  
E-Mail: [cmb@biochem.uni-erlangen.de](mailto:cmb@biochem.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Becker, Cord-Michael <i>Lehrstuhlinhaber / Chairman</i>	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:cmb@">cmb@</a>	-24190
Ogilvie, Adaling	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:A.Ogilvie@">A.Ogilvie@</a>	-24185
Schiebel, Katrin	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	<a href="mailto:Katrin.Schiebel@">Katrin.Schiebel@</a>	-26206

### Forschungsschwerpunkte

- Glycinrezeptoren und die Molekularbiologie hypertoner Bewegungsstörungen
- NMDA-Rezeptoren und Neurodegeneration
- Signaltransduktion in der Retina: Aminosäure-Transmitter
- Purinerge Signaltransduktion
- DNA-Polymorphismen und MALDI-TOF Massenspektrometrie als neue Methode zur Analyse genetischer Heterogenitäten

### Research Focus

- Glycine receptors and the molecular biology of hypertonic motor disorders
- NMDA-Receptors and neurodegeneration
- Signal transduction in retina: Amino acid transmitters
- Purinergic signal transduction
- DNA polymorphisms and MALDI-TOF Mass Spectrometry as a new technology for analysis of genetic heterogeneity

## Vorwort

Die Arbeitsgruppen des Lehrstuhls für Biochemie und Molekulare Medizin befassen sich mit den molekularen Mechanismen der interzellulären Signaltransduktion und der funktionellen Bedeutung genetischer Heterogenität. Die schnelle synaptische Signaltransmission durch Glycin, Glutamat und GABA wird durch Neurotransmitter-Rezeptoren vom Typ der ligandengesteuerten Ionenkanäle vermittelt. Funktionsstörungen der inhibitorischen Glycin- und GABA-Rezeptoren führen zu Krämpfen oder hypertonen Bewegungsstörungen. Der Untergang von Nervenzellen nach Schlaganfall oder Hirntrauma soll demgegenüber auf eine exzessive Aktivierung der erregend wirkenden Glutamatrezeptoren, insbesondere des NMDA-Rezeptors, zurückzuführen sein. An der langsameren purinergen Signaltransduktion durch extrazelluläre Nucleotide sind membrangebundene P2R-Rezeptoren beteiligt, die sich auf die Funktion des vaskulären Systems, die Entzündungsreaktion und das Anpassungs- und Resistenzverhalten von Zellen gegenüber Stresssituationen auswirken. Einen weiteren Interessenschwerpunkt stellt die funktionelle Analyse genetischer Heterogenität dar, die durch einen Methodenschwerpunkt auf dem Gebiet der MALDI-TOF-Massenspektrometrie unterstützt wird.

## Preface

The research groups at the Chair for Biochemistry and Molecular Medicine focus on the molecular mechanisms of intercellular signal transduction and the functional role of genetic heterogeneity. Fast synaptic transmission by glycine, glutamate, and GABA is mediated by neurotransmitter receptors belonging to the class of ligand gated ion channels. Functional alterations of inhibitory glycine and GABA receptors result in seizures or hypertonic motor disorders. In contrast, neuronal degeneration following stroke or brain trauma is thought to result from an excessive activation of excitatory glutamate receptors, in particular NMDA receptors. Compared to amino acid neurotransmission, purinergic signal transduction by extracellular nucleotides is a slower process. Mediated by membrane bound P2R receptors, purinergic signalling affects vascular function and inflammation as well as adaptation and resistance to cellular stress. Functional analysis of genetic heterogeneity represents an important focus of interest that finds support by a MALDI-TOF mass spectrometry unit.

## 1. Glycinrezeptoren und die Molekularbiologie hypertoner Bewegungsstörungen

Der strychninsensitive Glycinrezeptor, ein ligandengesteuerter Chloridkanal der postsynaptischen Membran, ist ein wichti-

ger Vermittler von synaptischer Inhibition im ZNS. Glycin ist vor allem an der neuronalen Regulation des Muskeltonus durch Zentren in Rückenmark und Hirnstamm beteiligt (Becker 2002). Durch den Verlust der glycinergen Hemmung können sich exzitatorische Impulse bei einer Strychninvergiftung ungehindert entfalten. Die neuromuskulärer Enthemmung zieht schmerzhaft Tetanien nach sich, die durch sensorische Reize weiter verstärkt werden. Glycinerge Hemmung trägt auch zur Ausbildung des Atemrhythmus in den respiratorischen Zentren des Hirnstamms bei (Büsselberg et al. 2001). In extrapyramidal-motorischen Regionen wie dem Caudatum und Putamen sind Glycinrezeptoren ebenfalls an der Vermittlung inhibitorischer Impulse beteiligt (Darstein et al. 2000).

Der Glycinrezeptor ist ein Proteinkomplex aus fünf Untereinheiten, die einen zentralen Ionenkanal rosettenförmig begrenzen. Glycinrezeptoren sind eine Proteinfamilie aus mehreren Isoformen, die sich aus einzelnen Varianten ( $\alpha$ 1-4) der ligandenbindenden  $\alpha$ -Untereinheit und einem  $\beta$ -Polypeptid bestehen. Die Untereinheitenvarianten sind homolog aufgebaut: Auf eine N-terminale Domäne, die Determinanten für die Glycin- und Strychninbindung trägt, folgen vier Transmembranregionen (TM 1-4). TM 2 bildet eine  $\alpha$ -helikale Sekundärstruktur aus und begrenzt den Anionenkanal. Prominente Oberflächenladungen an den Kanalmündungen dienen als Selektivitätsfilter (Breitinger und Becker 2002). Die Untereinheitenvarianten des Glycinrezeptors werden durch verschiedene Gene kodiert, deren Loci bei Mensch und Maus kartiert sind. Das für die humane  $\alpha$ 1-Untereinheit kodierende Gen *GLRA1* auf Chr 5q32 ist mit dem Locus der hereditären Hyperekplexie, einer hypertonen Bewegungsstörung, identisch. Für die auf Chromosom 4 liegenden Gene *GLRA3* und *GLRB*, die für die  $\alpha$ 3- und  $\beta$ -Untereinheit kodieren, fanden wir Polymorphismen, die sich jedoch nicht mit neurologischen Krankheiten, insbesondere den idiopathischen generalisierten Epilepsien, assoziieren ließen (Sobetzko et al. 2001). Eine weitere Vielfalt des Glycinrezeptors entsteht durch alternatives Spleißen (Becker et al. 2000).

An die Symptomatik der Strychninvergiftung erinnern das neurologische Krankheitsbild der Hyperekplexie (Synonyme: Startle-Disease, Stiff-Baby-Syndrom) und die Phänotypen von Mausmutanten mit Glycinrezeptordefekten (Becker et al. 2000). Die familiäre Form der Hyperekplexie ist durch exzessive Schreckreaktionen (startle reactions) und episodische Muskelsteifheit charakterisiert. Bei ca. 10 % der Patienten finden sich Mutationen des für die  $\alpha$ 1-Untereinheit kodierenden *GLRA1*-Gens auf Chromosom 5q32. In Zusammenarbeit mit der Neurologischen Klinik der Universität Heidelberg konnten pathologische Allelvarianten des *GLRA1*-Gens identifiziert und nach rekombinanter Expression charakterisiert werden (Breitinger 2001). Das  $\alpha$ 1-Polypeptid weist eine hochgradige topologische Organisation auf, wobei den einzelnen Domänen bestimmte Teilfunktionen des Glycinrezeptors zugeordnet werden können. Abhängig von der Position



des Aminosäureaustauschs kann sich die Mutation auf Biogenese, Ligandenbindung, Chloridleitfähigkeit oder Desensitivierungsverhalten des Rezeptorkanals auswirken. So interferiert die in TM 1 gelegene Mutation  $\alpha 1$ (S231R) mit dem Einbau des  $\alpha 1$ -Polypeptids in die Plasmamembran (Humeny et al. 2002). Mutationen der extrazellulären Schleife zwischen TM 2 und 3 stören das "gating", d.h. das Öffnen des durch Glycin besetzten Ionenkanals. In der intrazellulären Schleife zwischen den TM 1 und 2 liegt der Aminosäureaustausch  $\alpha 1$ (P250T), der ebenfalls die Kanalfunktion beeinträchtigt. Bei reduzierter Einzelkanalleitfähigkeit weisen rekombinante  $\alpha 1$ (P250T)-Rezeptoren eine dramatisch beschleunigte Rezeptordesensitivierung auf: Der Ionenkanal schließt sich frühzeitig, obwohl Neurotransmitter vorhanden ist (Saul et al. 1999). Durch hochauflösende kinetische Messungen konnte dieses Verhalten auf eine Stabilisierung des inaktiven Rezeptorkanals zurückgeführt werden. Damit erweist sich die Schleife zwischen TM 1 und 2 als Regulator der Rezeptordesensitivierung (Breitinger et al. 2001). Derzeit wird in Zusammenarbeit mit dem Computer Chemie Centrum (CCC) die Konformation dieser Domäne durch Computer-Modelling untersucht. Darüberhinaus zeigte sich, daß die Allelvarianten des Glycinrezeptors unterschiedliche Reaktionen auf Anästhetika aufweisen. Zur Heterogenität des Glycinrezeptors tragen nicht nur Untereinheiten- und Allelvarianten, sondern auch Spleißvarianten bei. So konnten wir zwei Spleißvarianten der  $\alpha 3$ -Untereinheit identifizieren, die sich durch eine Insertion zwischen TM 3 und 4 und ihre Desensitivierungskinetik unterscheiden (Breitinger et al. 2002). Der inhibitorische Glycinrezeptor wird durch sein intrazelluläres Ankerprotein Gephyrin an der postsynaptischen Membran verankert. Defekte von Gephyrin führen ebenfalls zu hypertonen Bewegungsstörungen. So konnte bei einem Patienten mit einem paraneoplastischen Syndrom Gephyrin als Autoantigen charakterisiert werden (Butler et al. 2000).

Die neurologischen Mausmutanten *spastic*, *spasmodic* und *oscillator* weisen ebenfalls Glycinrezeptordefekte auf. Die *spastische* Maus trägt ein Insertionsmutation im *GlrB*-Gen, wobei ein intronisches LINE-1-Element zu einem Spleißdefekt mit dramatischen Rezeptorverlusten führt. Studien an verschiedenen Mausstämmen zeigen, daß der *spastische* Phänotyp trotz eines identischen Mutantenallels erheblich variieren kann. Auf welchem Wege der Phänotyp durch Hintergrundgene moduliert wird, ist Gegenstand laufender Studien. Ein der  $\beta$ -Mutation der Maus homologes *GLRB*-Allel konnte beim Menschen noch gefunden werden (Sobetzko et al. 2001; Lamp et al. 2001). Die Mutanten *spasmodic* und *oscillator* tragen pathologische *Gla1*-Allele. Während das *spasmodische* Allel  $\alpha 1$ (A52S) die Glycinaffinität mindert, führt eine Mikrodeletion bei der homozygot letalen Nullmutante *oscillator* zum vollständigen Rezeptorverlust. In verhaltensphysiologischen Studien zeigten beide Mutanten eine starke Sensitivierung der akustischen Startle-Reaktion (Plappert et al. 2001). Diese Mauslinien dienen als Therapiemodell-

le für den neuronenspezifischen Gentransfer.

Ansprechpartner: Prof. C.-M. Becker, Dr. K. Becker, Dr. H.-G. Breitinger

## Glycine receptors and the molecular biology of hypertonic motor disorders

The inhibitory glycine receptor, a ligand gated chloride channel of the postsynaptic membrane, is the principal mediator of synaptic inhibition in the central nervous system. Glycine is the major player in the neuronal regulation of muscle tone via centers in spinal cord and brain stem (Becker 2002). Loss of glycinergic inhibition, as observed in strychnine poisoning, leads to exaggerated excitatory impulses. Neuromuscular disinhibition results in painful tetanic seizures which are further reinforced by sensory stimuli. Glycinergic inhibition also contributes to the generation of respiratory rhythm in the corresponding centers of the brain stem (Büsselberg et al. 2001). In addition, glycine receptors are involved in the mediation of inhibitory signals in extrapyramidal motor centers such as the caudate putamen (Darstein et al. 2000).

The glycine receptor is a pentameric protein complex assembled from identical or homologous subunits surrounding a central ion pore. Glycine receptor subunits form a family of protein isoforms, comprising four variants of the ligand-binding subunit ( $\alpha 1$ -4), and one structural  $\beta$  polypeptide. The subunit variants share a common topology: The N-terminal domain, containing determinants for glycine- and strychnine binding, is followed by four transmembrane regions (TM1-4). TM 2 adopts a helical secondary structure and forms the inner lining of the central chloride channel. Surface charges at the mouth of the channel constitute the selectivity filter (Breitinger and Becker, 2002). Subunit variants of the glycine receptor are encoded by individual genes which have been mapped in human and mouse. The chromosomal locus of *GLRA1*, the gene encoding the human  $\alpha 1$  subunit on chromosome 5q32 is identical to the locus of hereditary hyperekplexia, a hypertonic motor disorder. We could identify polymorphisms for the *GLRA3* and *GLRB* genes on chromosome 4, encoding the  $\alpha 3$  and  $\beta$  subunit, respectively. However, these polymorphisms were not associated with neurological disorders, such as idiopathic generalised epilepsies (Sobetzko et al. 2001). Alternative splicing further adds to the diversity of glycine receptors (Becker et al. 2000).

Clinical symptoms of the neurological disorder, hyperekplexia (startle disease, stiff-baby syndrome), as well as phenotypes of mouse mutants carrying glycine receptor defects, resemble sublethal strychnine poisoning (Becker et al. 2000). Familial hyperekplexia is characterized by excessive startle reactions and episodic myoclonus. Approx. 10 % of candidate patients show mutations of the *GLRA*

gene on chromosome 5q32. In cooperation with the Department of Neurology at Heidelberg University, we identified pathological variants of the GLRA1 gene, which were functionally characterized upon recombinant expression (Breitinger et al. 2001). The functional architecture of the  $\alpha 1$  polypeptide allows an assignment of elementary steps of receptor function to defined protein domains. Depending on the position of the amino acid exchange, point mutations can affect biogenesis, ligand binding, chloride conductance, or receptor desensitization. The mutation S231R, located within TM 1, interferes with the correct membrane insertion of the  $\alpha 1$  polypeptide (Humeny et al. 2002). Mutations within the extracellular TM 2-3 loop affect gating, i.e. the close-open transition of the liganded ion channel. The exchange P250T, located within the intracellular TM 1-2 loop, gives rise to reduced single channel conductance and a dramatic increase in receptor desensitization. The ion channel closes and remains in a refractory state despite the continued presence of glycine (Saul et al. 1999). High-resolution kinetic measurements revealed a stabilization of the inactive receptor ion channel as the principal effect of this mutation. The intracellular TM 1-2 loop could thus be identified as a principal regulatory element of receptor desensitization (Breitinger et al. 2001). A functional scan across the TM 1-2 loop identified this entire region as a determinant of ion channel function with position 250 being the most prominent. In cooperation with the Computer Chemistry Center (CCC), the conformation of this domain is investigated by a computer modelling approach. Allelic variants of the glycine receptor also differ in their sensitivity towards anaesthetics. In addition to subunit and allelic variants, alternative splicing contributes to further heterogeneity of glycine receptors. In particular, two splice variants of the  $\alpha 3$  subunit have been identified that differ with respect to the absence or presence of an insert within the TM 3-4 loop and their desensitization properties (Breitinger et al. 2002). Defects of the glycine receptor associated protein gephyrin, responsible for synaptic anchoring, may also lead to hypertonic motor disorders. In a case of paraneoplastic syndrome, gephyrin could be identified as an autoantigen (Butler et al. 2000).

The murine neurological mutants, *spastic*, *spasmodic*, and *oscillator* also exhibit glycine receptor defects. Insertion of an intronic LINE-1 element into the *Glr1b* gene leads to a splice defect and to a dramatic loss of receptor in the mouse mutant *spastic*. Detailed pathological studies showed, that the *spastic* phenotype varies significantly between different mouse strains, despite identical mutant alleles. The mechanism of phenotype modulation by background genes is currently under investigation. A human *GLRB* allele, homologous to the murine  $\beta$ -mutation, has not been found so far (Sobetzko et al. 2001; Lamp et al. 2001). The murine mutants *spasmodic* and *oscillator* are characterized by pathological *Glr1* alleles. The spasmodic

allele  $\alpha 1(A52S)$  leads to reduced glycine affinity, while a microdeletion in the homozygous lethal null mutant oscillator results in total loss of the receptor. Behavioral pharmacology investigations showed a robust sensitization of acoustic startle reactions for both mutants (Plappert et al. 2001). Both mouse strains serve as therapeutic models for neuron specific gene transfer.

Contact: Prof. C.-M. Becker, Dr. K. Becker, Dr. H.-G. Breitinger

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Adriano Aguzzi, Universitätsspital Zürich (Zürich, Schweiz)

Prof. Michele Solimena, Yale University, School of Medicine (New Haven / CT, USA)

Prof. Antoine Triller, Ecole Normale Supérieure (Paris, Frankreich)

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. C.-M. Becker  
BMBF-Schwerpunkt Gentherapie. Entwicklung von Methoden und Modellen zur molekulargenetischen Therapie hereditärer Bewegungsstörungen"

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. C.-M. Becker  
EU, Biomed 2.: "Mutations of glycine receptor subunit genes associated with hypertonic motor disorders" (Koordination: P. Ascher / Paris).

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. C.-M. Becker  
DFG Be 1138/5-3., „Glycinrezeptor-Mutanten der Maus: Identifizierung von Modulatorgenen." Schwerpunktprogramm 1026 'Molekulare Physiologie der Synapse' (Koordination: C.-M. Becker / Erlangen und A. Konnerth / München).

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. C.-M. Becker, Dr. Kristina Becker, Dr. Hans-Georg Breitinger  
DFG, SFB 353, Teilprojekt A3: „Modulation der Funktion des inhibitorischen Glycinrezeptors durch Analgetika und Anästhetika - Charakterisierung nativer und pathologischer Allelvarianten."

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Saul, B., Kuner, T., Sobetzko, D., Brune, W., Hanefeld, F., Meinck, H.-M., Becker, C.-M. (1999) Novel GLRA1 missense mutation (P250T) in dominant hyperekplexia defines an intracellular determinant of glycine receptor channel gating. *J. Neurosci.* 19: 869-877

Becker, K., Breitinger, H.-G., Becker, C.-M. (2000) The inhibitory glycine receptor as a model of hereditary channelopathies. In: *Channelopathies* (Herausg.: Lehmann-Horn, F.) Elsevier: Amsterdam, 199-222

Butler, M. H., Hayashi, A., Ohkoshi, N., Villmann, C., Becker, C.-M., Feng, G., de Camilli, P., Solimena, M. (2000) Autoimmunity against gephyrin in stiff man syndrome. *Neuron* 26: 307-312

Darstein, M., Landwehrmeyer, G.B., Kling, C., Becker, C.-M., Feuerstein, T.J. (2000) Strychnine-sensitive glycine receptors in rat caudatoputamen are expressed by cholinergic interneurons. *Neuroscience* 96: 33-39

Breitinger, H.-G. (2001) Fast kinetic analysis of ligand-gated ion channels. *Neuroscientist* 7: 95-103

Breitinger, H.-G., Villmann, C., Becker, K., Becker, C.-M. (2001) Opposing effects of molecular volume and charge at the hyperekplexia site  $\alpha 1(P250)$  govern glycine receptor activation and desensitization. *J. Biol. Chem.* 276: 29657-29663

Büsselberg, D., Bischoff, A.M., Becker, K., Becker, C.-M., Richter, D.W. (2001) The respiratory rhythm in mutant oscillator mice. *Neurosci Lett.* 316: 99-102

Lamp, K., Humeny, A., Nikolic, Z., Imai, K., Adamski, A., Schiebel, K., Becker, C.-M. (2001) The murine GABA $\beta$  receptor 1: cDNA cloning, tissue distribution, structure of the *Gabbr1* gene, and mapping to chromosome 17. *Cytogenet. Cell Genet.* 92: 116-121

Plappert, C.F., Pilz, P.K.D., Becker, K., Becker, C.-M., Schnitzler, H.-U. (2001) Increased sensitization of acoustic startle response in spasmodic mice with a mutation of the glycine receptor  $\alpha 1$ -subunit gene. *Behav. Brain Res.* 121: 57-67

Sobetzko, D., Sander, T., Becker, C.-M. (2001) Genetic variation of the human glycine receptor subunit genes *GLRA3* and *GLRB* and susceptibility to idiopathic generalized epilepsies. *Am. J. Med. Genet.* 105: 534-538

## 2. NMDA-Rezeptoren und Neurodegeneration

Glutamat ist der häufigste exzitatorische Neurotransmitter des zentralen Nervensystems. NMDA-Rezeptoren stellen eine Untergruppe der synaptischen Glutamatrezeptoren dar (Charton et al. 1999; Strutz et al. 2002), deren Untereinheiten drei Genfamilien umfassen. Über die Komplexstruktur der Isoformen dieses wichtigen Rezeptorproteins und deren Expressionsmuster im Nervensystem ist noch sehr wenig bekannt. Während der Entwicklung treten altersabhängige Veränderungen der Untereinheitenzusammensetzung des Rezeptorkomplexes auf, die zu funktionell unterschiedlichen Rezeptorpopulationen führen. Untersuchungen mit Hilfe von Antikörpern gegen synthetische NMDA-Rezeptor-Peptide zeigen, daß der NMDA-Rezeptor als ein oligomerer Komplex mit einem Molekulargewicht von bis zu 690 kDa existiert. Über die Funktion als glutamatgesteuerter Kationenkanal der Synapse hinaus scheint der NMDA-Rezeptor auch an der extraneuralen Signalübertragung beteiligt zu sein. Eine massive Expression der NR2B-Variante des NMDA-Rezeptors fand sich im Myokard der embryonalen Ratte, wo das Rezeptorprotein mit intrazellulären Membranen assoziiert zu sein scheint. Erste Hinweise deuten auf eine mögliche Beteiligung kardialer NMDA-Rezeptoren an der Calciumregulation des embryonalen Herzmuskels hin (Seeber et al. 2000). Bei Schlaganfall, Neurotrauma und neurodegenerativen Krankheiten (Druschky et al. 2001) soll die exzessive Freisetzung von Glutamat in Gehirn und Rückenmark zu einer exzessiven Aktivierung von NMDA-Rezeptoren führen. Diese Bedingungen lösen einen massiven Calciumeinstrom in das Zytosol aus und führen zum Zelltod. Tatsächlich läßt sich dieser exzitotoxische Zelltod durch Inhibitoren des NMDA-Rezeptors verhindern. In laufenden Studien werden diese exzitotoxischen Mechanismen an Zellkulturmodellen für Neurotrauma und retinale Degeneration bei Glaukomen (Becker 1999) untersucht. Dabei interessiert vor allem, ob die erhöhte Vulnerabilität, die für bestimmte Zelltypen der Retina beschrieben ist, durch die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren erklärt werden kann. Als Modell des neuronalen Zelltods dient uns die Induktion des neuronalen Zelluntergangs durch Toxinfraktionen der taiwanesischen Grubenotter *Bungarus multicinctus* (Herkert et al. 2001).  $\beta$ -Bungarotoxin ist ein extrem effizienter Induktor der neuronalen Apoptose ( $EC_{50} < 10^{-12}$  M). Als entscheidendes Signal für den Untergang der geschädigten Neurone konnten wir die durch  $\beta$ -Bungarotoxin induzierte Bildung von Sauerstoffradikalen identifizieren. Dabei gelang es, den apoptotischen Zelltod der geschädigten Nervenzellen durch Radikalfänger nahezu vollständig zu blockieren. Das  $\beta$ -Bungarotoxin-Modell sollte sich sehr gut zur Analyse von Sauerstoffradikal-vermittelten neurodegenerativen Noxen eignen (Herkert et al. 2002).

Ansprechpartner: Prof. C.-M. Becker

## NMDA-Receptors and neurodegeneration

Glutamate is the most common excitatory neurotransmitter of the central nervous system. NMDA receptors represent a sub-group of synaptic glutamate receptors (Charton et al. 1999; Strutz et al. 2002), which comprises three families of subunit genes. However, little is known about the complex structure of this important receptor protein and the distribution of its protein isoforms throughout the nervous system. During development, age dependent alterations in receptor subunit composition are observed that result in functionally distinct receptor populations. Following the generation of antibody probes against synthetic peptide sequences, the NMDA receptor was characterized as an oligomeric complex with a molecular weight of 690 kDa. In addition to its function as a glutamate gated cation channel, the NMDA receptor appears also to be involved in extraneural signal transduction. The NR2B variant of the NMDA receptor has been found to be strongly expressed in the myocardium of embryonic rats where the receptor protein appears to be associated with intracellular membranes. Initial evidence suggests that cardiac NMDA receptors may be involved in the regulation of calcium in the embryonic myocardium (Seeber et al. 2000). During stroke, neurotrauma and in neurodegenerative diseases (Druschky et al. 2001), a massive release of glutamate is thought to result in excessive activation of NMDA receptors in the brain and spinal cord. These conditions lead to a massive influx of calcium into the cytosol, triggering mechanisms of cell death. In agreement with this model, this type of excitotoxic cell death can be prevented by application of NMDA receptor antagonists. Our current studies focus on the role of these excitotoxic receptor mechanisms in cell culture models of CNS trauma and retinal degeneration in glaucoma (Becker 1999). According to our working hypothesis, we analyze whether an increased neuronal vulnerability, as observed for retinal cell fractions, correlates with the activation of NMDA receptors. Serving as a model for neurodegeneration, the induction of neuronal cell death by toxin fractions from the Taiwanese banded crait, *bungarus multicinctus* (Herkert et al. 2001), is analyzed. It has turned out that  $\beta$ -bungarotoxin is an extremely efficient inducer of neuronal apoptosis ( $EC_{50} < 10^{-12}$  M). In this paradigm, the formation of reactive oxygen species by  $\beta$ -bungarotoxin is essential for the induction of neuronal cell death. Accordingly, apoptotic cell death of toxin treated neurons is almost completely prevented by radical quenchers. The cell culture model of  $\beta$ -bungarotoxin induced cell death should be a valuable tool to further analyse neurodegenerative processes mediated by reactive oxygen species (Herkert et al. 2002).  
Contact: Prof. C.-M. Becker

**Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Dr. Ken Buechler, Biosite Inc. (San Diego / CA, USA)

Prof. Antoine Triller, Ecole Normale Supérieure (Paris, Frankreich)

Prof. Steven Waxman, Yale University, School of Medicine (New Haven / CT, USA)

**Finanzierung / Funding***Projektleiter / Principal Investigator: Prof. C.-M. Becker*

Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, „Reinigung eines exzitotoxischen Faktors aus dem Serum von Patienten mit Critical Illness-Neuropathie“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. C.-M. Becker*

BMBF-Schwerpunkt Neurotraumatologie Südwest, „Rezeptormechanismen der posttraumatischen Exzitotoxizität“ (Koordination: J. Dichgans, L. Ackermann / Tübingen).

*Projektleiter / Principal Investigators: Prof. C.-M. Becker*

DFG, SFB 539, Teilprojekt A3: „Rezeptormechanismen der retinalen Degeneration“

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Becker, C.-M. (1999) Neurotransmitter receptors as potential targets of glaucoma pathogens. In: Pathogenesis and risk factors of glaucoma (Herausg.: Gramer, E., Grehn, F.) Springer-Verlag: Berlin/Heidelberg.

Charton, J.P., Herkert, M., Becker, C.-M., Schröder, H. (1999) Cellular and subcellular localization of the 2B-subunit of the NMDA receptor in the adult rat telencephalon. *Brain Res.* 816: 609-617Seeber, S., Becker, K., Rau, T., Eschenhagen, T., Becker, C.-M., Herkert, M. (2000) Transient expression of NMDA receptor subunit NR2B in the developing rat heart. *J. Neurochem.* 75: 2472-2477Druschky, A., Herkert, M., Radespiel-Tröger, M., Druschky, K., Hund, E., Becker, C.-M., Hiltz, M.J., Erbguth, F., Neundörfer, B. (2001) Critical illness polyneuropathy: Clinical findings and cell culture assay of neurotoxicity assessed by a prospective study. *Intensive Care Med.* 27: 686-693Herkert, M., Shakhman, O., Schweins, E., Becker, C.-M. (2001)  $\beta$ -Bungarotoxin is a potent inducer of apoptosis in cultured rat neurons by receptor-mediated endocytosis. *Eur. J. Neurosci.* 14: 821-828**3. Signaltransduktion in der Retina: Aminosäure-Transmitter**

Im zentralen Nervensystem werden Informationen durch das Zusammenspiel verschiedener Ionenkanäle verarbeitet. Rezeptoren für Neurotransmitter nehmen eine entscheidende Rolle in der synaptischen Signalübertragung wahr und sind meist spezifisch an Synapsen lokalisiert. Glutamat und  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) sind die wichtigsten erregenden und hemmenden Neurotransmitter im zentralen Nervensystem. Wir untersuchen am Beispiel von Bändersynapsen retinaler Bipolarzellen, welche Proteine mit Glutamat- und GABA-Rezeptoren wechselwirken. Mit Hilfe der 'Yeast Two-Hybrid'-Technik konnten neue Protein-Protein Interaktionen erkannt und makromolekulare Signalkomplexe identifiziert werden. Es zeigte sich, daß Proteine, die eine funktionelle Einheit darstellen auch physikalisch verbunden sind. Schließlich sind diese Komplexe auch an der synaptischen Verankerung von Glutamat und GABA Rezeptoren in Nervenzellen beteiligt.

Bei den verschiedenen Formen der Glaukome kommt es zum Absterben retinaler Ganglienzellen bis hin zur völligen Erblindung. Neuere Studien zeigen, daß bei dieser Krankheit neben der oft beobachteten Erhöhung des Augeninnendrucks weitere Faktoren eine Rolle spielen. Um die zum Untergang retinaler Ganglienzellen führenden Prozesse besser

zu verstehen, ist ein breiteres Wissen über die Funktion beteiligter Proteine nötig. Mit Hilfe der Seriellen Analyse der Gen Expression (SAGE), die simultan und quantitativ alle exprimierten Gene eines Gewebes erfaßt, untersuchen wir das Genexpressionsprofil sowohl an Netzhäuten von Glaukoma-Patienten als auch im Mausmodell. Auf diese Weise sollen neue Proteine und Signalketten erkannt werden, die in der Pathogenese von Glaukomen eine Rolle spielen.

Ansprechpartner: **Dr. Ralf Enz****Signal transduction in retina: Amino acid transmitters**

Information processing in the central nervous system is achieved by the concerted activation of ion channels. Neurotransmitter receptors play an important role in synaptic signal transduction and are mostly localized specifically at synaptic sites. Glutamate and  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) are the most important excitatory and inhibitory neurotransmitters in the central nervous system. Using the ribbon synapse of retinal bipolar cells as an example, we investigate proteins binding to glutamate and GABA receptors. The yeast two-hybrid technique offers the possibility to recognize new protein-protein interactions and thus to identify macromolecular signalling complexes. It becomes evident that proteins forming a functional entity are also physically linked at a molecular level. Finally, these complexes are also involved in the synaptic localization of glutamate and GABA receptors in neurons.

The different variants of glaucoma lead to the death of retinal ganglion cells which finally result in blindness. Recent evidence indicates that factors other than the classically observed elevated intraocular eye pressure are involved in this disease. To better understand the pathways leading to ganglion cell death, more information about the proteins involved is necessary. We analyze gene expression profiles of retinae of glaucoma patients and in a mouse model, using the Serial Analysis of Gene Expression (SAGE), a technique that simultaneously and quantitatively analyzes all genes expressed in a given tissue. That way, new proteins and signalling pathways involved in glaucoma can be identified.

Contact: **Dr. Ralf Enz****Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Prof. Garry Cutting, Johns Hopkins University, School of Medicine (Baltimore / MD, USA)

Prof. Michael Pasternack, University of Helsinki (Helsinki, Finland)

**Finanzierung / Funding***Projektleiter / Principal Investigator: Dr. R. Enz*DFG, EN-349/2-1, „Identifizierung von Proteinen zur synaptischen Lokalisation von GABA<sub>C</sub> Rezeptoren.“*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. R. Enz*

DFG, SFB 539: Teilprojekt A5, „Analyse des Transkriptoms absterbender retinaler Ganglienzellen“

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Enz, R., Cutting, G.R. (1999) GABA<sub>C</sub> receptor  $\rho$  subunits are heterogeneously expressed in the human CNS and form homo- and heterooligomers with distinct physical properties. *Eur. J. Neurosci.* 11: 41-50

Enz, R., Cutting, G.R. (1999) Identification of 70 amino acids important for GABA<sub>C</sub> receptor  $\rho$  subunit assembly. *Brain Res.* 846: 177-185

Enz, R., Ross, B.J. and Cutting, G.R. (1999) Expression of the voltage-gated chloride channel ClC-2 in rod bipolar cells of the rat retina. *J. Neurosci.* 22: 9841-9847

Enz, R. (2001) GABA<sub>C</sub> Receptors: A Molecular View. *Biological Chemistry* 382: 111-1122.

**4. Purinerge Signaltransduktion**

Extrazelluläres ATP und andere Nukleotide regulieren die Funktion vieler Zellen und Organe über membrangebundene purinerge Rezeptoren (P2Rs). Die angeschlossenen Signaltransduktionsketten haben Einfluß auf ganz unterschiedliche Prozesse wie Regulation des Blutdrucks, der Thrombozytenaggregation, Schmerzentstehung, Differenzierung oder zellulärer Antworten während der Entzündungsreaktion. Ziele unserer Arbeiten sind die Definition und Charakterisierung gewebsspezifischer P2-Rezeptoren. Ein weiterer Fokus liegt auf der biochemischen Analyse membrangebundener Ecto-Nucleotidasen, die das purinerge Signalsystem modulieren. Extrazelluläre Nukleotide in hoher Konzentration, ebenso wie bioaktive Calcium-Phosphat-Keramiken, die als Knochenersatz in der Medizin eingesetzt werden, aber auch chemisch synthetisierte Fettsäureozonoide, haben cytostatische oder cytotoxische Wirkung auf eine Vielzahl normaler und transformierter Zellen. Die Ziele unserer Untersuchungen sind die quantitative Analyse solcher wachstumshemmender Effekte, die ganz unterschiedliche Reaktionsketten in den Zellen auslösen, die dann zu Differenzierung, Apoptose oder Nekrose führen können. Die möglicherweise beteiligten Rezeptoren, die angebundenen Signalsysteme und die entscheidenden biochemischen Reaktionsschritte werden untersucht. Mechanismen, die zu Anpassungs- und Resistenzphänomen der Zellen gegenüber jenen Stresssituationen führen, sollen aufgeklärt werden.

Ansprechpartner: Prof. Dr. Adaling Ogilvie

**Purinergic signal transduction**

Extracellular ATP and other nucleotides regulate the function of various cells and organs via membrane-bound purinergic receptors (P2Rs). The receptor-coupled signalling systems exhibit significant influences on a variety of essential processes such as regulation of blood pressure, hemostasis, pain development, cell differentiation, and defined cellular reactions during tissue inflammation. The goals of our investigation are to define and to characterize the tissue-specific P2 receptors as well as their signal transduction systems. Another focus of research is the

biochemical analysis of membrane-bound ectonucleotidases which modulate the purinergic signalling system. High concentrations of extracellular nucleotides, as well as bioactive calcium phosphate ceramics which are used as bone implantation material in surgery, as well as ozonized fatty acids exhibit cytostatic or even cytolytic effects on a variety of normal and transformed cells in culture. The goals of our investigations are the quantitative analysis of those growth inhibitory effects which lead to quite diverging cellular reactions such as differentiation, apoptosis, and necrosis. The potential receptors involved, the coupled signalling systems, as well as the significant biochemical reactions are investigated. The mechanisms leading to cellular adaptation and resistance to those stress situations shall be elucidated.

Contact: Prof. Adaling Ogilvie

**Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Prof. Eliezer Rapaport (Boston / MA, USA)

**Finanzierung / Funding**

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. A. Ogilvie, Dr. G. Steidl  
Carstens-Stiftung SO 12/01.185/95

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Berchthold, S., Ogilvie, A.L.J., Bogdan, C., Mühl-Zürbes, P., Ogilvie, A., Schuler, G., Steinkasserer, A. (1999) Human monocyte derived dendritic cells express functional P2X and P2Y receptors as well as ecto-nucleotidases. *FEBS Lett.* 458: 424-428

von Drygalski, A., Ogilvie, A. (2000) Ecto-diadenosine 5',5''-P<sub>1</sub>,P<sub>4</sub>-tetrakisphosphate(Ap4A)-hydrolase is expressed as an ectoenzyme in a variety of mammalian and human cells and adds new aspects to the turnover of Ap4A. *Biofactors* 11: 179-187

Adrian, K., Bernhard, M.K., Breiting, H.G., Ogilvie, A. (2000) Expression of purinergic receptors (ionotropic P2X1-7 and metabotropic P2Y1-11) during myeloid differentiation of HL-60 cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1492: 127-138.

Pfister, M., Ogilvie, A., da Silva, C., Grahner, G., Guse, A.H., Hauschildt, S. (2001) NAD degradation and regulation of CD 38 expression by human monocytes/macrophages. *Eur. J. Biochem.* 268: 5601-5608

Schneider, C., Wiendl, H., Ogilvie, A. (2001) Biphasic cytotoxic mechanism of extracellular ATP on U 937 human histiocytic cells: Involvement of adenosine generation. *Biochim. Biophys. Acta* 1538: 190-205.

**5. DNA-Polymorphismen und MALDI-TOF Massenspektrometrie als neue Methode zur Analyse genetischer Heterogenitäten**

Das Gen *PPP2R3L* kodiert eine regulatorische Untereinheit der Proteinphosphatase 2A und ist in der telomer-nahen pseudoautosomalen Region der menschlichen Geschlechtschromosomen X und Y lokalisiert. Vergleichende Sequenzierungen ergaben, daß diese Region überdurchschnittlich viele DNA-Polymorphismen enthält. Insbesondere Einzelbasenunterschiede (SNPs) sind mit 1: 180 bp gegenüber 1:1000 bp im übrigen Genom deutlich erhöht. Die erhöhte Polymorphismusrate des *PPP2R3L*-Gens könnte durch eine erhöhte Rekombinationsrate im Telomerbereich der Geschlechtschromosomen, den hohen GC-Gehalt des Gens oder durch evolutionäre Veränderungen innerhalb der pseudoautosomalen Region hervorgerufen werden. Durch Vergleich mit dem ho-

mologen, aber autosomal lokalisierten Gen *PPP2R3* wird der Einfluß dieser Faktoren untersucht. Nachdem nicht nur Proteinkinasen sondern auch Proteinphosphatasen eine wichtige Rolle in der Carcinogenese spielen, mehrere Untereinheiten der Proteinphosphatase 2A während der Tumorentstehung Veränderungen aufweisen und es Hinweise auf ein Tumorsuppressorgen im telomernahen Bereich der Geschlechtschromosomen bei Brustkrebs gab, werden die SNPs des *PPP2R3L*-Gens als Marker für eine Allelverlust-Untersuchung (LOH) bei sporadischem Mamma-Ca. verwendet. SNPs dienen zunehmend als Marker für Assoziationsstudien, die eine Resistenz bzw. eine Suszeptibilität gegenüber Erkrankungen darstellen. Deshalb soll mit Hilfe eines Kandidatengenansatzes untersucht werden, ob es bei Rindern DNA-Polymorphismen gibt, die mit einer erhöhten oder erniedrigten Anfälligkeit gegenüber einer BSE-Infektionen gekoppelt sind. Die Matrix-unterstützte Laser Desorption/Ionization Flugzeit (matrix-assisted laser desorption / ionization time-of-flight, MALDI-TOF) Massenspektrometrie (MS) stellt eine moderne Methode zur exakten Bestimmung der molekularen Masse von Biomolekülen dar. Aufgrund der hohen molekulare Auflösung, Genauigkeit, Sensitivität, Reproduzierbarkeit und den Hochdurchsatzigenschaften stellt die MALDI-TOF-MS eine neue Methode zur Analyse von genetischen Heterogenitäten in der Molekularen Medizin dar. Basierend auf den Daten, die durch das Humane Genomprojekt sowie Assoziations- und klinischen Studien zur Verfügung gestellt werden, rücken genetische Heterogenitäten mit klinisch-diagnostischer Relevanz zunehmend in den Blickpunkt der Forschung. Die Analyse von genetischen Heterogenitäten wie Punktmutationen, Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs), Deletionen, Insertionen und Mikrosatelliten-Instabilitäten sind somit wichtige Ziele in der Molekularen Medizin. Unsere Forschungsgruppe entwickelt und optimiert Methoden zur Probenvorbereitung und für die Analyse dieser genetischen Heterogenitäten mittels MALDI-TOF-MS. Basierend auf den etablierten Methoden wurden MALDI-TOF-MS Testsysteme zur Genotypisierung entwickelt und in klinischen Studien angewendet (z.B. Thrombose, Hyperekplexie, Aborte, Tumoren). Weiterhin wird die MALDI-TOF-MS in der Proteomanalyse genutzt, um Proteine / Peptide und deren Modifikationen nach 2D-Gelelektrophorese bzw. HPLC zu identifizieren (Peptid-Mapping, Peptidmassen-Fingerabdrücke).

Ansprechpartner: PD Dr. Katrin Schiebel, Dr. A. Humeny

### **DNA polymorphisms and MALDI-TOF Mass Spectrometry as a new technology for analysis of genetic heterogeneity**

The gene *PPP2R3L* encodes a regulatory subunit of protein phosphatase 2A. Comparative sequencing of two different alleles of this gene revealed a significantly elevated polymorphism rate. The frequency of single nucleotide polymorphisms (SNPs) was elevated from 1:1000 bp to

1:180 bp. This elevation in polymorphism rate in *PPP2R3L* may be attributed to the high recombination rate within the telomeric part of sex chromosomes, a high GC-content as well as evolutionary alterations within the pseudoautosomal region. We expect that a detailed comparison of *PPP2R3L* and its autosomally localized homologue *PPP2R* will show to what an extent these factors affect the polymorphism rate observed. In addition to protein kinases, protein phosphatases play an important role in carcinogenesis. Several subunits of protein phosphatase 2A have been shown to be affected during carcinogenesis and tumor progression. In association studies, SNPs are used as markers for genes leading to susceptibility or resistance to a particular disease. Mapping of a potential tumor suppressor gene in the telomeric part of sex chromosomes in breast cancer lead us to analyze SNPs within the *PPP2R3L* gene. Using the MALDI-TOF-MS technology, these SNPs serve as markers for the loss of heterozygosity in breast cancer. Relying on a candidate gene approach, we are currently testing whether informative DNA polymorphisms exist in different bovine breeds associated with resistance or susceptibility to BSE after infection.

Matrix-assisted laser desorption / ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS) is a modern method for the determination of exact molecular masses of biomolecules. Due to its high molecular resolution, accuracy, sensitivity, reproducibility as well as high-throughput properties, MALDI-TOF-MS represents an analytical platform technology in genomics and proteomics. Based on the data provided by the Human Genome Project as well as association and clinical studies, increasing attention will be paid to genetic heterogeneities relevant to clinical diagnostics. Genetic heterogeneities such as point mutations, SNPs, deletions, insertions and microsatellite instabilities are interesting targets in molecular medicine. Our group has developed and optimized methods for sample preparation and for the analysis of these genetic heterogeneities by MALDI-TOF-MS. On the basis of the established methods, we developed MALDI-TOF-MS assays for genotyping and applied them in clinical studies (e.g. thrombosis, hyperekplexia, abortions, cancer). Furthermore, MALDI-TOF-MS is used in proteomics to identify proteins and / or peptides and their modifications following 2D-gel electrophoresis and HPLC (peptide mapping, peptide mass finger prints).

Contact: PD Dr. Katrin Schiebel, Dr. A. Humeny

#### **Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Dr. Ken Buechler, Biosite Inc. (San Diego / CA, USA)

Prof. Hermona Soreq, Hebrew University (Jerusalem, Israel)

#### **Finanzierung / Funding**

Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Katrin Schiebel  
Johannes- und Frieda-Marohn-Stiftung, „Mutationsanalyse des Proteinphosphatase *PPP2R3L*-Gens und der flankierenden Regionen in Brust- und Nierenkarzinomen.“

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Katrin Schiebel*  
DFG, Schi 451/5-1, „Zusammenhang von Genlokalisierung, Rekombinationshäufigkeit und Polymorphismusrate am Beispiel der regulatorischen Untereinheiten der Proteinphosphatase PPP2R3 und PPP2R3L.“

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Huff, T., Ballweber, E., Humeny, A., Bonk, T., Becker, C.-M., Müller, C.S.G., Mannherz, H.G., Hannappel, E. (1999) Thymosin  $\beta$ 4 serves as a glutaminyl substrate of transglutaminase. Labeling with dansylcadaverine does not abolish interaction with G-actin. *FEBS Letters* 464: 14-20.

Schiebel, K., Meder, J., Rump, A., Rosenthal, A., Winkelmann, M., Fischer, C., Bonk, T., Humeny, A., Rappold, G.A. (2000) An elevated rate of DNA variability in the genomic region of the phosphatase PPP2R3L gene in the human pseudoautosomal region. *Cytogenet. Cell Genet.* 91: 224-230.

Bonk, T., Humeny, A. (2001) MALDI-TOF-MS analysis of protein and DNA. *Neuroscientist* 7: 6-12.

Humeny, A., Bonk, T., Berkholz, A., Wildt, L., Becker, C.-M. (2001) Genotyping of thrombotic risk factors by MALDI-TOF mass spectrometry. *Clin. Biochem.* 34: 531-536.

European Molecular Biology Organisation: EMBO-Course in 'Molecular Neurophysiology', Hebrew University Jerusalem (01.-10.2.1999, Jerusalem, Israel)

Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM): Analytica Congress 2000, Molecular medicine: Novel tools in immediate diagnostics' (11.-14.04.2000, München).

Jahrestagung der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM); Kongress-Symposium 'Mouse Models of Human Disease' (10.-13.10.2000, München)

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

DNA-Sequenzierautomat (Applied Biosystems)

Phosphormager (Molecular Dynamics)

MALDI-TOF-Massenspektrometer (Bruker Daltoniks)

**Anhang / Appendix**

**Dissertationen / Doctorate theses**

Kling, Claudia, Dipl. Biol.: Regulation des inhibitorischen Glycinrezeptors bei genetischen und traumatischen Defekten des motorischen Systems. Fakultät für Biologie der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg (1999).

Nikolic, Zeljko, Arzt: Molekulare und funktionelle Charakterisierung des humanen Glycinrezeptor-Gens GLRA3 (1999).

Bonk, Thomas, Dipl. Biochem.: Entwicklung und Anwendung eines hochdurchsatztauglichen massenspektrometrischen Verfahrens zur DNA Analyse. Naturwissenschaftliche Fakultät II der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (2000).

Schneider, Christian, cand. med.: Mechanismen der Zytotoxizität von extrazellulärem Adenosin-5'-Triphosphat (ATP) auf U-937 humane histiozytäre Lymphom-Zellen (2000).

Adrian, Kathrin, cand. med.: Regulation purinerger Rezeptoren (P2X1-7 und P2Y1-11) und Ektonukleotidasen während der Differenzierung humaner Blutzellen (2001).

Bernhard, Matthias, cand. med.: Expression purinerger Rezeptoren (P2X1-7 und P2Y1-11) in humanen Blutzellen und Charakterisierung eines neuen P2Y-homologen Rezeptors der Ratte. (2001).

Ballhausen, Diana (geb. Sobetzko), Ärztin: Allelvarianten des inhibitorischen Glycinrezeptors bei hypertonen Bewegungsstörungen (2001).

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Cord-Michael Becker:  
Gesellschaft deutscher Chemiker (GDCh): Kommission zur Reform des Chemiestudiums (Life Sciences)  
Gesellschaft für Neurowissenschaften: Sprecher der Sektion Molekulare Neurobiologie;  
Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM): Sprecher der Studiengruppe Molekulare Medizin  
Editorial Board: Neuroforum  
Editorial Board: The Neuroscientist

Dr. Hans-Georg Breiting:  
Editorial Board: Current Medicinal Chemistry - CNSA

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Dr. Zeljko Nikolic: Promotionspreis der Staedterstiftung 2000

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses**

Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM): Gemeinsame Jahrestagung der Studiengruppen 'Molekulare Medizin' und 'Biochemische Pharmakologie und Toxikologie' (08.-09. Oktober 1999, Erlangen)

## Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie

Chair of Biochemistry and Pathobiochemistry

Institut für Biochemie  
Emil-Fischer-Zentrum,  
Fahrstrasse 17, D-91054 Erlangen

### Ansprechpartner / Contact:

Prof. Dr. M. Wegner  
Tel.: ++49 (0)9131/85-24620  
Fax: ++49 (0)9131/85-22484  
E-Mail: M.Wegner@biochem.uni-erlangen.de

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Wegner, Michael <i>Lehrstuhlinhaber / Chairman</i>	Prof. Dr. rer. nat.	M.Wegner@	-24620
Hannappel, Ewald	Prof. Dr. rer. nat.	EH@	-24187
Brand, Karl <i>emeritiert 1.4.99</i>	Prof. Dr. med.	K.Brand@	-24604
Rosorius, Olaf	PD Dr. rer. nat.	Rosorius@	-24634
Huff, Thomas	PD Dr. rer. nat.	T.Huff@	-22486

### Forschungsschwerpunkte

- Entwicklungsneurobiologie der Transkriptionsfaktoren
- Signaltransduktion an der sich bildenden neuromuskulären Synapse
- $\beta$ -Thymosine, Substrat von Transglutaminasen bei Blutgerinnung, Angiogenese, Wundheilung und Apoptose

### Research Focus

- Developmental neurobiology of transcription factors
- Signal transduction processes at the forming neuromuscular synapse
- $\beta$ -Thymosins, Substrates of Transglutaminases during Blood Coagulation, Angiogenesis, Wound Healing, and Apoptosis



## 1. Entwicklungsneurobiologie der Transkriptionsfaktoren

Die Arbeitsgruppe von Dr. Wegner identifiziert und charakterisiert transkriptionelle Regulatorproteine, die an der Determination und Differenzierung neuraler, insbesondere glialer Zellen während der Entwicklung des Säuger-Nervensystems beteiligt sind. Die Arbeiten konzentrieren sich mit Sox Proteinen, POU-Domänen Proteinen und GCM Proteinen auf drei Transkriptionsfaktorfamilien und sollen zu einem besseren Verständnis von Entwicklungsdefekten, Tumorigenese und regenerativen Prozessen im Nervensystem führen.

### Sox Proteine

Wir haben Sox 10 aus Ratte, Maus, Mensch und Huhn isoliert. Während der Embryogenese wird Sox10 zunächst in den Zellen der Neuralleiste und ihren Derivaten exprimiert. Während späterer Phasen erfolgt eine Eingrenzung auf die Gliazellen des peripheren Nervensystems. Zu dieser Zeit beginnt auch die Expression im Zentralnervensystem in einem Muster, das für ein selektives Vorkommen in Oligodendrozyten-Vorläuferzellen spricht. Im adulten Zentralnervensystem ist Sox10 dann in den reifen Myelin-bildenden Gliazellen, den Oligodendrozyten, zu finden. Mutation oder Deletion des Sox10-Gens führt zu Störungen der Neuralleistenentwicklung, wie aus der spontan entstandenen Maus-Mutante Dominant megacolon (Dom) und einer in unserem Labor erzeugten Sox10-defizienten Maus ersichtlich ist. Beide genetische Veränderungen sind im homozygoten Zustand embryonal letal und führen zu einem Verlust von Gliazellen im gesamten peripheren Nervensystem. Melanozyten und Zellen des enterischen Nervensystems fehlen ebenfalls. Die Entwicklung der Oligodendrozyten im zentralen Nervensystem hingegen ist erst auf Stufe der terminalen Differenzierung gestört. Im heterozygoten Zustand sind die Mäuse lebensfähig, weisen aber eine Kombination von Pigmentstörungen und Aganglionose des distalen Colons auf. Eine ähnliche Symptomatik wird auch bei Patienten mit heterozygoten Sox10-Mutationen beobachtet, die unter einer Kombination von Morbus Hirschsprung und Waardenburg-Syndrom (HSCR/WS) leiden. Einige der Patienten weisen zusätzliche neurologische Defekte mit Ähnlichkeit zu Charcot-Marie-Tooth Typ-1 und/oder Pelizäus-Merzbacher Erkrankung auf. Derzeit zielen unsere Untersuchungen auf die Darstellung der molekularen Wirkmechanismen des Sox10-Proteins. Wir identifizieren Zielgene, Regulatoren und Interaktionspartner des Sox10-Proteins. Bereits identifizierte Zielgene umfassen die Gene für die Myelin-Proteine P0, MBP und PLP und für die Rezeptor-Tyrosinkinase ErbB3 (in Gliazellen), sowie die Gene für den Transkriptionsfaktor MITF und für das Tyrosinase-verwandte Protein 2 (in Melanozyten). Eng verwandt zu Sox10 ist Sox8. Es wird breit während der Maus-Embryogenese in einem Muster exprimiert, das erheb-

lich mit dem von Sox10 und Sox9 überlappt. Zur Funktionsbestimmung haben wir eine Sox8-defiziente Maus erzeugt. Diese Mäuse sind lebensfähig im homozygoten Zustand, weisen aber eine erhebliche Gewichtsreduktion auf. Die Ursache der Gewichtsreduktion wird derzeit untersucht.

### POU-Domänen Proteine

Das POU-Domänen Protein Tst-1/Oct6/SCIP wird sowohl in Gliazellen als auch in Neuronen exprimiert. Gezielte Deletion des Tst-1/Oct6/SCIP-Gens der Maus führt zu einer vorzeitigen Arretierung der peripheren Gliazell-Differenzierung und damit verbunden zu einem Myelinisierungsdefekt im peripheren Nervensystem. Unsere Arbeitsgruppe konnte Tst-1/Oct6/SCIP auch in Gliazellen des Zentralnervensystems entdecken. Im Gegensatz zu Schwannzellen, den Gliazellen des peripheren Nervensystems, exprimieren Oligodendrozyten des zentralen Nervensystems zusätzlich Brn-1 und Brn-2, zwei andere, nah verwandte POU-Domänen-Proteine. Diese drei POU-Domänen Proteine werden in Oligodendrozyten während der Entwicklung koexprimiert. Ihre funktionelle Redundanz mag erklären, warum trotz Deletion des Tst-1/Oct6/SCIP-Gens keine stärkere Störung der zentralnervösen Myelinisierung nachzuweisen ist. Tst-1/Oct6/SCIP ist wahrscheinlich ein wichtiger Faktor für die Glia-Spezifität von JC Virus. Dieses Virus verursacht eine demyelinisierende Erkrankung in immunsupprimierten Patienten. Unsere Untersuchungen weisen darauf hin, dass ein komplexes Wechselspiel zwischen Tst-1/Oct6/SCIP und viralen Proteinen besteht, welches in der Summe zu einer dramatischen Verstärkung der viralen Gen-Expression in infizierten Zellen führt. Durch die exakte Analyse der Interaktion zwischen Tst-1/Oct6/SCIP und viralen Proteinen hoffen wir Informationen über die zellulären Interaktionspartner von Tst-1/Oct6/SCIP zu erlangen, die wir ebenso wie seine Zielgene identifizieren wollen.

### GCM-Proteine

Glial Cells Missing (GCM) wurde ursprünglich in Drosophila durch Deletions- und Überexpressionsstudien als zentrales Regulatorgen der Gliogenese im zentralen und peripheren Nervensystem entdeckt. Während das Fehlen von GCM im Fliegenembryo zu einem Verlust der Gliazellen führt, geht die Überexpression mit einer Erhöhung der Gliazahl unter gleichzeitigem Verlust von Neuronen einher. Unklar war die molekulare Wirkweise von GCM. Aus unseren Arbeiten ging hervor, dass GCM ein echter Transkriptionsfaktor mit Kernlokalisierungssignal, Transaktivierungsdomäne und neuartiger DNA-Bindedomäne ist. Detaillierte Mutagenese-Studien ließen uns sieben symmetrisch angeordnete Cystein-Reste als Grundgerüst der DNA-Bindedomäne definieren. Über die Konservierung der Sequenz der DNA-Bindedomäne gelang

die Isolierung zweier zu GCM verwandter Maus-Proteine mGCMa und mGCMb. Beide Säuger-GCM-Proteine besitzen einen ähnlichen Aufbau, unterscheiden sich aber dramatisch in ihrer Halbwertszeit. Wie GCM kann auch mGCMa die Entwicklungsrichtung einer Zelle reprogrammieren und nach ektopter Expression im Nervensystem die Entwicklung von Gliazellen im Drosophila-Embryo induzieren. Um die Rolle von mGCMa in der Säuger-Gliogenese zu analysieren, haben wir mGCMa-defiziente Mäuse erzeugt. Erstaunlicherweise sterben diese Mäuse während der frühen Embryogenese aufgrund eines plazentalen Defekts. Primär sind Trophoblasten des Chorions von der Inaktivierung des mGCMa-Gens betroffen. In der Folge ist die Entwicklung des plazentalen Labyrinths so stark gestört, dass ein Austausch von Gasen und Nährstoffen zwischen maternalem und embryonalem Blut nicht erfolgt. Im Moment konzentrieren wir uns auf die Charakterisierung zusätzlicher mGCMa-Funktionen im Mausembryo und in der adulten Maus.

### **Developmental neurobiology of transcription factors**

The group of Dr. Wegner is interested in the identification and characterization of transcriptional regulators that participate in determination and differentiation of neural, in particular glial cells in the developing mammalian nervous system. We currently focus on three transcription factor families, Sox proteins, POU domain proteins, and GCM proteins. Analysis of these transcription factors will lead to a better understanding of developmental defects, tumor formation and regenerative processes in the nervous system.

### **Sox proteins**

We have isolated Sox10 from rat, mouse, man and chicken. Early during embryogenesis, Sox10 is expressed in the neural crest and many of its derivatives. Later, Sox10 expression becomes restricted to glial cells of the peripheral nervous system (PNS). Concomitantly, expression in the central nervous system (CNS) starts in a pattern consistent with the presence of Sox10 in oligodendrocyte precursors. In the adult CNS, Sox10 is found in mature myelin-forming glia, the oligodendrocytes. Mutation or deletion of the Sox10 gene affects neural crest development as evident in the spontaneous mouse mutant Dominant megacolon (Dom) and a Sox10-deficient mouse generated in our lab. Both genetic alterations are embryonic lethal in the homozygous state and lead to a complete loss of all glial cells throughout the PNS. Similarly, melanocytes and enteric neural crest are missing. Oligodendrocyte development in the CNS is only affected at the level of terminal differentiation. In the heterozygous state, mice are viable, but exhibit a combination of pigmentation abnormalities

and aganglionosis of the distal colon. Similar symptoms are observed in patients carrying heterozygous Sox10 mutations and suffering from a combination of Hirschsprung disease and Waardenburg syndrome (HSCR/WS). Some of these patients additionally show neurological defects reminiscent of Charcot-Marie-Tooth type 1 and/or Pelizaeus-Merzbacher disease. Our current studies focus on the molecular mechanisms of Sox10 function. To this end we identify target genes, upstream regulators and interaction partners for Sox10. Already identified target genes include the genes for the myelin proteins P0, MBP and PLP and for the receptor tyrosine kinase ErbB3 (in glial cells), and the genes for the transcription factor MITF and for the tyrosinase-related protein 2 (in melanocytes).

Closely related to Sox10 is Sox8. It is broadly expressed during mouse embryogenesis in a pattern largely overlapping with Sox9 and/or Sox10. To address the function of Sox8, we generated a Sox8-deficient mouse. These mice are viable in the homozygous state, but exhibit a severe reduction in weight. Its cause is the subject of ongoing investigations.

### **POU domain proteins**

The POU domain protein Tst-1/Oct6/SCIP is expressed both in glial cells and in neurons. Targeted deletion of the Tst-1/Oct6/SCIP gene led to premature arrest of peripheral glial differentiation and a concomitant myelination defect in the PNS. We detected Tst-1/Oct6/SCIP also in glial cells of the CNS. Contrary to glial cells of the PNS, however, oligodendrocytes of the CNS also express Brn-1 and Brn-2, two other closely related POU domain proteins. These three POU domain proteins are coexpressed during oligodendrocyte development. Redundancy between them might explain the absence of a severe CNS myelination defect following deletion of the Tst-1/Oct6/SCIP gene. Tst-1/Oct6/SCIP is likely to be an important factor in establishing tropism of JC Virus for oligodendrocytes. This virus causes a demyelinating disease in immunosuppressed patients. Our studies indicate that there exists an intricate interplay between Tst-1/Oct6/SCIP and viral proteins that leads to a dramatic increase of viral gene expression in infected cells. By exactly analyzing the interaction between Tst-1/Oct6/SCIP and viral proteins we hope to obtain information about cellular interaction partners for Tst-1/Oct6/SCIP, which we try to identify in addition to Tst-1/Oct6/SCIP-specific target genes.

### **GCM proteins**

Glial Cells Missing (GCM) was originally identified in Drosophila as a regulator of early gliogenesis in both loss-of-function and gain-of-function analyses. Whereas absence of GCM led to a loss of glial cells in fly embryos,

overexpression of GCM resulted in the generation of surplus glia and a concomitant decrease in neurons. How GCM functioned, however, remained unclear. Our work has shown that GCM is a bona fide transcription factor with nuclear localization signal, transactivation domain, and novel type of DNA binding domain. Detailed mutagenesis allowed us to define the backbone of the DNA binding domain as a structure of seven symmetrically arranged cysteine residues. Taking advantage of the sequence conservation of DNA binding domains, we succeeded in isolating the related mouse proteins mGCMa and mGCMb. Both mammalian proteins have a very similar structure, but differ dramatically in their turnover rates. Similar to GCM itself, mGCMa is able to reprogram cell fate decisions and induce glial development in the *Drosophila* embryo when ectopically expressed in the developing nervous system. To analyze whether mGCMa plays a role in mammalian gliogenesis, we generated mGCMa-deficient mice. Surprisingly, these mice die in early embryogenesis due to placental failure. Chorionic trophoblasts are selectively affected. As a consequence, the placental labyrinth fails to form and the proper exchange of gases and nutrients between maternal and fetal blood is prevented. Currently, we focus on the characterization of additional mGCMa functions in the embryo proper and in adult mice.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. J.R. Bermingham, McLaughlin Research Institute, Great Falls, USA

Prof. M. Bianchi, DIBIT, Milano, Italien

Prof. M. Goossens, INSERM U468, Creteil, Frankreich

Dr. R.A. Lazarini, Mount Sinai School of Medicine, New York, USA

Prof. A. Schedl, Newcastle, UK

Prof. L. Sommer, ETH, Zürich, Schweiz

Prof. M. Southard-Smith, Vanderbilt, USA

Prof. U. Suter, ETH, Zürich, Schweiz

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. M. Wegner  
DFG, WE 1326/5-2 u. /5-4, "Transkriptionelle Regulation der Glia-Differenzierung durch Tst-1/Oct6/SCIP"

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. M. Wegner  
DFG, WE 1326/7-1 u. /7/2, "Genregulation in Gliazellen durch Sox-Proteine"

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. M. Wegner  
DFG, SFB 473, Teilprojekt B12, "Funktion und Regulation des Determinationsfaktors GCM in der Säugerentwicklung"

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. M. Wegner  
Volkswagenstiftung, Beihilfe I/76 823, "Einsatz des Tetrazyklin-induzierbaren Systems zur detaillierten Analyse der Funktion von Sox10 in Neuralleiste und Glia"

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. M. Wegner  
Wilhelm Sander-Stiftung, 93.066.2 u. 93.066.3, "JC Virus und die molekularen Grundlagen der demyelinisierenden Erkrankung des menschlichen Gehirns Progressive Multifokale Leukoencephalopathie"

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bondurand, N., Kuhlbrodt, K., Pingault, V., Enderich, J., Sajus, M., Tommerup, N., Warburg, M., Hennekam, R.C.M., Read, A.P., Wegner, M., Goossens, M. (1999) A molecular analysis of the Yemenite deaf-blind hypopigmentation syndrome: SOX10 dysfunction causes different neurocristopathies. *Hum. Mol. Genet.* 8: 1785-1789

Reifegerste, R., Schreiber, J., Gülland, S., Lüdemann, A., Wegner, M. (1999) mGCMa is a murine transcription factor that overrides cell fate decisions in *Drosophila*. *Mech. Dev.* 82: 141-150

Schneider, C., Wicht, H., Enderich, J., Wegner, M., Rohrer, H. (1999) Bone morphogenetic proteins are required for the development of sympathetic neurons. *Neuron* 24: 861-870

Sock, E., Enderich, J., Wegner, M. (1999) Structural requirements for the synergistic interaction between the POU-domain protein Tst-1/Oct6/SCIP and papovaviral large tumor antigen. *Mol. Cell. Biol.* 19: 2455-2464

Wegner, M. (1999) From head to toes: the multiple facets of Sox proteins. *Nucleic Acids Res.* 27: 1409-1420

Baumeister, H., Wegner, M., Richter, D., Meyerhof, W. (2000) Dual regulation of somatostatin receptor subtype 1 gene expression by Pit-1 in anterior pituitary GH3 cells. *Mol. Endocrinol.* 14: 255-271

Bondurand, N., Pingault, V., Goerich, D.E., Lemort, N., Sock, E., Le Caignec, C., Wegner, M., Goossens, M. (2000) Interaction between SOX10, PAX3 and MITF, three genes implicated in Waardenburg syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 9: 1907-1917

Peirano, R.I., Goerich, D.E., Riethmacher, D., Wegner, M. (2000) Protein zero expression is regulated by the glial transcription factor Sox10. *Mol. Cell. Biol.* 20: 3198-3209

Peirano, R.I., Wegner, M. (2000) The glial transcription factor Sox10 binds to DNA both as monomer and dimer with different functional consequences. *Nucleic Acids Res.* 28: 3047-3055

Schreiber, J., Riethmacher-Sonnenberg, E., Riethmacher, D., Tuerk, E.E., Enderich, J., Bösl, M., Wegner, M. (2000) Placental failure in mice lacking the mammalian homolog of Glial Cells Missing, GCMa. *Mol. Cell. Biol.* 20: 2466-2474

Tuerk, E.E., Schreiber, J., Wegner, M. (2000) Protein stability and domain topology determine the transcriptional activity of the mammalian glial cells missing homolog, GCMb. *J. Biol. Chem.* 275: 4774-4782

Wegner, M. (2000) Transcriptional control in glia: the basic recipe. *Glia* 29: 118-123

Winklhofer, K., Albrecht, I., Wegner, M., Heilbronn, R. (2000) Human cytomegalovirus immediate-early gene 2 expression overcomes the restricted JC-virus host range leading to JCV DNA replication in non-permissive cells via transcriptional activation of JCV T antigen. *Virology* 275: 323-324

Britsch, S., Goerich, D.E., Riethmacher, D., Peirano, R.I., Rossner, M., Nave, K.-A., Birchmeier, C., Wegner, M. (2001) The transcription factor Sox10 is a key regulator of peripheral glial development. *Genes Dev.* 15: 66-78

Paratore, C., Goerich, D.E., Suter, U., Wegner, M., Sommer, L. (2001) Cellular role of Sox10 in neural crest development. *Development* 128: 3949-3961

Sock, E., Schmidt, K., Hermanns-Borgmeyer, I., Bösl, M.R., Wegner, M. (2001) Idiopathic weight reduction in mice deficient in the high-mobility-group transcription factor Sox8. *Mol. Cell. Biol.* 21: 6951-6959

Sonnenberg-Riethmacher, E., Miehle, M., Stolt, C.C., Goerich, D.E., Wegner, M., Riethmacher, D. (2001) Development and degeneration of dorsal root ganglia in the absence of the HMG-domain transcription factor Sox10. *Mech. Dev.* 109: 253-265

Wegner, M. (2001) Expression of transcription factors during oligodendroglial development. *Microsc. Res. Tech.* 52: 746-752

Wegner, M., Riethmacher, D. (2001) Chronicles of a switch hunt: gcm genes in development. *Trends Genet.* 17: 286-290

## 2. Signaltransduktion an der sich bildenden neuromuskulären Synapse

Die Bildung einer neuromuskulären Synapse erfordert in der Muskelfaser die lokale Induktion der Acetylcholin-Rezeptoren (AChR) und weiterer Bausteine des subsynaptischen Apparats sowie die Aggregation von AChRs im synaptischen Bereich der Muskelfasermembran. Diese subzelluläre Differenzierung wird durch den motorischen Nerven über die Freisetzung von Agrin und Neuregulinen gesteuert. Agrin kann allein über die Phosphorylierung der Rezeptor-Tyrosinkinase MuSK einen funktionellen subsynaptischen Apparat in der

Muskelfaser induzieren. Dennoch ist der eigentliche Rezeptor für Agrin unbekannt, da Agrin nicht an MuSK bindet. Die Aggregation von AChRs erfordert zusätzlich das synapsenspezifische Membranprotein Rapsyn. Ein bisher hypothetisches Linker-Protein verbindet Rapsyn mit der extrazellulären Domäne von MuSK. Die Arbeitsgruppe von **Dr. Hashemolhosseini** hat sich das Ziel gesetzt, die Agrin-induzierte Signalkaskade zu untersuchen und den Rezeptor des Agrins sowie das Bindeglied zwischen MuSK und Rapsyn zu identifizieren. Dazu werden mittels eines Hefe-Interaktionsscreens Kandidaten gesucht und deren physiologische Relevanz in Zellkultursystemen, Muskelfasern und Mausmutanten geprüft. Ein besseres Verständnis der von MuSK verwendeten Signaltransduktionswege ermöglicht neue Strategien bei der Behandlung von muskulären Dystrophien, Myasthenia gravis und ähnlichen Erkrankungen.

### Signal transduction processes at the forming neuromuscular synapse

Formation and maintenance of the neuromuscular junction needs as prerequisite secretion of agrin by the nerve and expression of the receptor tyrosine kinase MuSK in the muscle fiber. Their interaction mediates the development of a synaptic site by aggregation of the components of the subsynaptic apparatus and of acetylcholine receptors (AChR). In addition, the motor neuron releases neuregulins. Nerve-derived neuregulins are thought to maintain synaptic AChR expression by activating ErbB receptors. Neural Agrin aggregates AChRs by activating phosphorylation of MuSK and inducing the formation of a subsynaptic apparatus. Although Agrin activates MuSK, it is not able to bind it. The receptor of agrin is still not known. The integral membrane protein Rapsyn is additionally required for the aggregation of AChRs as part of the postsynaptic machinery. Rapsyn is connected to the extracellular part of MuSK by a linker protein. The group of **Dr. Hashemolhosseini** analyzes the agrin induced signal transduction pathways and intends to identify the agrin receptor and the link between MuSK and Rapsyn by use of Yeast Two Hybrid and Yeast Three Hybrid technology. The biological relevance of the identified proteins will be determined by cell culture, in muscle fibres and in genetically altered mice. Better understanding of the MuSK signalling cascade might lead to new strategies for the treatment of muscular dystrophies, myasthenia gravis and similar diseases.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. H.R. Brenner, Physiologisches Institut der Universität Basel. Pharmazentrum, Schweiz

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: *Dr. S. Hashemolhosseini*  
 DFG, HA 3309/1-1, "Suche nach intra- und extrazellulären Interaktoren der muskelspezifischen Rezeptortyrosinkinase MuSK"

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Jones, G., Moore, C., Hashemolhosseini, S., Brenner, H.R. (1999) Constitutively active MuSK is clustered in the absence of agrin and induces ectopic postsynaptic-like membranes in skeletal muscle fibers. *J. Neurosci.* 19: 3376-3383.

Hashemolhosseini, S., Moore, C., Landmann, L., Sander, A., Schwarz, H., Witzemann, V., Sakmann, B., Brenner, H.R. (2000) Electrical activity and post-synapse formation in adult muscle: gamma-AChRs are not required. *Mol. Cell. Neurosci.* 16:697-707.

Lischka, P., Rosorius, O., Trommer, E., Stamminger, T. (2001) A novel transferable nuclear export signal mediates CRM1-independent nucleocytoplasmic shuttling of the human cytomegalovirus transactivator protein pUL69. *EMBO J.* 20: 7271-7283.

### 3. $\beta$ -Thymosine, Substrat von Transglutaminasen bei Blutgerinnung, Angiogenese, Wundheilung und Apoptose

Thymosine wurden zunächst als Hormone der Thymusdrüse isoliert. Die Arbeitsgruppe von **Dr. Hannappel** und **Dr. Huff** konnte in den zurückliegenden Jahren zeigen, dass diesen Peptiden keine Funktion als Thymus-Hormone zukommt, auch wenn heute noch in immunologischen und molekularbiologischen Publikationen diese Annahme fälschlicherweise verbreitet wird. Thymosin  $\beta_4$  kommt intrazellulär eine wichtige Rolle bei der Dynamik des Aktin-Zytoskeletts zu. Die funktionellen Domänen der Interaktion von  $\beta$ -Thymosinen mit G- und F-Aktin wurden in den letzten Jahren aufgeklärt. Neben dieser zentralen intrazellulären Funktion gibt es Hinweise darauf, dass  $\beta$ -Thymosine auch extrazellulär eine Rolle bei der Wundheilung spielen.  $\beta$ -Thymosine sind Substrate von Transglutaminasen und können bevorzugt über zwei Glutaminyl-Reste mit Aminogruppen anderer Moleküle vernetzt werden. Dabei stellte sich überraschenderweise heraus, dass diese Derivate noch in der Lage sind, Aktin zu sequestrieren. Thrombozyten enthalten eine hohe Konzentration an Thymosin  $\beta_4$  (0,4mmol/l). Bei der Thrombozytenaggregation wird Thymosin  $\beta_4$  durch den Faktor XIIIa mit dem sich bildenden Fibrinpfropf vernetzt. Damit ist ein Mechanismus aufgezeigt durch den  $\beta$ -Thymosine, obwohl sie extrem gut wasserlöslich sind, in ihrer Wirkung lokal begrenzt werden können.

### $\beta$ -Thymosins, Substrates of Transglutaminases during Blood Coagulation, Angiogenesis, Wound Healing, and Apoptosis

Thymosins were originally supposed to be thymic hormones. During the past years the group of **Dr. Hannappel** and **Dr. Huff** has been able to demonstrate that these peptides are, by no means, thymic hormones although this has been frequently asserted in recent scientific publications. Thymosin  $\beta_4$  is now regarded as the main intracellular G-actin sequestering peptide in most mammalian cells. We have identified domains of thymosin  $\beta_4$  which are important for the interaction with G- and F-actin. Apart from this

intracellular function of thymosin  $\beta_4$ , this peptide seems to be a player in wound healing and inflammation. According to our studies,  $\beta$ -thymosins are substrates of transglutaminases. Two glutamyl residues of  $\beta$ -thymosins can be cross-linked to amino groups of other molecules. Surprisingly, these derivatives are still able to sequester G-actin. Blood platelets contain a high concentration of thymosin  $\beta_4$  (0.4mmol/l). During aggregation of blood platelets, thymosin  $\beta_4$  is cross-linked by factor XIIIa to the fibrin clot. Our research also provides insight on how small, soluble peptides can be fixed to extracellular structures by transglutaminases to promote further physiological effects.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. U. Aebi, Biozentrum, Basel, Schweiz

Prof. A. Goldstein, George Washington University, Washington, USA

Dr. H. Kleinman, NIDCR, National Institutes of Health, Bethesda, USA

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Th. Huff, Prof. E. Hannappel*  
DFG, HU 865/1-1, "β-Thymosine, Substrat von Transglutaminasen bei Blutgerinnung und Apoptose"

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. E. Hannappel*  
Deutsche Krebshilfe, 10-1262, "Die Rolle von β-Thymosinen beim Wachstum von Krebszellen und ihr möglicher Einsatz für die Diagnostik und Prognose bei urologischen und gynäkologischen Carcinomen"

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Huff, T., Ballweber, E., Humeny, A., Bonk, T., Becker, C. M., Müller, C. S. G., Mannherz, H. G., Hannappel, E. (1999) Thymosin  $\beta_4$  serves as a glutamyl substrate of transglutaminase. Labeling with fluorescent dansylcadaverine does not abolish interaction with G-actin. FEBS Lett. 464: 14-20.

Huff, T., Müller, C. S. G., Otto, A. M., Netzker, R., Hannappel, E. (2001) β-Thymosins, small acidic peptides with multiple functions. Int. J. Biochem. Cell Biol. 33: 205-220.

#### Anhang / Appendix

##### Berufungen / Appointments

Prof. M. Wegner

Berufung auf den Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie, Medizinische Fakultät, Universität Erlangen (2000)

Ablehnung eines Rufs auf den Lehrstuhl für Molekularbiologie, Medizinische und Naturwissenschaftliche Fakultät, Justus-Franzens-Universität Innsbruck (2001)

Ablehnung eines Rufs auf den Lehrstuhl für Entwicklungsneurobiologie, Medizinische Fakultät, Universität Wien (2001)

##### Habilitationsverfahren

Priv.-Doz. Dr. T. Huff: Thymosin  $\beta_4$ , ein G-Actin sequestrierendes Peptid, als Substrat von Transglutaminasen und seine mögliche Rolle bei Blutgerinnung und Wundheilung.(2001)

##### Dissertationen / Doctorate theses

Derk E. Görlich, Dr. rer. nat., "Charakterisierung der Neuralleisten-Entwicklung in Mäusen mit Sox10-Defizienz"

Beate Herbarth, Dr. rer. nat., "Expression und Funktion von Sry-Domänen haltigen Proteinen in Gliazellen."

Kirsten Kuhlbrodt, Dr. rer. nat., "Die Rolle von Sox-Proteinen bei der Gliazelldifferenzierung von Rattus norvegicus und ihre Relevanz bei Entwicklungsstörungen des Menschen."

Christian S. G. Müller, Dr. rer. nat., "Konstruktion von Plasmiden mit den humanen Sequenzen von Thymosin  $\beta_4$  und  $\beta_{10}$  sowie von β-Actin und GAPDH. Korrelation zwischen mRNA- und Proteingehalt von β-Thymosinen und Actin in HL60 Zellen."

Claudia Schmidt, Dr. rer. nat., „Bestimmung der Funktion des Sox10-Proteins bei der Neuralleistenentwicklung von Säugern anhand von Expressionsanalysen und Mutagenesestudien.“

Elisabeth E. Türk, Dr. med., „Vergleichende strukturelle Charakterisierung der Säuger-Transkriptionsfaktoren mGCMa und mGCMb.“

Reto I. Peirano, Dr. rer. nat., „Zielgene des HMG-Domänen-haltigen Transkriptionsfaktors Sox10.“

#### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. M. Wegner

Editorial Board, Nucleic Acids Research

Scientific Advisory Committee, Abteilung für Psychiatrische Forschung, Universität Zürich

Prof. E. Hannappel

Vertrauensdozent der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie

#### Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses

Wissenschaftliches Symposium anlässlich der Emeritierung von Prof K. Brand am 29.10.99

## Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie

### Lehrstuhl für Biometrie und Epidemiologie

Institute for Medical Informatics, Biometry, and Epidemiology  
Chair of Biometry and Epidemiology

Waldstr. 6, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-22750  
Fax: ++49 (0)9131/85-22721  
<http://www.imbe.med.uni-erlangen.de/>  
Sekretariat: [lydia.kasper@imbe.imed.uni-erlangen.de](mailto:lydia.kasper@imbe.imed.uni-erlangen.de)  
[ingrid.soff@imbe.imed.uni-erlangen.de](mailto:ingrid.soff@imbe.imed.uni-erlangen.de)

**Ansprechpartner / Contact:**  
Gefeller, Olaf  
Tel.: ++49 (0)9131/85-22750  
Fax: ++49 (0)9131/85-22721  
E-Mail: [olaf.gefeller@rzmail.uni-erlangen.de](mailto:olaf.gefeller@rzmail.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Gefeller, Olaf <i>Vorstand des Institutes / Head of the Institute</i>	Prof. Dr. rer. nat.	<a href="mailto:olaf.gefeller@">olaf.gefeller@</a>	-22750
Uter, Wolfgang <i>Stellvertr. Leiter der Institutes / Vice Chairman of the Institute, ab 07/2001</i>	Prof. Dr. med	<a href="mailto:wolfgang.uter@">wolfgang.uter@</a>	-22720
Gunselmann, Winfried	Prof. Dr. rer. nat.	<a href="mailto:winfried.gunselmann.wg@bayer-ag.de">winfried.gunselmann.wg@bayer-ag.de</a>	0214/3051636
Martus, Peter <i>bis 09/2000</i>	Prof. Dr. rer. nat.	<a href="mailto:biometrie@medizin.fu-berlin.de">biometrie@medizin.fu-berlin.de</a>	030/84452092
Stilianakis, Nikolaos <i>ab 10/1999</i>	Priv.-Doz. Dr. rer. nat	<a href="mailto:nikolaos.stilianakis@">nikolaos.stilianakis@</a>	-22718

### Forschungsschwerpunkte

- Bevölkerungsbezogene Risikokonzepte in der Epidemiologie
- Risikofaktoren des malignen Melanoms, Melanomprävention
- Epidemiologie der Kontaktallergie, Berufsdermatosen
- Kooperative epidemiologische und klinische Studien
- Beteiligung am Sonderforschungsbereich 539 "Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom (PEX)"

### Research Focus

- Epidemiological Concepts of Population Risk
- Risk Factors of Malignant Melanoma, Melanoma Prevention
- Epidemiology of Contact Allergies and Occupational Dermatitis
- Cooperative Epidemiological Studies and Clinical Trials
- Participation in SFB 539 "Glaucomas including Pseudoexfoliation Syndrome (PEX)"

## 1. Bevölkerungsbezogene Risikokonzepte in der Epidemiologie

Statistische Verfahren der multifaktoriellen Risikoattribution in der Epidemiologie stehen im Mittelpunkt des ersten Teilprojekts. Partialisierungsverfahren, zu denen neben dem partiellen Risiko auch das neu entwickelte hierarchisch-partielle Risiko und gruppiert-partielle Risiko gehören, gewährleisten eine additive Aufteilung des kombinierten attributablen Risikos in Komponenten, die den einzelnen Risikofaktoren zugeschrieben werden können. Alternativ besteht die Möglichkeit der multiplikativen Zerlegung mittels des ebenfalls neu entwickelten faktoriellen Risikos.

Der Ansatz der Risk and Rate Advancement Period (RAP), welcher Thema des zweiten Teilprojekts ist, quantifiziert die Stärke des Zusammenhangs zwischen Exposition und Erkrankung in Form von (Lebens-) Zeitspannen, um die das exponierte Kollektiv früher (RAP>0) bzw. später (RAP<0) dasselbe Erkrankungsrisiko (oder dieselbe Erkrankungsrate) aufweist wie die Nichtexponierten. Verschiedene statistische Methoden können zur Konstruktion valider Konfidenzintervalle für die RAP verwendet werden; diese wurden vergleichend diskutiert und auf der Basis einer umfangreichen Simulationsstudie hinsichtlich ihrer Eigenschaften analysiert.

Das dritte Teilprojekt beschäftigt sich mit den Auswirkungen von Fehlklassifikationen des Expositions-, Erkrankungs- oder/und Kovariablenstatus auf die Schätzung des attributablen Risikos. Aufbauend auf einem neu entwickelten Matrixbasierten Ansatz konnten die Missklassifikationseffekte für ein breites Spektrum von Missklassifikationsstrukturen sowohl qualitativ als auch quantitativ untersucht werden. Ein Vergleich mit den Auswirkungen von Missklassifikationen auf das relative Risiko, welche in der epidemiologischen Literatur bereits ausführlich diskutiert wurden, zeigte zudem, dass auch qualitative Unterschiede in den Effekten zu finden sind, und verdeutlichte somit die Notwendigkeit der separaten Analyse für verschiedene epidemiologische Risikomaße.

### Epidemiological Concepts of Population Risk

The first sub-project deals with statistical methods for multifactorial risk attribution in epidemiology. Partitioning methods such as the partial attributable risk and its newly developed hierarchical and grouped variant additively divide the combined attributable risk of all risk factors into components that can be attributed to the respective individual exposures. Alternatively the factorial attributable risk has been introduced for multiplicative decomposition. The approach of the risk and rate advancement period (RAP), the second sub-project, quantifies the strength of the association between exposure and disease in terms of a (life) time period, by which the exposed have the same disease risk (or disease rate) earlier (RAP>0) or later (RAP<0) compared to the unexposed. Different statistical methods

are available to construct valid confidence intervals for the RAP; these have been discussed comparatively, their properties have been analysed in a large simulation study. The third sub-project deals with the effects of misclassification of exposure, disease and/or covariates on the estimates of the attributable risk. A new matrix-based approach has been developed to analyse the misclassification effects qualitatively as well as quantitatively for a broad spectrum of misclassification structures. A comparison with the effects of misclassification on the relative risk, which have been discussed extensively in the epidemiologic literature, indicates that even qualitative differences in the effects can occur. Therefore, a separate analysis is necessary for different epidemiologic risk measures.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Geir Egil Eide, University of Bergen, Norway

Prof. Dr. J. Benichou, University of Rouen, France

#### Finanzierung / Funding

DFG, Ge 637/3-1, 3-2, 3-3, „Bevölkerungsbezogene Risikokonzepte in der Epidemiologie“  
Laufzeit: 07/95 - 06/00

DFG, Ge 637/4-1, „Analyse von Missklassifikationseffekten in der epidemiologischen Risikoattribution“  
Laufzeit: 01/01 - 12/02

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Uter W, Pfahlberg A. (1999) The concept of attributable risk in epidemiological practice. *Biom. J.* 41: 985-93.

Eide GE, Gefeller O. (2000) Attributable risk in practice. *Am J Epidemiol* 151: 208-12.

Gefeller O. (2001) The concept of attributable risk in epidemiology: yesterday, today and tomorrow. *Stat Methods Med Res* 10: 157-8.

Land M, Vogel C, Gefeller O. (2001) Partitioning methods for multifactorial risk attribution. *Stat Methods Med Res* 10: 217-30.

Land M, Vogel C, Gefeller O. (2001) A Multifactorial Variant of the Attributable Risk for Groups of Exposure Variables. *Biom. J.* 43: 461-81.

Pfahlberg A, Gefeller O, Uter W. (2001) Reporting of attributable risk in epidemiologic studies. *Epidemiology* 12: 474-5.

Pfahlberg A, Gefeller O. (2001) Assessing the impact of classical risk factors on myocardial infarction by rate advancement periods. *Am J Epidemiol* 154: 486-8.

Seidler A, Pfahlberg A, Hornung J, Elsner G, Gefeller O. (2001) Anerkennung von Berufskrankheiten - Anwendung der Risikoverdopplung und alternativer Kriterien. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* 51: 286-95.

Uter W, Pfahlberg A. (2001) The application of methods to quantify attributable risk in medical practice. *Stat Methods Med Res* 10: 231-7.

## 2. Risikofaktoren des malignen Melanoms, Melanomprävention

Diesem Forschungsbereich sind drei Projekte zugeordnet: (1.) Die FEBIM-Studie (Effect of febrile infectious disease and vaccinations on malignant melanoma) ist eine multizentrische Fall-Kontroll-Studie zur Ätiologie des malignen Melanoms. Bei ihrer Hauptfragestellung handelt es sich um den Zusammenhang von fieberhaften Infekten und Impfungen auf das maligne Melanom. An der Studie sind 11 Zentren aus 7 Ländern unter Schirmherrschaft der Melanomgruppe der

Melanoma Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC MCG) beteiligt. Nach standardisiertem Protokoll sind 603 histologisch gesicherte Melanomfälle und 627 Populationskontrollen befragt worden, wobei die Populationskontrollen mittels Frequency-Matching bezüglich Alter, Geschlecht und ethnischer Herkunft an die Fallgruppe angeglichen wurden.

Im Anschluss an diese Studie wurde in den Jahren 2000 und 2001 ein Follow Up aller Melanomfälle durchgeführt (FEBIM II), um Aufschluss über den aktuellen Krankheitsstatus des Patienten zu erhalten. Diese Daten ermöglichen es, Aussagen über unterschiedliche Prognosen abhängig von stattgefundenen Infektionen und Impfungen zu treffen.

(2.) Im Rahmen der ErlKing (Erlanger Kindergarten)-Studie wurden Ende 2001 eine Querschnittsuntersuchung in den Kindergärten des Landkreis Erlangen-Höchstadt sowie der Stadt Erlangen durchgeführt. Dabei wurden 2683 Eltern zu ihrem Wissen über Melanomrisikofaktoren, ihrem Verhalten im Umgang mit der Sonne, dem Verhalten ihrer Kinder beim Aufenthalt in der Sonne und möglicherweise aufgetretenen Hautrötungen und Sonnenbränden bei ihren Kindern befragt, um Aufschlüsse über potentielle Defizite zu erhalten. Dies eröffnet die Möglichkeit einer gezielten Verbesserung der Situation.

(3.) In der bizenrischen Querschnittsstudie NAEVAC (Auswirkungen von Impfungen und Infektionen auf die Pigmentdichte bei Schulanfängern) wird im Rahmen der Einschulungsuntersuchung seit November 2001 in Salzgitter und Erlangen die Dichte der erworbenen pigmentierten Nävi bei Kindern bestimmt. Zusätzlich zu den Impfungen und Infektionen werden mittels eines standardisierten Fragebogens die bekannten Melanomrisikofaktoren sowie vorhandene atopische Manifestationen erfasst. Da die Anzahl der Nävi ein bekannter Indikator für das Melanomrisiko im Erwachsenenalter ist, soll hierbei die Hypothese überprüft werden, ob ausgeprägte Th1-Reaktionen des Immunsystems, wie sie z.B. durch Impfungen und Infektionen angeregt werden, die Entstehung von Nävi bremsen und damit das Melanomrisiko senken können.

## Risk Factors of Malignant Melanoma, Melanoma Prevention

(1.) The FEBIM (Effect of febrile infectious disease and vaccinations on malignant melanoma) study has been designed as a population-based multicentre case-control study of eleven collaborating institutions in seven European countries under the auspices of the Melanoma Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. The main research goal concerns the elucidation of the relationship between the occurrence of melanoma and infections as well as vaccinations. The study sample consisted of 603 incident cases with histopathologically verified diagnosis of malignant

melanoma of the skin and 627 population controls frequency-matched to the cases with respect to sex, age, and ethnic origin within each centre. The control group comprised individuals without previous history of cancer of any type who were randomly chosen from the same municipalities as the cases.

Subsequent to this study a follow-up of all melanoma cases was performed in 2000 and 2001 to ascertain the life status of the FEBIM cases. The data from this embedded study (FEBIM II) allow to assess a potentially existing effect of infections vaccinations on melanoma prognosis.

(2.) The ErlKing project (Erlangen kindergarten study) consisted of a cross-sectional study in a sample of nursery schools in the city of Erlangen and the surrounding county of Erlangen-Höchstadt. During the last quarter of 2001 data from nearly 2683 parents concerning their knowledge about risk factors for melanoma, their own as well as their children's behaviour in the sun and its consequences for the skin (sunburns, skin erythema) were obtained. These data will give hints on potential deficits and offer the chance of taking specific measures to improve the situation.

(3.) In the ongoing NAEVAC project (Effect of vaccination and infections on naevi density for children at school enrolment), a cross sectional study embedded within the health examinations among children prior to school enrolment, study centres at Erlangen and Salzgitter were established that started examinations in November 2001. Naevi density, vaccinations, infections, a variety of known risk factors for melanoma and atopic manifestations are assessed. The relationship to be tested concerns the effect of Th1 immune response induced by specific vaccinations and infections on naevi development.

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Melanoma Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC MCG), derzeitiger Leiter: D. Liénard, Lausanne.

P. Autier, European Institute of Oncology, Division of Epidemiology and Biostatistics, Milan, Italy.

I. Botev, Department of Dermatology and Venerology, Alexander's University Hospital, Sofia, Bulgaria.

J. M. Grange, University College London, Windeyer Institute for Medical Science, London, Great Britain.

E.-M. Kokoschka, S. Gunek-Zalodek, Dept. of Dermatology, Univ. Hospital, Vienna, Austria.

D. Lambert, Dept. of Dermatology, University Hospital, Dijon, France.

G. Mastrangelo, V. Marzia, Dept. of Occupational Medicine, University of Padova, Italy

G. Mastrangelo, D. Major, Dept. of Dermatology and Venerology, Univ. of Verona, Italy.

M. Niin, Dept. of Clinical Oncology, Institute of Experimental and Clinical Medicine, Tallinn, Estonia.

R. Shafir, Dept. of Plastic Surgery, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv, Israel

### Finanzierung / Funding

FEBIM: Deutsche Krebshilfe, (grant no. 70-1180-Kö 4; 70-2112-Kö 5), Cancer Research Institute, New York, USA.

ErlKing: Verein zur Förderung des Tumorzentrums der Universität Erlangen-Nürnberg e.V.

NAEVAC: Wilhelm Sander Stiftung (grant no. 2000.093.1). Laufzeit: 08/01 - 07/02



**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Kölmel KF, Pfahlberg A, Mastrangelo G, Niin M, Botev IN, Seebacher C, Schneider D, Lambert D, Shafir R, Kokoschka EM, Kleeberg UR, Henz BM, Gefeller O. (1999) Infections and melanoma risk: Results of a multicentre EORTC case-control study. *Melanoma Research* 9: 511-19.

Mastrangelo G, Rossi CR, Pfahlberg A, Marzia V, Barba A, Balda M, Fadda E, Milan G, Kölmel KF. (2000) Do repeated influenza vaccinations reduce the risk of melanoma? A population-based case-control study. *Eur J Epidemiol* 16: 777-82.

Pfahlberg A, Schneider D, Kölmel KF, Gefeller O. (2000) UV-Exposition in der Kindheit und im Erwachsenenalter: Welche Lebensperiode beeinflusst das Melanomrisiko entscheidender? *Soz Präventivmed* 45: 119-24.

Pfahlberg A, Kölmel KF, Gefeller O. (2001) Timing of excessive UV radiation and melanoma: epidemiology does not support the existence of a critical period of high susceptibility to solar ultraviolet radiation-induced melanoma. *Brit J Dermatol* 144: 471-75.

**3. Epidemiologie der Kontaktallergie, Berufsdermatosen**

Im Berichtszeitraum wurde die Auswertung der prospektiven Kohortenstudie „POSH“ zu Häufigkeit und Risikofaktoren beruflicher Hautschäden bei Friseurlehrlingen (n=2352) abgeschlossen. Dabei konnten - auch unter Einbezug einer externen, beruflich nicht exponierten Kontrollgruppe von auszubildenden Bürokaufleuten (n=111) - sowohl konstitutionelle Hautempfindlichkeit, als auch vor allem ungeschützte Feuchtarbeit, mit Kontakt zu verschiedenen potentiell hautreizenden Friseurchemikalien, als Risikofaktoren ermittelt und entsprechende Präventionskonzepte begründet werden. Im Rahmen einer kontinuierlichen Zusammenarbeit mit der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) e.V. sowie dem multizentrischen Projekt Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), einem Institut an der Universität Göttingen, werden die dort in den insgesamt 40 beteiligten Allergieabteilungen erhobenen Daten analysiert. Die Auswertungen der gepoolten Daten dienen der Kontaktallergie-Surveillance, d.h. der Früherkennung von Trends bei Allergenen (v.a. eine Zunahme, z.B. auch in bestimmten, definierten Subgruppen) sowie der internen Qualitätssicherung, die gleichzeitig Grundlage und Ergebnis der Arbeit ist. Darüber hinaus erfolgen gezielte Auswertungen im Rahmen spezieller Vorhaben.

**Epidemiology of Contact Allergies and Occupational Dermatitis**

In the period covered by this report, data analysis of the prospective cohort study "POSH" was finalised. With the "POSH"-study, incidence of, and risk factors for occupational hand dermatitis in a cohort of hairdressing apprentices (n=2352) were analysed, including a comparison with an unexposed external control group of office apprentices (n=111). As main risk factors for occupational hand dermatitis constitutively sensitive skin and, in particular, a high work-load concerning exposure to water, detergents

and the many potential irritants encountered in this work environment were identified, and respective preventive strategies were substantiated.

Based on long-standing co-operation with the German Contact Dermatitis Research Group (DKG e.V.) and the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK), which has been established as an institute at the University of Göttingen, data collected in the 40 departments of allergy participating in the multicentre IVDK project is analysed, in addition to descriptive analyses performed in the Göttingen data centre. These analyses focus on (i) allergen surveillance, i.e., the timely recognition of trends in contact allergy, namely, an increase either in the general population (tested) or in particular subgroups, (ii) internal quality control, which is both an outcome and a prerequisite, and (iii) special research interests.

**Internationale Kooperationen / International Collaborations**

„European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA)“ (Zusammenschluss von etwa 30 Abteilungen aus 10 europäischen Ländern.)

**Finanzierung / Funding**

Die „POSH-Studie“ war von der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege, Hamburg, gefördert worden. Die Zentrale des IVDK an der Univ. Göttingen finanziert sich aus laufenden Drittmiteleinahmen sowohl von staatlichen und ähnlichen Institutionen, als auch durch Mittel von Industrieverbänden und Einzelunternehmen (siehe auch <http://www.ivdk.org>). Im Rahmen eines Kooperationsvertrages partizipiert das IMBE aufwandsabhängig an diesen Finanzmitteln.

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Uter W, Pfahlberg A, Gefeller O, Schwanitz HJ. (1999) The risk of hand dermatitis in hairdressers compared to office workers. Results of the prospective cohort study POSH. *Scand J Work Environ Health* 25: 450-6

Uter W, Pfahlberg A, Gefeller O, Schwanitz HJ. (1999) Hand dermatitis in a prospectively followed cohort of hairdressing apprentices. Final results of the POSH-study. *Contact Dermatitis* 41: 280-6

Brasch J, Kreilgard B, Henseler T, Aberer W, Fuchs Th, Pflüger R, Hoecck U, Gefeller O. (2000) Positive nickel patch tests do not intensify positive reactions to adjacent patch tests with dichromate: results from a double-blind multicentre study of the German Contact Dermatitis Group. *Contact Dermatitis* 43: 144-49

Gefeller O, Pfahlberg A, Geier J, Brasch J, Uter W. (2000) The association between size of test chamber and patch test reaction: a statistical reanalysis. *Contact Dermatitis* 1999;40:14-8.

Geier J, Schnuch A, Brasch J, Gefeller O. (2000) Patch testing with methylglutaronitrile. *Amer J Contact Dermatitis* 11: 207-12

Uter W, Geier J, Schnuch A. (2000) Downward trend of sensitization to glyceryl monothioglycolate in Germany. *Dermatology* 200: 132-3

Uter W, Geier J, Fuchs Th. (2000) Contact allergy to polidocanol, 1992 to 1999. *J All Clin Immunol* 106: 1203-4

Uter W, Geier J, Land M, Pfahlberg A, Gefeller O, Schnuch A. (2001) Another look at seasonal variation in patch test results - a multifactorial analysis of surveillance data of the IVDK. *Contact Dermatitis* 44: 146-52

Uter W, Geier J, Lessmann H, Hausen BM. (2001) Contact allergy to Disperse Blue 106 and Disperse Blue 124 in German and Austrian Patients, 1995 to 1999. *Contact Dermatitis* 44: 173-7

Uter W, Schwanitz HJ, Pfahlberg A, Gefeller O. (2001) Atopic signs and symptoms: assessing the "atopy score" concept. *Dermatology* 202: 4-8

Uter W, Schnuch A, Geier J, Pfahlberg A, Gefeller O. (2001) Association between occupation and contact allergy to the fragrance mix-a multifactorial analysis of national surveillance data. *Occup Environ Med* 58: 392-8

#### 4. Kooperative epidemiologische und klinische Studien

Dieser Bereich umfasst Forschungsprojekte zu unterschiedlichen Themen, die in Zusammenarbeit mit verschiedenen Kliniken und/oder Instituten bearbeitet wurden, wobei in der Regel die methodische Konzeption, Begleitung und Auswertung in der Verantwortung des Instituts lag. Die wichtigsten Einzelprojekte im Berichtszeitraum waren: (1) Die durch das Bundesministerium für Gesundheit geförderte Fall-Kontroll-Studie zu „Risikofaktoren der Creutzfeldt-Jakob Krankheit (CJD)“, die eingebettet in eine Surveillance-Studie in Zusammenarbeit mit der Neurologischen Klinik der Universität Göttingen (Prof. Dr. S. Poser), bei der alle Verdachtsfällen bundesweit registriert werden, realisiert wird. (2) Eine arbeitsmedizinische Kohortenstudie zur Toxizität von Aluminium-haltigen Schweißrauchen im Bereich des zentralen Nervensystems und der Atemwege, gefördert vom Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, geleitet von Prof. Dr. S. Letzel, jetzt Institut für Arbeitsmedizin der Universität Mainz. (3) Ein weiteres Projekt hat die Identifikation von Kindern mit besonders hohem Kariesrisiko in Kindergärten zum Ziel (Leitung: Gesundheitsamt Groß-Gerau, Dr. M. Herzog, Förderung: LAG Hessen), wofür ein Instrumentarium erstellt werden soll, das zuverlässige Vorhersagen bei 3-5-jährigen Kindern treffen und den gesetzlichen Auftrag (§21, SGB V) für diese Kinder erfüllen zu kann. (4) Eine internationale Multicenter-Studie - „Surfactant treatment of neonatal RDS in infants with group B streptococcal (GBS) infection“, klinischer Leiter: Prof. Dr. Herting, Universitäts-Kinderklinik Göttingen - untersucht die Veränderung des Gasaustausches und der Häufigkeit schwerwiegender postnataler Komplikationen nach Surfactant Therapie bei Neugeborenen mit B-Streptokokken (GBS) Infektion und schwerem Atemnotsyndrom. (5) Im Rahmen des innerhalb des Instituts etablierten Erlanger Koordinierungszentrums für Klinische Studien (EZKS) der Medizinischen Fakultät Erlangen wird u.a. in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie eine kontrollierte, multizentrische Studie zur Initialbehandlung des steroidresistenten nephrotischen Syndroms im Kindes- und Jugendalters durchgeführt (Studienleitzentrum Erlangen, Prof. Dr. Rascher und Dr. Plank) sowie im Rahmen einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Epilepsie Erlangen (ZEE) (Leiter: Prof. Dr. Stefan) die Wirksamkeit von Levetiracetam als adjunktive Therapie bei Epilepsie-Patienten untersucht. In einem weiteren Projekt wird der Einsatz der im ZEE entwickelten intensiven Monitoringmethode für epileptische Anfälle (TISA) untersucht. (6) In einer Anwendungsbeobachtung wurde die Wirkung eines probiotischen Getränkes mit *Lactobacillus casei* Shirota (LcS, Yakult®) bei 70 Personen mit Symptomen einer Obstipation in einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Untersuchung überprüft. (7) Eine Prognose-Studie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom nach radikaler operativer Therapie erfolgte in

Kooperation mit der Gynäkologischen Abteilung des Klinikums Neumarkt (Chefarzt: Prof. Dr. H. Egger). (8) Eine Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, FAU Erlangen-Nürnberg (Chefarzt: Prof. Dr. F.W. Neukam) untersucht im Rahmen mehrerer Studien zur Neovaskularisation freier Gefäßblappen im vorbestrahlten Transplantatlager nach präoperativer Radiotherapie bei Tumoren im Kieferbereich. (9) In mehreren Studien zur Aussagekraft der I-123-MIBG-SPECT-Untersuchung in der Diagnostik neurologischer Erkrankungen erfolgte eine Kooperation mit der Neurologischen Universitätsklinik, FAU Erlangen-Nürnberg (Chefarzt: Prof. Dr. B. Neundörfer). (10) Es erfolgte eine Kooperation mit der Medizinischen Klinik I, FAU Erlangen-Nürnberg (Chefarzt: Prof. Dr. E.G. Hahn) im Rahmen von Studien zu Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Arzneimittelwirkungen, zur Aussagekraft der Darmlavage-IgE-Konzentrationsmessung in der Diagnostik von Nahrungsmittelallergien, zur Kurzzeitprognose bei hochgradiger Leberzirrhose, zu Risikofaktoren für Komplikationen bei endoskopischer Sphinkterotomie, zur Frühdiagnose maligner Ösophagusveränderungen, zur sonographischen Diagnostik von Lebertumoren sowie zur Therapie der oesophagealen Achalasie. (11) Die Aussagekraft der MRP8/14-Bestimmung im Serum in der Diagnostik der akuten Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation wurde in Kooperation mit der Medizinischen Klinik IV, FAU Erlangen-Nürnberg (Chefarzt: Prof. Dr. R.B. Sterzel) untersucht. (12) Studien zur Effektivität der neoadjuvanten Strahlentherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom, zu Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv beim squamösen Zellkarzinom des Oropharynx sowie zu prädiktiven Faktoren für einen Therapieerfolg beim invasiven Harnblasenkarzinom erfolgten eine Kooperation mit der Klinik für Strahlentherapie, FAU Erlangen-Nürnberg (Chefarzt: Prof. Dr. R. Sauer). (13) In der von der Niedersächsischen Krebsgesellschaft finanzierten SPS-Studie wurden im Rahmen der Einschulungsuntersuchungen 1999 und 2000 in Stadt und Landkreis Göttingen insgesamt 3883 Kinder erfasst, bei denen die Naevusdichte (als Surrogatmarker für die bisherige UV-Exposition) sowie konstitutionelle Merkmale der Lichtempfindlichkeit erhoben und analysiert wurden (Forschungsleitung: Prof. Dr. K. Kölmel, Univ. Hautklinik Göttingen). (14) Der COP QoL Survey in Rheumatoid Diseases, eine europäische Multicenter-Studie (standardisierte Befragung bei Ärzten und bei Patienten), dient der Erfassung der Lebensqualität und der funktionellen Fähigkeiten von Patienten mit rheumatoider Arthritis und Spondylarthritis. Erlanger Mitglieder sind Prof. Dr. J. Kalden, Prof. Dr. O. Gefeller, Dr. C. Antoni.

#### Cooperative Epidemiological Studies and Clinical Trials

This section includes various projects, which have been performed in co-operation with different clinics and

departments, the Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology usually having the responsibility for methodological conception, monitoring and analysis. A selection of important projects is listed here: (1) The case-control study "Risk factors of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD)", funded by the German Ministry of Health, is performed since 1993 in co-operation with the Department of Neurology, University of Göttingen (Prof. Dr. S. Poser), which is the German surveillance centre for all suspected cases of CJD. (2) The problem of possible noxious effects of aluminium welding fumes on the CNS and the respiratory system is addressed in a study co-ordinated by Prof. Dr. S. Letzel, now Department of Occupational Medicine, University of Mainz. (3) Another study attempts to develop methods for identifying children with excessive caries risk during routine screening in the kindergarten (co-ordination: Regional Health Authority Groß-Gerau, Dr. M. Herzog, funded by LAG Hessen). (4) An international multicentre study - „Surfactant treatment of neonatal RDS in infants with group B streptococcal (GBS) infection“, co-ordinated by Prof. Dr. Herting, University Children's Hospital, Göttingen - evaluates the changes of gas exchange and the frequency of severe post-natal complications following surfactant therapy of newborns with group B streptococcal infection and severe respiratory distress syndrome. (5) In the context of the Erlangen Coordinating Centre for Clinical Studies ("EZKS"), a controlled multicentre trial on the initial treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children with Cyclosporin A and Cyclophosphamide combined with Prednisone is performed in co-operation with the working group paediatric nephrology (Prof. Dr. Rascher und Dr. Plank). Furthermore, a double-blind, placebo-controlled trial (co-ordinated by the unit for epilepsy [ZEE, head: Prof. Dr. Stefan]) assesses the effectiveness of Levetiracetam as adjunct therapy in epilepsy patients. Further studies evaluate an intensive monitoring method for epilepsy patients (TISA) developed by the ZEE. (6) A double-blind, placebo-controlled observational study assessed the effectiveness of a probiotic drink containing *Lactobacillus casei* Shirota (LcS, Yakult®) in 70 probands with symptoms of constipation. (7) A study on the prognosis of patients with advanced cervical carcinoma following extensive surgery was performed in co-operation with the Department of Gynaecology of the Klinikum Neumarkt (head: Prof. Dr. H. Egger). (8) In co-operation with the Department of Head and Neck Surgery (head: Prof. Dr. F.W. Neukam) several studies were performed, evaluating the neovascularisation process of free vessel flaps in a pre-irradiated site in the treatment of maxillary and mandibular tumors, respectively. (9) Several studies, performed by the Department of Neurology (head: Prof. Dr. B. Neundörfer), evaluated the diagnostic usefulness of the I-123-MIBG-SPECT-analysis. (10) In the context of co-operation with the Department of Medicine I (head: Prof. Dr. E.G. Hahn), several studies were co-operatively performed: frequency

and severity of adverse drug reactions, value of IgE levels measured in colorectal lavage for the diagnosis of food allergy, short-term prognosis of advanced liver cirrhosis, risk factors for complications after endoscopic sphincterotomy, early diagnosis of oesophageal malignancies, ultrasound diagnostics for liver tumors, and therapy of oesophageal achalasia. (11) The diagnostic value of MRP8/14-analysis in serum for the diagnosis of acute renal graft rejection has been investigated in co-operation with the Department of Medicine IV (head: Prof. Dr. R.B. Sterzel). (12) Studies on the effectiveness of neo-adjuvant radiation therapy in locally progressing rectal carcinoma, on risk factors for a local recurrence of squamous cell carcinoma of the oesophagus, and on predictive factors concerning therapeutic success of invasive bladder carcinoma were performed in co-operation with the Department for Radiation Therapy (head: Prof. Dr. R. Sauer). (13) The cmonde (SPS) study included 3883 children who were examined in 1999 and 2000 during school enrolment in the city and county of Göttingen, including naevus density (as a surrogate marker of previous UV exposure) and several constitutional factors of light sensitivity, establishing a standardised instrument for the continual monitoring of childhood UV exposure (co-ordinator: Prof. Dr. K. Kölmel, University Skin Hospital Göttingen). (14) The COP QoL Survey in Rheumatoid Diseases is a European multicentre study (a standardised interview of physicians and patients) evaluating the quality of life and functional properties of patients with rheumatoid arthritis and spondylarthritis. Erlangen members include Prof. Dr. J. Kalden, Prof. Dr. O. Gefeller, and Dr. C. Antoni.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Academic Medical Center, Amsterdam, Karolinska Institute, Stockholm, und 28 weitere Zentren der Collaborative European Multicenter Study Group in 10 Ländern

#### Finanzierung / Funding

Bundesministerium für Gesundheit, "CJD-Studie"

Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, Antrag „Epi CJD“

Hauptverband der Gewerblichen Berufsgenossenschaften, „Arbeitsmedizinische Kohortenstudie“- Laufzeit: 01/99 - 03/04

Niedersächsischen Krebsgesellschaft, „SPS-Studie“

ELAN, „biometrische Unterstützung klinischer Projekte im Rahmen des EZKS“- Laufzeit: 1999 - 2001

Industriemittel verschiedener Firmen

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Laske C, Gefeller O, Pfahlberg A, Zerr I, Schröter A, Poser S. (1999) The effect of stress on the onset and progression of Creutzfeldt-Jakob disease: Results of a German pilot case-control study. *Eur J Epidemiol* 15: 631-5

Druschky A, Hilz MJ, Platsch G, Radespiel-Tröger M, Druschky K, Kuwert T, Neundörfer B. (2000) Differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy in early disease stages by means of I-123-MIBG-SPECT. *J Neurol Sci* 175: 3-12

Grabenbauer GG, Muhlfriedel C, Rödel F, Niedobitek G, Hornung J, Rödel C, Martus P, Iro H, Kirchner T, Steining H, Sauer R, Weidenbecher M, Distel L. (2000) Squamous cell carcinoma of the oropharynx: Ki-67 and p53 can identify patients at high risk for local recurrence after surgery and postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 48: 1041-50

Hlavacek WS, Stilianakis NI, Perelson AS. (2000) Influence of follicular dendritic cells on HIV dynamics. *Philosoph Trans Royal Soc London, Series B: Biol Sci* 355: 1051-8

Rabenstein T, Schneider HT, Bulling D, Nicklas M, Katalinic A, Hahn EG, Martus P, Ell C. (2000) Analysis of the risk factors associated with endoscopic sphincterotomy techniques: preliminary results of a prospective study, with emphasis on the reduced risk of acute pancreatitis with low-dose anticoagulation treatment. *Endoscopy* 32: 10-9

Rödel C, Grabenbauer GG, Matzel KE, Schick C, Fietkau R, Papadopoulos T, Martus P, Hohenberger W, Sauer R. (2000) Extensive surgery after high-dose preoperative chemoradiotherapy for locally advanced recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 43: 312-9

Schmitt H, Buchfelder M, Radespiel-Tröger M, Fahlbusch R. (2000) Difficult intubation in acromegalic patients: incidence and predictability. *Anesthesiology* 93: 110-4

Schultze-Mosgau S, Erbe M, Keilholz L, Radespiel-Tröger M, Wiltfang J, Minge N, Neukam FW. (2000) Histomorphometric analysis on irradiated recipient vessels and transplant vessels of free flaps in patients undergoing reconstruction after ablative surgery. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 29: 112-8

Zerr I, Schulz-Schaeffer W, Giese A, Bodemer M, Schröter A, Henkel K, Tschampa H, Windl O, Pfahlerberg A, Steinhoff BJ, Gefeller O, Kretzschmar HA, Poser S. (2000) Current clinical diagnosis in Creutzfeldt-Jakob disease: identification of uncommon variants? *Ann Neurol* 48: 323-9

Burkhardt K, Radespiel-Tröger M, Rupprecht HD, Goppelt-Strube M, Riess R, Renders L, Hauser IA, Kunzendorf U. (2001) An increase in myeloid-related protein serum levels precedes acute renal allograft rejection. *J Amer Soc Nephrol* 12: 1947-57

Dormann H, Krebs S, Muth-Selbach U, Criegee-Rieck M, Radespiel-Tröger M, Levy M, Hahn EG, Brune K, Schneider HAT. (2001) Adverse drug reactions in patients with gastroenterological diseases: does age increase the risk? *Aliment Pharmacol Ther* 15: 171-80

Mayinger B, Neidhardt S, Reh H, Martus P, Hahn EG. (2001) Fluorescence induced with 5-aminolevulinic acid for the endoscopic detection and follow-up of esophageal lesions. *Gastrointest Endosc*. 54: 572-8

Pohle K, Mäffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis NI, Daniel WG, Achenbach S. (2001) Progression of aortic valve calcification: association to coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation* 104: 1927-32

Schwab D, Raithel M, Klein P, Winterkamp S, Weidenhiller M, Radespiel-Tröger M, Hochberger J, Hahn EG. (2001) Immunoglobulin E and eosinophilic protein in segmental lavage fluid of the small and large bowel identify patients with food allergy. *Am J Gastroenterol* 96: 508-14

Strobel D, Hofer A, Martus P, Hahn EG, Becker D. (2001) Dynamic contrast-enhanced power Doppler sonography improves the differential diagnosis of liver lesions. *Int J Colorectal Dis*. 16: 247-56

Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, Hahn EG, Strauss R. (2001) Short-Term Prognosis in Critically Ill Patients With Cirrhosis Assessed by Prognostic Scoring Systems. *Hepatology* 34: 255-61

## 5. Beteiligung am Sonderforschungsbereich 539 "Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom (PEX)"

(SFB539-A4) Um Glaukompatienten bereits im Frühstadium zu identifizieren und frühzeitig therapieren zu können, ist eine Screening-Untersuchung von subjektiv gesunden Bürgern notwendig. Basierend auf Laser-Scanning Aufnahmen der Papille werden Klassifikationsverfahren für die Glaukomdiagnose erprobt und weiterentwickelt. Im Mittelpunkt stehen dabei Ansätze zur Stabilisierung baumbasierter Klassifikatoren mittels Bootstrap-Verfahren ("bagging") sowie zur Modellkombination. Die Evaluation von Klassifikationsverfahren für die Glaukomdiagnose erfolgt mit Hilfe eines speziellen Simulationsmodells der Papillenmorphologie.

(SFB539-C1) Das Projekt unterstützt den SFB durch angewandte biometrische und bioinformatische methodische For-

schung. Insbesondere die Entwicklung statistischer Modelle zur Klassifikation der Glaukompatienten steht im Mittelpunkt. Der Ansatz der indirekten Klassifikation liefert beispielsweise einen Rahmen, in dem medizinisches Vorwissen über die Definition einer Erkrankung mit statistischen Methoden der Modellbildung verknüpft wird. Dazu werden die Variablen eines gegebenen Klassifikationsproblems in drei Gruppen eingeteilt: die Gruppe der erklärenden, intermediären und klassifizierenden Variablen. Für die Glaukomklassifikation wird ein auf klinischer Grundlage erstellter Entscheidungsbaum benutzt, um den Zusammenhang zwischen intermediären Variablen und der Klassenzugehörigkeit zu beschreiben. Verschiedene statistische Verfahren zur Prognose der intermediären Variablen auf Basis erklärender Variablen werden zur Minimierung der Fehlklassifikationsrate herangezogen.

## Participation in SFB 539 "Glaucomas including Pseudoexfoliation Syndrome (PEX)"

(SFB539-A4) Automated procedures are needed for the identification of glaucomatous eyes in early stages of the disease. Based on Laser-Scanning images of the papilla, classifiers for the discrimination between normal and glaucomatous eyes are trained. Stabilized procedures ("bagging") and procedures for the combination of linear and tree-based methods ("double-bagging") are used. Additionally, a simulation model for parameters derived from the optic nerve head morphology is used to evaluate the performance of various classifiers.

(SFB539-C1) The project supports the collaborative research area (SFB) by applied methodological research in biometry and bioinformatics. The main focus of the project is the incubation of medical knowledge into modeling. For example the so-called "indirect" classification, where the variables are subdivided into three groups: explanatory, intermediate and class membership variables. The diagnosis is a function of the intermediate variables only, e.g. a medical decision tree. The methodology focuses on modeling the association between explanatory and intermediate variables to reduce misclassification error.

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Nick Swindale, Associate Professor, Dept of Ophthalmology, University of British Columbia, Vancouver BC, Canada

### Finanzierung / Funding

DFG, SFB 539, Teilprojekt C1  
Laufzeit: 07/97 - 06/03

DFG, SFB 539, Teilprojekt A4  
Laufzeit: 07/00 - 06/03

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Nguyen NX, Kuchle M, Martus P, Naumann GO. (1999) Quantification of blood- aqueous barrier breakdown after trabeculectomy: pseudoexfoliation versus primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 8: 18-23.

- Horn FK, Jonas JB, Martus P, Mardin CY, Budde WM. (1999) Polarimetric measurement of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma diagnosis. *J Glaucoma* 8: 353-62.
- Junemann AG, Horn FK, Martus P, Korth M. (2000) The full-field temporal contrast sensitivity test for glaucoma: influence of cataract. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 238: 427-32.
- Junemann AG, Martus P, Wisse M, Jonas J. (2000) Quantitative analysis of visual field and optic disk in glaucoma: retinal nerve fiber bundle-associated analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 238: 306-14.
- Korth M, Kohl S, Martus P, Sembritzki T. (2000) Motion-Evoked pattern visual evoked potentials in glaucoma. *J Glaucoma* 9: 376-87.
- Martus P, Junemann A, Wisse M, Budde WM, Horn F, Korth M et al. (2000) Multivariate approach for quantification of morphologic and functional damage in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 1099-110.
- Bayer AU, Neuhardt T, May AC, Martus P, Maag KP, Brodie S, Lütjen-Drecoll E, Podos SM, Mittag T. (2001) Retinal morphology and ERG response in the DBA/2Nnia mouse model of angle-closure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42: 1258-65.
- Cursiefen C, Wisse M, Cursiefen S, Junemann A, Martus P, Korth M. (2001) Migraine and tension headache in high-pressure and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 129: 102-4.
- Gottanka J, Johnson DH, Martus P, Lütjen-Drecoll E. (2001) Beta-adrenergic blocker therapy and the trabecular meshwork. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239: 138-44.
- Martus P. (2001) A measurement model of disease severity in absence of a gold standard. *Methods Inf Med* 40: 265-71.
- Martus, P. (2001) A Measurement Model of Disease Damage in Paired Organs. *Biometrical J* 43: 927-40.
- Martus P. (2001) Statistical methods for the evaluation of diagnostic measurements concerning paired organs. *Stat Med* 19: 525-40.
- Schumacher S, Schlotzer-Schrehardt U, Martus P, Lang W, Naumann GO. (2001) Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. *Lancet* 357: 359-60.

#### Anhang / Appendix

##### Berufungen / Appointments

Prof. Dr. rer. nat. Peter Martus, seit April 2001 am Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Freien Universität Berlin.

##### Habilitationsverfahren

Stilianakis, Nikolaos, Dr. rer. nat.: „Zur Dynamik der HIV-Infektion“, 14.11.2001

##### Dissertationen / Doctorate theses

Pfahlberg, Annette, „Statistische Aspekte des epidemiologischen Risikokonzepts der ‚Risk and Rate Advancement Period‘“, 30.06.1999

Land, Matthias, „Partialisierungsverfahren zur multifaktoriellen Risikoattribution in der Epidemiologie“, 30.06.1999

Siefker, Ursula, „Die ätiologische Bedeutung des Rauchens und der Verwendung von Sonnenschutzmitteln für die Entstehung des malignen Melanoms der Haut: eine Metaanalyse von epidemiologischen Fall-Kontroll-Studien“, 13.12.2000

Schneider, Daniela, „Zum Einfluss von Impfungen auf das Melanomrisiko“, 17.01.2001

Pflüger, Rafael, „Ein funktionaler Kernschätzer mit verallgemeinerter Bandbreite –Asymptotik und Bandbreitenwahl“, 15.02.2001

Hassan, Carola, „Das maligne Melanom der Haut-eine Meta-Analyse zur Einnahme oraler Kontrazeptiva und ihrem Einfluss auf die Melanomentstehung“, 13.11.2001

Hajek, Mirjam, „Anwendung des attributablen Risikos in klinischen Studien“, 11.12.2001

##### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. Dr. rer. nat. Olaf Gefeller  
Mitglied des wissenschaftlichen Beirats des Epidemiologischen Krebsregisters Bayern  
Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP)  
Mitglied des Arbeitskreises „BSE“ der Bundesministerien für Gesundheit und für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft.

Prof. Dr. med. Wolfgang Uter  
Mitarbeit in der Arbeitsgruppe „Haut und Allergie“ der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft  
Sprecher der Arbeitsgruppe „Dermatologische Prävention und Rehabilitation“ (DEPRA) der Deutschen Gesellschaft für Sozial- und Präventivmedizin (DGSPM)  
Schriftleitung der zweisprachigen, internationalen Zeitschrift „Dermatologie in Beruf und Umwelt / Occupational and Environmental Dermatology“

Dr. rer. nat. Annette Pfahlberg  
Sprecherin der Arbeitsgruppe „Dermatologische Prävention und Rehabilitation“ (DEPRA) der Deutschen Gesellschaft für Sozial- und Präventivmedizin (DGSPM)

Dr. rer. nat. Berthold Lausen  
Sprecher der Arbeitsgruppe „Klassifikation und Datenanalyse in Biologie und Medizin (AG-BT) der Gesellschaft für Klassifikation e.V.  
1. Vizepräsident der Gesellschaft für Klassifikation e.V.  
Stellvertretender Sprecher der Arbeitsgruppe "Statistical Analysis Systems" der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V

##### Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Dr. rer. nat. Rafael Pflüger: „Conference Award for Young Scientists“ der International Society for Clinical Biostatistics (ISCB), Trento (Italien), September 2000

Prof. Dr. med. Wolfgang Uter: „Krefelder Hautschutzpreis“, Juni 2000

##### Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

1. Fortbildung des Erlanger Koordinierungszentrums für Klinische Studien (EZKS) am 8.7.2000: Good Clinical Praxis (ICH-GCP): Aktueller Stand des ICH-Prozesses und relevante Bestimmungen auf nationaler Ebene
2. Fortbildung des EZKS am 29.7.2000: Konfirmatorische statistische Testverfahren für klinische Studien

## Institut für Geschichte (seit 12/2001: und Ethik) der Medizin Lehrstuhl für Geschichte der Medizin

Institute for the History of Medicine (since 12/2001: and Medical Ethics)  
Chair for the History of Medicine

Glückstraße 10, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-22308  
Fax: ++49 (0)9131/85-22852  
<http://www.gesch.med.uni-erlangen.de>  
E-Mail: [Renate.Wittern@gesch.med.uni-erlangen.de](mailto:Renate.Wittern@gesch.med.uni-erlangen.de)

### Ansprechpartner / Contact:

Prof. Dr. phil. Renate Wittern-Sterzel  
Tel.: ++49 (0)9131/85-22094  
Fax: ++49 (0)9131/85-22852  
E-Mail: [Renate.Wittern@gesch.med.uni-erlangen.de](mailto:Renate.Wittern@gesch.med.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Wittern-Sterzel, Renate <i>Vorstand des Instituts / Head of the Institute</i>	Prof. Dr. phil.	<a href="mailto:Renate.Wittern@">Renate.Wittern@</a>	-22094
Schnalke, Thomas	Prof. Dr. med.	bis 31.10.2000	
Vollmann, Jochen <i>seit 01.10.2001</i>	Prof. Dr. med. Dr. phil.	<a href="mailto:Jochen.Vollmann@">Jochen.Vollmann@</a>	-26431
Ruisinger, Marion Maria	Dr. med.	<a href="mailto:Marion.Ruisinger@">Marion.Ruisinger@</a>	-23011
Stahnisch, Frank <i>seit 01.10.2001</i>	Dr. med. MSc	<a href="mailto:Frank.Stahnisch@">Frank.Stahnisch@</a>	-26433
Ley, Astrid	MA	bis 31.10.2001	

### Forschungsschwerpunkte

- Antike Medizin und ihre Rezeption in Mittelalter und Renaissance
- Medizin und Chirurgie im 18. Jahrhundert
- Praxis und Theoriebildung in der medizinischen Grundlagenforschung im 19. und 20. Jahrhundert
- Medizin im Nationalsozialismus
- Medizinhistorische Museologie
- Patientenverfügungen
- Klinische Medizinethik

### Research Focus

- Ancient Medicine and its Impact on Medieval and Renaissance Medicine
- Medicine and Surgery in the 18th-century
- Practice and Theory Development in Foundational Medical Science in the 19th- and 20th-century
- Medicine in National Socialist Germany
- Medical Historical Museology
- Advance Directives
- Clinical Ethics

## 1. Antike Medizin und ihre Rezeption in Mittelalter und Renaissance

Die griechisch-römische Medizin und ihre Wirkungsgeschichte in Mittelalter und Renaissance bildeten nach wie vor einen der Schwerpunkte der Forschung am Institut für Geschichte der Medizin (Prof. Dr. R. Wittern-Sterzel). Im Zentrum der Untersuchungen standen die Kontinuitäten und Umbrüche im Umgang mit der antiken und arabischen Tradition im Zeitalter des Humanismus und die Frage, wie sich neue Ansätze in der medizinischen Forschung und Praxis seit dem 16. Jahrhundert entwickelt haben. Die Erforschung der Modalitäten des Transfers der Medizin aus der Antike über den Islam in das Mittelalter und der von heftigen Auseinandersetzungen begleiteten Versuche im 16. Jahrhundert, diesen Transfer wieder rückgängig zu machen, sind Teil des zusammen mit Mitgliedern der Philosophischen Fakultäten getragenen Graduiertenkollegs zum Thema „Kulturtransfer im europäischen Mittelalter“, das im Sommer 2001 die Bewilligung für weitere drei Jahre erhielt.

### Ancient Medicine and its Impact on Medieval and Renaissance Medicine

An important research focus of the Institute for the History of Medicine has been Greek and Roman medicine with its impact on medieval and Renaissance medicine (Prof. Dr. R. Wittern-Sterzel). In the centre of these studies have lain the continuities and changes within the Humanist reception of antique and Arabic traditions. It is furthermore asked, how new approaches in medical research and practice did evolve since the 16th-century. These studies are conducted in close collaboration with members of the philosophical faculties and the graduate training group (Graduiertenkolleg) entitled "Cultural Transfer in the European Middle Ages". In summer 2001, the Graduiertenkolleg was approved another three years' funding by the DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft. Research is now directed towards knowledge transfer from antiquity to Islam and the Middle Ages with a particular reference to 16th-century restorative efforts in occidental science.

#### Finanzierung / Funding

Projektleiterin / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Wittern-Sterzel  
DFG, GRK 516/2-02

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Wittern R. (1999) Kontinuität und Wandel in der Medizin des 14. bis 16. Jahrhunderts am Beispiel der Anatomie. In: Mittelalter und frühe Neuzeit. Übergänge, Umbrüche und Neuansätze, hrsg. von W. Haug. Fortuna Vitrea 16. Tübingen, Niemeyer, 550-571.

Wittern-Sterzel R. (1999) Diagnosis: the doctor and the urine glass. Lancet 354; Suppl.: SIV 13.

Wittern R. (2000) Versuche am Tier und am Menschen in der Geschichte der Medizin. In: Über das Experiment. Vier Vorträge, hrsg. von G. Wanke. Erlangen, 9-31.

## 2. Medizin und Chirurgie im 18. Jahrhundert

Die wissenschaftliche Erschließung medizinischer Briefbestände der Frühen Neuzeit, die sich in der Erlanger Trew-Sammlung befinden, hat sich inzwischen fest im Forschungsspektrum des Erlanger Medizinhistorischen Instituts etabliert. Prof. Dr. T. Schnalke beschäftigte sich in seinen Forschungen mit der Korrespondenz des Initiators dieser Sammlung, Christoph Jacob Trew (1695-1769) aus Nürnberg. Dr. M. M. Ruisinger erschließt seit 1996 eines der interessantesten Quellenkonvolute der Trew-Sammlung, die Briefe und Briefkonzepte von Lorenz Heister, des bedeutendsten akademischen Chirurgen des 18. Jahrhunderts im deutschen Sprachraum. Als Ergebnis ihrer gemeinsamen Forschungen entstand 1999 in Zusammenarbeit mit den Erlanger Universitätskliniken eine weit beachtete chirurgiehistorische Sonderausstellung. Seit 2000 wird das Projekt „Medizinische Wissensvernetzung und Wissenschaftsorganisation jenseits der Universitäten: Die deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina zwischen 1744 und 1769 im Spiegel ihrer Korrespondenz“ von der DFG gefördert.

### Medicine and Surgery in the 18<sup>th</sup>-century

The study of early modern medical correspondence is fairly well established at the Institute for the History of Medicine. Prof. Dr. T. Schnalke studied the letters of the Nuremberg physician Christoph Jacob Trew (1695-1769), the founder of the Erlangen Trew collection. Since 1996, Dr. M. M. Ruisinger has worked on one of the collection's most interesting sources, the sample of letters and drafts written by the eminent 18<sup>th</sup>-century academic surgeon Lorenz Heister (1683-1758). From their close collaboration, in 1999, there resulted a widely acknowledged scientific exhibition on the history of surgery, which was particularly supported by Erlangen university clinics. Since the year 2000 the project "Medical Knowledge Networks and Non-Academic Science Organisation: The German Academy of Natural Scientists, Leopoldina, Between 1744 and 1769 as Represented in its Correspondence" is funded by the DFG.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. Urs Boschung, Institut für Geschichte der Medizin, Bern, Schweiz

Prof. Dr. Johanna Geyer-Kordesch, Wellcome Unit for the History of Medicine, Glasgow, Schottland

Prof. Dr. Michael McVaugh, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, USA

Prof. Dr. Vivian Nutton, Wellcome Institute for the History of Medicine, London, England

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. med. T. Schnalke  
DFG, SCHN 588/2-1

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

- Ruisinger M. M., Schnalke T. (Hrsg.) (1999) Da hilft nur noch das Messer. Chirurgische Verfahren im historischen Vergleich. Ausstellungskatalog, Erlangen
- Ruisinger M. M. (2000) Da hilft nur noch die Säge. Die Handhabung der Amputation bei Lorenz Heister. In: Geschichte operativer Verfahren an den Bewegungsorganen, hrsg. von Zichner, L., M. A. Rauschmann und K.-D. Thomann. Darmstadt (= Deutsches Orthopädisches Geschichts- und Forschungsmuseum, Bd. 2), 15-20.
- Ruisinger M. M. (2001) Auf Messers Schneide. Patientenperspektiven aus der chirurgischen Praxis Lorenz Heisters (1683-1758). In: *Medizinhistorisches Journal* 36, 309-333.

**3. Praxis und Theoriebildung in der medizinischen Grundlagenforschung im 19. und 20. Jahrhundert**

In den zurückliegenden zwei Jahrzehnten sind mit dem forschungspraktischen Erfolg der biomedizinischen Wissenschaften auch ihre historischen und theoretischen Grundlagen ins Zentrum der allgemeinen Wissenschaftsforschung gerückt. Seit seiner wissenschaftsphilosophischen Magisterarbeit (Edinburgh, 1995), einer Rekonstruktion wissenschaftlicher Forschungsprogramme, beschäftigt sich **Dr. F. Stahnisch** mit Fragen der Hypothesengeneration, der Theoriebildung und der Entscheidungsprozesse in der medizinischen Grundlagenforschung. In seiner medizinhistorischen Doktorarbeit (Berlin, 2001) untersuchte er am Beispiel der methodologischen Rolle des Funktionsbegriffs im experimentalphysiologischen Forschungsprogramm François Magendies (1783-1855) das Wechselspiel von Praxis und Theorie im vivisektorisches Tierversuch. Seit seinem Eintritt ins Erlanger Institut bereitet er ein Forschungsprojekt zur Theoriengenesis und zum interdisziplinären Wissensaustausch in den morphologischen Neurowissenschaften vor. Seine Untersuchung zielt auf die enge Wechselwirkung disziplinär verfasster Wissensräume und unterschiedlicher lokaler Praktiken in biomedizinischen Forschungslaboren, welche sich im 20. Jahrhundert in Deutschland neu entwickelt hat.

**Practice and Theory Development in Foundational Medical Science in the 19<sup>th</sup>- and 20<sup>th</sup>-century**

During the last two decades, the historical and theoretical foundations of the biomedical sciences have become a central research topic for general science studies, due to their practical research successes. Since his M. Sc.-thesis in philosophy of science (Edinburgh, 1995), a reconstruction of scientific research programmes, **Dr. F. Stahnisch** has worked on questions of hypothesis generation, theory development and decision processes in foundational medical sciences. He graduated from Berlin University in 2001 with a historical case study on the interplay of practice and theory in vivisectional animal experiments. His main focus was on the notion of function in the physiologist François Magendie

(1783-1855) and its methodological role for Magendie's experimental research programme. Since his entrance into the Erlangen institute in October 2001, Dr. Stahnisch has been preparing a research project on theory development and interdisciplinary knowledge transfer within morphological neuroscience. His study aims at the tight interplay of disciplinary knowledge spaces and varying local practices in biomedical research laboratories, as they newly emerged in 20<sup>th</sup>-century-Germany.

**4. Medizin im Nationalsozialismus**

Das Forschungsprojekt zur Durchführung des nationalsozialistischen Sterilisationsgesetzes im Raum Nürnberg-Fürth-Erlangen wurde von **Astrid Ley, M.A.**, fortgesetzt. Anlässlich des internationalen IPPNW-Kongresses im Mai 2001 erarbeitete sie zusammen mit **Dr. M. M. Ruisinger** eine Sonderausstellung zum Thema „Menschenversuche im Konzentrationslager“. Die Ausstellung stieß auf bundesweite Resonanz und wurde bereits von mehreren Städten als Wanderausstellung angefragt.

**Medicine in National Socialist Germany**

The research project on the implementation of national socialist laws on compulsory sterilisation in the Nuremberg-Fürth-Erlangen area has been pursued by **Astrid Ley, M. A.** Together with **Dr. M. M. Ruisinger**, she developed an exhibition on "Medical Experiments with Human Subjects in German Concentration Camps" on the occasion of the international IPPNW-congress in Erlangen, May 2001. It met an extraordinary feedback throughout Germany and the touring exhibition has been requested by several other cities.

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

- Ley A. (1999) Im Teufelskreis der Eugenik. Die Erfahrungen der Nürnbergerin Grete S. mit der NS-Erbpflege. In: *Bios* 12: 92-107.
- Ley A., Ruisinger M. M. (Hrsg.) (2001) Gewissenlos-gewissenhaft. Menschenversuche im Konzentrationslager. Ausstellungskatalog, Erlangen, 144 S.-2. Aufl. 2001.

**5. Medizinhistorische Museologie**

Das Tätigkeitsfeld der „Medizinhistorischen Museologie“ wurde im Berichtszeitraum von **Prof. Dr. T. Schnalke, Dr. M. M. Ruisinger und A. Ley, M.A.**, auf mehreren Ebenen ausgebaut. Die seit 1996 bestehende Zusammenarbeit mit dem Germanischen Nationalmuseum, Nürnberg, wurde fortgeführt, eine in diesem Zusammenhang vergebene brillenhistorische Doktorarbeit steht kurz vor dem Abschluss (Anja Kreßner).-Im Sommer 1999 konzipierte die museologische Arbeitsgruppe das Projekt einer „Medizinischen Sammlung Er-



langen", das in enger Zusammenarbeit mit der Universitätsverwaltung und Vertretern der Kliniken realisiert wurde. Im WS 2000 konnten Räumlichkeiten in der Harfenstraße 16 bezogen werden. Am 27.7.2001 fand hier die offizielle Eröffnung der Sammlung statt.–Auf lebhaftes Interesse in der Öffentlichkeit stießen zwei medizinhistorische Sonderausstellungen, die jeweils in Zusammenarbeit mit dem Stadtmuseum Erlangen verwirklicht wurden: „Da hilft nur noch das Messer! Chirurgische Verfahren im historischen Vergleich“ (17.10.–28.11.1999) und „Gewissenlos – gewissenhaft. Menschenversuche im Konzentrationslager“ (23.5.–29.7.2001). Seit Sommer 2001 wird zusammen mit der Frauenklinik eine Ausstellung vorbereitet, die anlässlich des 175jährigen Jubiläums der Klinik am 26.3.2003 im Stadtmuseum eröffnet werden soll.

## Medical Historical Museology

The field of activities in 'medical historical museology' has been further developed by Prof. Dr. T. Schnalke, Dr. M. M. Ruisinger and A. Ley, M. A. As such, the close cooperation with the German National Museum in Nuremberg has been continued and a medical dissertation on the early history of spectacles is about to be finished by Anja Kreßner. In summer 1999, the museological research group started the project of a historical medical collection at the University of Erlangen-Nuremberg. With the support of the university's administration and the close collaboration of representatives of the university clinics, in winter 2000, localities could be found to host the objects of the collection at Harfenstrasse 16. 27 July, 2001 marked the official opening of the collection. – The inauguration of two special exhibitions at the community museum faced a lively public interest in the Erlangen region: From 17.10.– 28.11.1999, "Da hilft nur noch das Messer", an exhibition on the historical and modern practice of surgery, was shown. Between 23.5.–29.7.2001, it was followed by "Gewissenlos – gewissenhaft", an exhibition on medical experiments with human subjects in German concentration camps. Since summer 2001, with the help and close collaboration of the university's gynaecological clinic a new exhibition is in preparation. On the occasion of the 175th anniversary of the women's hospital, it shall be opened to the public at the local community museum, 26. March, 2003.

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Kees S. Groos, Museum Boerhaave, Leiden, Niederlande

Prof. Dr. Christoph Mörgeli, Medizinhistorisches Museum, Universität Zürich, Schweiz

Dr. Alan Morton, Science Museum, London, England

Priv.-Doz. Dr. Manfred Skopec, Medizinhistorisches Museum, Universität Wien, Österreich

Gretchen Worden, Mütter Museum, The College of Physicians, Philadelphia, USA

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Schnalke T. (1999). Veröffentlichte Körperwelten. Möglichkeiten und Grenzen einer Medizin im Museum. In: Zeitschrift für medizinische Ethik 45: 15-26.

Ruisinger M. M., Schnalke T. (2000). Das „Medico-historische Cabinet“. Eine ver-gessene Sammlung im Germanischen Nationalmuseum Nürnberg. In: Medizinhistorisches Journal 35: 361-381.

Schnalke T. (2000). Da hilft nur noch das Messer! Eine Sonderausstellung als Brückenschlag zwischen Medizingeschichte und aktueller Medizin. In: Geschichte operativer Verfahren an den Bewegungsorganen, hrsg. von Zichner, L., M. A. Rauschmann und K.-D. Thomann. Darmstadt (= Deutsches Orthopädisches Geschichts- und Forschungsmuseum, Bd. 2), 189-196.

Schnalke T. (2000). Das Fremde als Gegner des Eigenen: Der „Pfeil“. In: Fremdkörper-Fremde Körper. Von unvermeidlichen Kontakten und widerstreitenden Gefühlen, hrsg. von Hürlimann A. et al. Ostfoldern-Ruit, 119-122.

Schnalke T. (2000). Das Fremde im Dienst des Eigenen: Die Prothese. In: *ibid.*, 132-137.

## 6. Patientenverfügungen

Zum 1.10.2001 wurde am Institut die Professur für Ethik in der Medizin (Prof. Dr. Dr. Jochen Vollmann) erstmals besetzt. Ein Forschungsschwerpunkt des neuen Bereichs Ethik in der Medizin stellen medizinethische Fragen bei der Selbstbestimmung des Patienten dar. Im Jahr 2001 konnte das an der Freien Universität Berlin durchgeführte DFG-geförderte Forschungsprojekt „Empirische Untersuchungen zur Einwilligungsfähigkeit und zum Prozess des Informed Consent bei psychisch Kranken“ abgeschlossen werden. Die hohen Anteile von einwilligungsunfähigen Patienten mit den Diagnosen Demenz, Depression und Schizophrenie und die hohe interindividuelle Varianz innerhalb einer Diagnosegruppe werfen medizinethische Fragen der Anwendbarkeit theoretischer Konzepte von Patientenselbstbestimmung in der klinischen Praxis auf. Die Vermittlung dieser theoretischen und praktischen Perspektiven steht im Mittelpunkt des interdisziplinären europäischen Forschungsprojekts „Ethicists and Practitioners in Collaboration on Capacity (EPICC)“, das ab 2002 von der Europäischen Kommission gefördert wird. Der Forschungsschwerpunkt Patientenselbstbestimmung wird ab 2001 in einem neuen DFG-Forschungsprojekt über Patientenverfügungen in verschiedenen Fachgebieten der Medizin aus der Perspektive von Patienten, Angehörigen, Ärzten und Pflegepersonal fortgesetzt.

## Advance Directives

At October 1, 2001 the professorship for medical ethics (Prof. Dr. Dr. Vollmann) at the Institute for History of Medicine was appointed for the first time. Medical ethical questions about the autonomy of patients are a main focus of research. In 2001, the research project „Empirische Untersuchungen zur Einwilligungsfähigkeit und zum Prozess des Informed Consent bei psychisch Kranken“ was finished. It was performed at the Freie Universität Berlin and supported by the DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft. Medical ethics raises the question whether theoretical concepts of patient autonomy can be applied to the clinical setting considering the high percentage of incompetent patients diagnosed with dementia, depression, schizophrenia

and the high interindividual variance within these diagnostic groups. The mediation of these practical and theoretical perspectives will be the focus of the new interdisciplinary European project „Ethicists and Practitioners in Collaboration on Capacity (EPICC)“ supported by the European Commission (2002-2004). Patient autonomy, which remains one of the main research areas will be continued in a new DFG-research project on advance directives in different medical disciplines considering the perspective of patients, relatives, physicians, nurses, starting in 2002.

#### **Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Vollmann J. (2001). Advance directives in patients with Alzheimer's disease. Ethical and clinical considerations. *Medicine, Health Care and Philosophy* 4: 161-167.

Vollmann J. und Helmchen H. (2001). Ethical, legal, and social problems of new technologies in dementing disorders. Biomedical research, patient's autonomy, advance directives. In: BRAIN ELSA. Ethical, legal, and social aspects of brain research, ed. by Gindro S. D. Psicoanalisi Contro di Lorenzo Rossi, Rom (als CD-Rom).

Vollmann J. und Bauer A. (2001). Informed consent in psychiatry. *World J Biol Psychiatry* 2: 95

## **7. Klinische Medizinethik**

Ethische Probleme gewinnen nicht nur in Theorie und Forschung, sondern auch in der alltäglichen klinischen Medizin, z. B. bei medizinethischen Fragen am Lebensende, eine wachsende Bedeutung. Im englischsprachigen Ausland entwickelte sich Klinische Ethik („clinical ethics“) als neuer Forschungsbereich innerhalb der Medizinethik. In Erlangen entsteht mit dem Bereich „Klinische Ethik“, der dem Extraordinariat Ethik in der Medizin zugeordnet ist, ein neuer Forschungs- und Arbeitsschwerpunkt. Im Universitätsklinikum entsteht ein interdisziplinär besetztes klinisches Ethikkomitee, ein ethischer Konsiliardienst, dezentrale medizinethische Fallbesprechungen und Fort- und Weiterbildungsangebote zu ethischen Fragen in der Medizin. Diese in Deutschland neuen Entwicklungen werden begleitend beforscht. Die geplanten empirischen Untersuchungen bauen auf den theoretischen Forschungsarbeiten der Arbeitsgruppe zur Konzeptionalisierung von klinischer Ethik im Krankenhaus und zur Identität und Professionalität des klinischen Ethikers auf. Hierbei spielen das sich wandelnde professionelle Ethos des Arztes und neue Entwicklungen in der professionellen Ethik der Pflegeberufe eine zentrale Rolle.

### **Clinical Ethics**

Ethical problems not only gain importance in theory and research but also in daily medical practice, e. g. medical ethical questions at the end of life. In English speaking countries clinical ethics has developed as a recent field of research within medical ethics. The section „Klinische Ethik“ generates a new focus of research and studies in Erlangen.

Within the university hospital, an interdisciplinary clinical ethics committee, an ethical consulting service, case conferences and continuing medical education in ethics will be established. Concomitantly, these recent developments in Germany will be analysed. The projected empirical studies are grounded on previous theoretical research on the conceptualisation of clinical ethics and on the identity and professionalism of the clinical ethicists. A central role therefore play the changing professional ethics of the physicians and new trends in the professional ethics of nursing.

#### **Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Vollmann J. (2001) Clinical Ethics Committees in Germany. The path ahead. *HEC Forum* 13: 255-264.

Vollmann J. (2001) Behindern Ethikkommissionen den Fortschritt in der Medizin? *Medizinische Klinik* 96: 563-566.

Vollmann J. (2001) Zwischen Kritik und Legitimierung. Zur Identität des Klinischen Medizinethikers. In: Die Heilberufe auf der Suche nach ihrer Identität, hrsg. von v. Engelhardt D., von Loewenich V., Simon A. Münster, Litverlag, 138-150.

#### **Anhang / Appendix**

##### **Berufungen / Appointments**

Prof. Dr. Thomas Schnalke, Berufung auf die C3-Professur für Geschichte der Medizin mit Schwerpunkt Medizinische Museologie an der Humboldt-Universität Berlin, zum 01.11.2000.

##### **Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. R. Wittern-Sterzel:  
Akademie gemeinnütziger Wissenschaften zu Erfurt  
German National Committee der International Union of the History and Philosophy of Science (IUHPS)  
DFG-Gutachterin  
Vorsitzende des Fachverbands Medizingeschichte (seit 1999)  
Stellvertretende Vorsitzende der Gesellschaft für Geschichte der Medizin, Naturwissenschaft und Technik (seit 2001)  
European Association for the History of Medicine and Health  
Wissenschaftlicher Beirat des Deutschen Medizinhistorischen Museums in Ingolstadt

##### **Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Prof. Dr. Dr. Jochen Vollmann, Stehr-Boldt-Preis der Universität Zürich 2001

##### **Kongresse, überregionale Fortbildungsveranstaltungen und Sonderausstellungen / Meetings, national / international training courses and scientific exhibitions**

Medizinische Terminologie: Gegenwärtige Unterrichtspraxis und künftige Lehrformen.  
Workshop, Erlangen 18./19. 3. 1999.

Da hilft nur noch das Messer! Chirurgische Verfahren im historischen Vergleich. Eine Ausstellung des Instituts für Geschichte der Medizin in Zusammenarbeit mit Ärztinnen und Ärzten der Erlanger Universitätskassen. Stadtmuseum Erlangen, 17.10.-28.11.1999 und Deutsches Medizinhistorisches Museum Ingolstadt, 21.01.-05.03.2000

Gewissenlos - gewissenhaft. Menschenversuche im Konzentrationslager. Eine Ausstellung des Instituts für Geschichte der Medizin in Zusammenarbeit mit dem Stadtmuseum Erlangen. Stadtmuseum Erlangen, 23.05.-29.07.2001 und Lehrstuhl für Geschichte der Medizin im „Malakowturm“, Bochum, 27.10.2001-27.01.2002

##### **Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Regelmäßige öffentliche Abendvorträge im Rahmen der „Medizinhistorischen Vortragsreihe“.

## Pathologisch-Anatomisches Institut Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie

Institute for Anatomical Pathology  
 Chair of General Pathology and Anatomical Pathology

Krankenhausstraße 8-10, D-91054 Erlangen  
 Tel.: ++49 (0)9131/85-22286  
 Fax: ++49 (0)9131/85-24745  
<http://www.pathologie.uni-erlangen.de>

**Ansprechpartner / Contact:**  
 Prof. Dr. med T. Kirchner  
 Tel.: ++49 (0)9131/85-22286  
 Fax: ++49 (0)9131/85-24745  
 E-Mail: [thomas.kirchner@patho.imed.uni-erlangen.de](mailto:thomas.kirchner@patho.imed.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Kirchner, Thomas	Prof.Dr.med.	thomas.kirchner@	-22286
<i>Vorstand des Institutes / Head of the Institute</i>			
Amann, Kerstin	Prof.Dr.med.	kerstin.amann@	-22291
Niedobitek, Gerald	Prof.Dr.med.	gerald.niedobitek@	-22288
Papadopoulos, Thomas	Prof.Dr.med.	thomas.papadopoulos@	-23426
Pesch, Hans-Jürgen	Prof.Dr.med.	emeritiert 09/2000	
Aigner, Thomas	Priv.Doiz.Dr.med.	thomas.aigner@	-22857
Brabletz, Thomas	Priv.Doiz.Dr.med.	thomas.brabletz@	-22856
Faller, Gerhard	Priv.Doiz.Dr.med.	gerhard.faller@	-22524

### Forschungsschwerpunkte

- Pathologie der Immun- und Entzündungsreaktion
- Morphogenese und Progression von Tumoren
- Knorpelforschung
- Nieren- und Gefäßpathologie
- Kliniknahe Forschung in diagnostischer Pathologie

### Research Focus

- Pathology of immune reaction and inflammation
- Morphogenesis and progression of tumors
- Cartilage research
- Renal and vascular pathology
- Clinical pathology

## 1. Pathologie der Immun- und Entzündungsreaktion

Mehrere Forschungsprojekte am Pathologisch-anatomischen Institut untersuchen die Pathomechanismen und In-situ-Pathogenese immunologischer und entzündlicher Reaktionen sowie hiermit assoziierte Krankheitsbilder. Die Forschung erfolgt im engen Verbund mit den Forschungsschwerpunkten der Medizinischen Fakultät zur Immunologie und Infektionsforschung. Die Forschungsthemen beinhalten zum einen grundlegende Analysen der T- und B-Zelldifferenzierung. Hier werden im Rahmen des SFB 466 „Lymphoproliferation und virale Immundefizienz“ die transkriptionelle Regulation – insbesondere auch die Repression von T-Zell-spezifischen Genen (PD Dr.Brabletz, Prof. Dr. Kirchner) sowie die Wechselwirkung zwischen Infektion und B-Zelldifferenzierung bei der primären und persistierenden EBV-Infektion (Dr. Hermann, Prof. Dr. Niedobitek) untersucht. Zum zweiten werden krankheitsbildbezogene Forschungen durchgeführt, die zum Teil als eigenständige Projekte oder durch Kooperationen im Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung verankert sind. Sie betreffen die Pathogenese von antagastraler Autoimmunität und ihre Bedeutung für Atrophie und Metaplasie bei der *Helicobacter pylori* Gastritis (PD Dr. Faller, Prof. Dr. Kirchner), die Beteiligung des Epstein-Barr Virus an chronisch entzündlichen Reaktionen und der Tumorigenese (Dr. Hermann, Prof. Dr. Niedobitek), die gestörte Aufnahme von Apoptosekörperchen in der Keimzentrumsreaktion als Pathomechanismus beim systemischen Lupus erythematoses (Dr. Baumann, Prof. Dr. Kirchner) und die immunmodulierende Funktion von Typ II Zellen der Lunge bei chronisch entzündlichen Lungenerkrankungen (Dr. Dimmler, Prof. Dr. Papadopoulos).

### Pathology of immune reaction and inflammation

A number of research projects at the Institute for Anatomical Pathology investigate the basic pathogenic mechanisms and in-situ-pathogenesis of immunological and inflammatory reactions and associated diseases. The research topics include basic analyses of T- and B-cell differentiation, which are executed within the context of the DFG Project Center Grant 466 „Lymphoproliferation and immune deficiency“ and concern the transcriptional regulation – especially the repression of T-cell specific genes (PD Dr.Brabletz, Prof. Dr. Kirchner) and the interaction between infection and B-cell differentiation in the course of primary and persistent EBV-infection (Dr. Hermann, Prof. Dr. Niedobitek). The disease-associated projects are partly performed within the Interdisciplinary Center for Clinical Research of the Medical Faculty and include the pathogenesis of antagastric autoimmunity and its role for atrophy and metaplasia in *Helicobacter pylori* gastritis (PD Dr. Faller, Prof. Dr. Kirchner), the involvement of the Epstein-Barr virus in chronic

inflammatory reactions and tumorigenesis (Dr. Hermann, Prof. Dr. Niedobitek), the impaired uptake of apoptotic bodies in the germinal center reaction as a pathogenic mechanism of systemic lupus erythematoses (Dr. Bauman, Prof. Dr. Kirchner), and the immunomodulatory function of type II cells of the lung in chronic interstitial lung diseases (Dr. Dimmler, Prof. Dr. Papadopoulos).

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. L.S.Young, Institute for Cancer Studies, University of Birmingham, United Kingdom

Dr. Ben J. Appelmelk, Dept. of Medical Microbiology, Free University of Amsterdam, The Netherlands

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr.Th.Brabletz, Prof. Dr. Serfling, Prof.Dr. Th.Kirchner*

DFG, SFB 466/B3 „Funktion und Wirkmechanismus des transkriptionellen Repressors ZEB in T-Zellen“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr.G. Niedobitek*  
DFG, SFB 466/C10 „Epstein-Barr Virus (EBV) und B-Zell-Differenzierung: Genotyp und Phänotyp Virus-infizierter B-Lymphozyten in primärer und persistierender EBV-Infektion“

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr.G.Faller, Prof. Dr. Th. Kirchner*  
BMBF, IZKF, Teilprojekt A5 „Untersuchungen zu antagastralen Autoimmunreaktionen bei der *Helicobacter pylori* Gastritis“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Th.Papadopoulos*  
BMBF, IZKF, Teilprojekt B20 „Immunmodulierende Funktionen alveolärer Typ II-Zellen“

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Brabletz T, Jung A, Löhberg C, Suchy U, Hlubek F, Kirchner T (1999) Negative regulation of CD4 expression in T cells by the transcriptional repressor ZEB. *Int Immunol* 11: 1701-1708

Edwards N, Monteiro M, Faller G, Walsh E, Moran A, Roberts I, High N (2000) Lewis X structures in the O antigen side-chain promote adhesion of *Helicobacter pylori* to gastric epithelium. *Mol Microbiology* 35: 153-1539

Faller G, Ruff S, Reiche N, Hochberger J, Hahn E G, Kirchner T (2000). Mucosal production of antagastric autoantibodies in *Helicobacter pylori* gastritis. *Helicobacter* 5: 129-34

Mutimer D J, Kaur N, Tang H, Singhal S, Shaw J, Whitehead L, Rickinson A B, Niedobitek G (2000) Quantitation of Epstein-Barr virus (EBV) DNA in the blood of adult liver transplant recipients. *Transplantation*. 69: 954-959

Knappe A, Feldmann G, Dittmer U, Meinel E, Nisslein T, Wittmann S, Matz-Rensing K, Kirchner T, Bodemer W, Fickenscher H (2000) Herpesvirus saimiri-transformed macaque T cells are tolerated and do not cause lymphoma after autologous reinfusion. *Blood* 95: 3256-3261

Niedobitek, G, Baumann I, Brabletz T, Lisner R, Winkelmann C, Helm G, Kirchner T (2000) Hodgkin's disease and peripheral T-cell lymphoma: composite lymphoma with evidence of Epstein-Barr virus infection. *J Pathol* 191: 394-399

Niedobitek G, Lisner R, Swoboda B, Rooney N, Fassbender HG, Kirchner T, Aigner T, Herbst H (2000) Lack of evidence for an involvement of Epstein-Barr virus infection of synovial membranes in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43: 151-154

Niedobitek G, Agathangelou A, Steven N, Young L S (2000) Epstein-Barr virus (EBV) in infectious mononucleosis: detection of the virus in tonsillar B lymphocytes but not in desquamated oropharyngeal epithelial cells. *J Clin Pathol*: 53: 37-42

Pechkovsky DV, Zissel G, Ziegenhagen MW, Einhaus M, Taube C, Rabe KF, Magnussen H, Papadopoulos T, Schlaak M, Muller-Quernheim J (2000). Effect of proinflammatory cytokines on interleukin-8 mRNA expression and protein production by isolated human alveolar epithelial cells type II in primary culture. *Eur Cytokine Netw* 11: 618-625

Schumann J, Wolf D, Pahl A, Brune K, Papadopoulos T, van Rooijen N, Tiegs G (2000). Importance of Kupffer cells for T-cell-dependent liver injury in mice. *Am J Pathol* 157: 1671-1683

Vorobjova T, Faller G, Maarros H I, Sipponen P, Villako K, Uibo R, T. Kirchner (2000) Significant increase of anticanalicular autoantibodies in a long-term follow-up of *H. pylori* gastritis. *Virchows Arch* 437: 3-45

Zissel G, Ernst M, Rabe K, Papadopoulos T, Magnussen H, Schlaak M, Muller-Quernheim J (2000). Human alveolar epithelial cells type II are capable of regulating T-cell activity. *J Investig Med* 48: 66-75

Beck A, Pätzold D, Grabenbauer G G, Nicholls J M, Herbst H, Young H L S, Niedobitek G (2001) Expression of cytokine and chemokine genes in Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma and Hodgkin's disease. *J Pathol.* 194: 145-151

Hauptmann S, Meru N, Schewe C, Jung A, Hiepe F, Burmester G R, Niedobitek G, Buttgerit F (2001) Fatal atypical T-cell proliferation associated with Epstein-Barr virus infection. *Br J Haematol* 112: 377-380

Hlubek F, Löhberg C, Meiler J, Jung A, Kirchner T and T. Brabletz (2001) Tip60 is a cell type specific transcriptional regulator. *J Biochemistry* 129: 635-641

Hungermann, D, Müller S, Spieker T, Lisner R, Niedobitek G, Herbst H (2001) Low prevalence of latently Epstein-Barr virus infected cells in chronic gastritis. *Microsc Res Techn* 53: 409-413

Meru, N, Davison S, Whitehead L, Jung A, Mutimer D, Rooney N, Kelly D, Niedobitek G

(2001) Epstein-Barr virus infection in paediatric liver transplant recipients: detection of the virus in posttransplant tonsilectomy specimens. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 54: 264-269

Meru N, Jung A, Lisner R, Niedobitek G (2001) Expression of the recombination activating genes (Rag1 and Rag2) is not detectable in Epstein-Barr virus-associated human lymphomas. *Int J Cancer* 92: 75-78

Sommer F, Faller G, Röllinghoff M, Kirchner T, Mak T W, Lohoff M (2001). Lack of gastritis and of an adaptive immune response in interferon regulatory factor-1-deficient mice infected with *Helicobacter pylori*. *Eur J Immunol* 31: 396-402

Wolf D, Schumann J, Koerber K, Kierner AK, Vollmar AM, Sass G, Papadopoulos T, Bang R, Klein SD, Brune B, Tiegs G (2001). Low-molecular-weight hyaluronic acid induces nuclear factor-kappaB-dependent resistance against tumor necrosis factor alpha-mediated liver injury in mice. *Hepatology* 34: 535-547.

## 2. Morphogenese und Progression von Tumoren

Seit 1999 wurde am Pathologisch-anatomischen Institut der Forschungsschwerpunkt Morphogenese und Progression von Tumoren etabliert. Hier werden Strukturmuster und molekulare Expressionsprofile in Tumoren mit der Entwicklungsbiologie verglichen und bezüglich einer diagnostischen und prognostischen Relevanz neu bewertet. Im Zentrum der Forschung steht das kolorektale Karzinom (PD Dr. Brabletz, Dr. Jung, Prof. Dr. Kirchner, Prof. Dr. Papadopoulos). Hieran erzielte Forschungsergebnisse schufen Voraussetzungen für die Etablierung eines Standorts Erlangen des Genomnetzes „Krebs“, der Teil des Nationalen Genomforschungsnetzes ist und an dem sich das Pathologisch-anatomische Institut mit Projekten zur funktionellen Genomik wesentlich beteiligt. Mit den Projekten zum kolorektalen Karzinom sind thematisch und methodisch Forschungen zur frühen Magenkarzinogenese bei Gastritis (Dr. Jung, Prof. Dr. Niedobitek) sowie molekulare Analysen zum Nachweis und zur Bedeutung disseminierter Tumorzellen in Blut und Knochenmark für die Metastasierung (Dr. Dimmler, Prof. Dr. Papadopoulos) verbunden. Zusammen mit dem Schwerpunkt Knorpelforschung werden morphogenetische Prinzipien für eine neue Klassifikation chondroider Tumoren erarbeitet (PD Dr. Aigner, Prof. Dr. Kirchner).

## Morphogenesis and progression of tumors

Since 1999 a research focus on morphogenesis and progression of tumors was established at the Institute for Anatomical Pathology. The idea is to compare morphologic patterns and molecular expression profiles of tumors with developmental processes and to evaluate their diagnostic and prognostic relevance. The focus of research was put on colorectal carcinoma (PD Dr. Brabletz, Dr. Jung, Prof. Dr. Kirchner, Prof. Dr. Papadopoulos). Novel results of these studies were an important prerequisite for establishing in Erlangen a local center for cancer research as part of the network of the National Genome Project in Germany, in which the Institute is involved by projects on functional genomics. In addition, research projects on early gastric carcinogenesis (Dr. Jung, Prof. Dr. Niedobitek) and on the molecular detection and clinical relevance of disseminated tumor cells in blood and bone marrow (Dr. Dimmler, Prof. Dr. Papadopoulos) are performed. In connection with the focus on cartilage research an analysis of extracellular matrix is done to find new morphogenetic principles for a classification of chondroid neoplasms (PD Dr. Aigner, Prof. Dr. Kirchner).

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Mariann Bienz, MRC Laboratory, University of Cambridge, England

Prof. Dr. T. Hattori, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan

Kinetek Pharmaceuticals Inc., Vancouver, Canada

Dr. Richard Palmqvist, Dept. of Biomedical Sciences, Pathology. University Umeå, Sweden

Prof. Dr. K.K. Unni, Dr. C.E. Inwards, Dept. of Laboratory Medicine and Pathology, Rochester, Minnesota, USA

Prof. Dr. S.W. Weiss, Dept. of Pathology and Laboratory Medicine, Emory University, School of Medicine, Atlanta, Georgia USA

### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Th. Brabletz, Dr. A. Jung, Prof. Dr. Th. Kirchner*

BMBF, Nationales Genomforschungsnetz, „Kolorektales Karzinom“, DLR 01GS0102, Teilprojekt 2, „Expressions-Profiling und genetische Analysen kolorektaler Karzinome in Abhängigkeit des Tumortyps und des zonalen neoplastischen Patternings“

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Th. Brabletz, Prof. Dr. Th. Papadopoulos, Prof. Dr. Th. Kirchner*

BMBF, Nationales Genomforschungsnetz, „Kolorektales Karzinom“, DLR 01GS0102, Central Facility, „Zentrale Einrichtung: Gewebearchivierung und Mikrodissektion“

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. A. Jung, PD Dr. Th. Brabletz, Prof. Dr. Th. Kirchner*

Wilhelm Sander Stiftung, Az. 99.065.1, „Regulation und Funktion der nukleären  $\beta$ -Catenin-Expression in kolorektalen Neoplasien mit APC-Mutation“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Niedobitek, Dr. A. Jung*  
Friedrich und Frieda Marohn Stiftung, Nie/97, „Genetische Alterationen in der Pathogenese von Magenkarzinomen: Analyse mittels Mikrodissektion und molekularbiologischer Methoden“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Th. Papadopoulos, Prof. Dr. W. Hohenberger, Prof. Dr. Th. Kirchner*

Friedrich und Frieda Marohn Stiftung, „Prognostische Aussagekraft einer durch quantitative RT-PCR festgestellten minimalen Tumorzell dissemination bei Patienten mit Magenkarzinom“

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Th. Aigner, Prof. Dr. Th. Kirchner*  
Wilhelm Sander Stiftung, 96.050.2, „Chondrogene Tumoren: Biochemie und Zellbiologie - differentialdiagnostische und prognostische Bedeutung“

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

- Aigner T, Loos S, Inwards C, Perris R, Perissinotto D, Unni KK, Kirchner T (1999) Chondroblastoma is an osteoid-forming, but not cartilage-forming neoplasm. *J Pathol* 189: 463-469
- Brabletz T, Jung A, Dag S, Hlubek F, Kirchner T (1999)  $\beta$ -catenin regulates the expression of the matrix metalloproteinase-7 in colorectal cancer cells. *Am J Pathol* 155: 1033-1038
- Fleischmann J, Kremmer E, Müller S, Sommer P, Kirchner T, Niedobitek G, Gräber FA (1999) Expression of deoxyuridine triphosphate (dUTPase) in colorectal tumours. *Int J Cancer* 84: 614-617
- Aigner T, Loos S, Müller S, Sandell LJ, Perris R, Unni KK, Kirchner T (2000). Cell differentiation and matrix gene expression in mesenchymal chondrosarcomas. *Am J Pathol* 156: 1327-1335
- Brabletz T, Herrmann K, Jung A, Faller G, Kirchner T (2000) Expression of nuclear  $\beta$ -catenin and c-myc is correlated with tumor size but not with proliferative activity of colorectal adenomas. *Am J Pathol* 156: 865-870
- Kerkhoff E, Fedorov LM, Siefken R, Walter AO, Papadopoulos T, Rapp UR (2000) Lung-targeted expression of the c-Raf-1 kinase in transgenic mice exposes a novel oncogenic character of the wild-type protein. *Cell Growth Differ* 11: 185-190
- Kirchner T, Brabletz T (2000) Patterning and nuclear  $\beta$ -catenin expression in the colonic adenoma-carcinoma sequence-Analogies with embryonic gastrulation. *Am J Pathol* 157: 1113-1121
- Söder S, Inwards C, Müller S, Kirchner T, Aigner T (2000) Cell biology and matrix biochemistry of chondromyxoid fibroma. *Am J Clin Pathol* 116: 271-277
- Brabletz T, Jung A, Reu S, Hlubek F, Kunz-Schughart L A, Knuechel R, Kirchner T (2001) Variable beta-catenin expression in colorectal cancers indicate a tumor progression driven by the tumor environment. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 10356-10361
- Dimmler A, Gerhards R, Betz C, Gunther K, Reingruber B, Horbach T, Baumann I, Kirchner T, Hohenberger W, Papadopoulos (2001) Transcription of cytokeratins 8, 18, and 19 in bone marrow and limited expression of cytokeratins 7 and 20 by carcinoma cells: inherent limitations for RT-PCR in the detection of isolated tumor cells. *Lab Invest* 81: 1351-1361
- Gottschalk D, Fehn M, Patt S, Saeger W, Kirchner T, Aigner T (2001). Matrix gene expression analysis and cellular phenotyping in chordoma reveals focal differentiation pattern of neoplastic cells mimicking nucleus pulposus development. *Am J Pathol* 158: 1571-1578
- Hlubek F, Jung A, Kotzot N, Kirchner T, Brabletz T (2001) Expression of the invasion factor laminin gamma2 in colorectal carcinomas is regulated by beta-catenin. *Cancer Res* 61: 8089-8093
- Jung A, Schrauder M, Oswald U, Knoll C, Sellberg P, Palmqvist R, Niedobitek G, Brabletz T, Kirchner T (2001). The invasion front of human colorectal adenocarcinomas shows co-localization of nuclear beta-catenin, cyclin D1, and p16INK4A and is a region of low proliferation. *Am J Pathol* 159: 1613-1617
- Kirchner T, Müller S, Hattori T, Mukaisyo K, Papadopoulos T, Brabletz T, Jung A (2001) Metaplasia, intraepithelial neoplasia and early cancer of the stomach is related to dedifferentiated epithelial cells defined by cytokeratin-7 expression in gastritis. *Virchows Archiv* 439: 512-522

### 3. Knorpelforschung

Der Schwerpunkt Knorpelforschung wurde in den letzten Jahren von Herrn PD Dr. Aigner am Pathologisch-anatomischen Institut aufgebaut. Das Hauptthema ist die Pathogenese der Osteoarthritis. Gesucht werden die pathogenetischen Schlüsselereignisse und hierfür relevante Moleküle, die Ansätze für eine verbesserte Diagnose und Therapie bieten. Der Schwerpunkt beinhaltet Methoden der funktionellen Genomik und ist Ausgangspunkt sowie wesentlicher Bestandteil eines Forschungsverbundes zwischen Industrie (Aventis) und universitär-klinischen Einrichtungen, der als Leitprojektverbund „Osteoarthritis“ im Rahmen der Förderinitiative „Molekulare Medizin“ vom BMBF gefördert und von Herrn PD Dr. Aigner für den universitär-klinischen Bereich

koordiniert wird. Im Themenschwerpunkt „Osteoarthritis“ des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung besteht eine enge Kooperation mit anderen Knorpelforschungsgruppen in Erlangen. Über die Untersuchung knorpelbildender Neoplasien ist der Schwerpunkt mit der Tumorforschung am Institut verbunden (s.o.).

### Cartilage research

The focus on cartilage research was established by PD Dr. Aigner at the Institute for Anatomical Pathology. Its main issue is the pathogenesis of osteoarthritis. The investigations aim at the detection of key pathogenetic events and molecular targets for an improvement of the diagnosis and treatment of osteoarthritic disease. The research focus includes methods of functional genomics and is a pivotal part of a joint venture of a pharmaceutical company (Aventis) and academic institutions, which is coordinated by PD Dr. Aigner for the academic part and funded by the BMBF as a main project of molecular medicine in Germany. The research focus cooperates with local groups of cartilage research within the Interdisciplinary Center of Clinical Research in Erlangen. It is connected with the oncologic research at the Institute for Anatomical Pathology by investigations of cartilage neoplasms (see above).

**Internationale Kooperationen / International Collaborations**

- Prof. Dr. L. Sandell, PhD, Washington University School of Medicine, Department of Orthopaedics St. Louis USA-Missouri
- Prof. Dr. M. B. Goldring, PhD, Harvard Institutes of Medicine, Boston, USA-Massachusetts
- Prof. Dr. K. Kuettner, PhD, Rush-Presbyterian-St. Lukes Medical Center, Department of Biochemistry Chicago, USA - Illinois
- Prof. Dr. R. Poole, PhD Shriners Hospital, McGill University, Joint Disease Laboratory Montreal, Canada
- Prof. Dr. D. Heinegard, MD, Prof. Dr. S. Lohmander, PhD, Department of Cell and Molecular Biology, University of Lund, Lund Schweden

**Finanzierung / Funding**

- Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Th. Aigner, Prof. Dr. Th. Kirchner*  
 DFG, Ai 20/1-2, „Degeneration und Regeneration der Knorpelmatrix in frühen Stadien der Osteoarthritis“
- Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Th. Aigner*  
 „Verbund-Osteoarthritis“
- Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Th. Aigner*  
 Aventis, 01GG9823/8, Unterauftrag: „Leitprojekt Osteoarthritis“
- Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Th. Aigner*  
 BMBF, IZKF, Teilprojekt B16, „Die pathogenetische Bedeutung der osteoarthritischen Synovitis für die arthrotische Knorpeldestruktion als Grundlage neuer Therapiestrategien“
- Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Th. Aigner*  
 BMBF, IZKF, Teilprojekt D4, „Intrazelluläre anti-anabole Signalvermittlung von Interleukin-1 in normalen und osteoarthritischen humanen Gelenkchondrozyten“ (1999-2000) und „Etablierung und Charakterisierung in osteoarthritischen Chondrozyten differenziell exprimierter Gene-Charakterisierung des osteoarthritischen Chondrozytenphänotypes in vivo und in vitro“ (2001)

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

- Aigner T, Zhu Y, Chanki H, Matsen FA, Maloney WJ, Sandell LJ (1999) Reexpression of procollagen type IIA by adult articular chondrocytes in osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum* 42: 1443-1450

- Böhm B, Aigner T, Gehrsitz A, Blobel CP, Kalden JR, Burkhardt H (1999) Upregulation of MDC 15 (matargidin) mRNA in human osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum* 42: 1946-1950
- McKenna LA, Gehrsitz A, Soeder S, Eger W, Kirchner T, Aigner T (2000). Effective isolation of high quality total RNA from human adult articular cartilage. *Anal Biochem* 286: 80-85
- Oehler S, Fassbender HG, Neureiter D, Meyer-Scholten C, Kirchner T, Aigner T (2000) Cell populations involved in pigmented villonodular synovitis of the knee. *J Rheumatol* 27: 463-470
- Young RD, Lawrence PA, Duance VC, Aigner T, Monaghan P (2000). Immunolocalization of collagen types II and III in single fibrils of human articular cartilage. *J Histochem Cytochem* 48: 423-432
- Aigner T, Hemmel M, Neureiter D, Gebhard PM, Zeiler G, Kirchner T, McKenna LA (2001) Apoptotic cell death is not a widespread phenomenon in normal aging and osteoarthritic human articular knee cartilage: A study of proliferation, programmed cell death (apoptosis), and viability of chondrocytes in normal and osteoarthritic human knee cartilage. *Arthritis Rheum* 44: 1304-1312
- Aigner T, Zien A, Gehrsitz A, Gebhard PM, McKenna LA (2001) Anabolic and catabolic gene expression pattern analysis in normal versus osteoarthritic cartilage using complementary DNA-array technology. *Arthritis Rheum* 44: 2777-2789
- Bohm BB, Aigner T, Blobel CP, Kalden JR, Burkhardt H (2001) Highly enhanced expression of the disintegrin metalloproteinase MDC15 (matargidin) in rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum* 44: 2046-2054
- Gehrsitz A, McKenna LA, Soeder S, Kirchner T, Aigner T (2001) Isolation of RNA from small human articular cartilage specimens allows quantification of mRNA expression levels in local articular cartilage defects. *J Orthop Res* 19: 478-482
- Gelse K, Jiang QJ, Aigner T, Ritter T, Wagner K, Poschl E, von der Mark K, Schneider H (2001) Fibroblast-mediated delivery of growth factor complementary DNA into mouse joints induces chondrogenesis but avoids the disadvantages of direct viral gene transfer. *Arthritis Rheum* 44: 1943-1953
- Weisser J, Rahfoth B, Timmermann A, Aigner T, Bräuer R, von der Mark K (2001) Role of growth factors in rabbit articular cartilage repair by chondrocytes in agarose. *Osteoarthritis Cartilage* 9A: 48-S54
- Zien A, Aigner T, Zimmer R, Lengauer T (2001) Centralization: a new paradigm for the normalization of gene expression data. *Bioinformatics* 17: 323-S331

## 4. Nieren- und Gefäßpathologie

Als Strukturmaßnahme für die Einrichtung des SFB 423 „Nierenschäden: Pathogenese und Regeneration“ wurde 1999 von der Medizinischen Fakultät am Pathologisch-anatomischen Institut eine C3-Professur für Nephropathologie etabliert. Mit ihrer Besetzung durch **Frau Prof. Dr. Amann** konnte ein Schwerpunkt „Nieren- und Gefäßpathologie“ entwickelt werden. Die Forschungsprojekte beinhalten die Rolle der Mesangiolyse bei glomerulären Erkrankungen, das Endothelinsystem in der Pathogenese der kardiovaskulären Hypertrophie sowie die Etablierung und Weiterentwicklung morphometrischer Methoden (**Prof. Dr. Amann**). In Kooperationen mit der Medizinischen Klinik IV (Dr. Hartner) und dem Fiebiger-Zentrum (PD Dr. Sorokin mit PD Dr. Aigner) werden Themen zur Nierenentwicklung bearbeitet.

### Renal and vascular pathology

In 1999 the Medical Faculty established the position of a Professor for Nephropathology at the Institute for Anatomical Pathology to improve the infrastructure for the DFG Project Center Grant 423 „Renal damage: pathogenesis and reparation“. The position is held by **Prof. Dr. Amann**,

who developed a research focus „Renal and vascular pathology“ at the Institute. Its projects deal with the relevance of mesangiolysis for glomerular diseases, the role of the endothelin system in the pathogenesis of cardiovascular hypertrophy and the application and improvement of morphometry (**Prof. Dr. Amann**). Problems of renal development are studied in cooperation with the Department of Medicine IV (Dr. Hartner) and the Fiebiger Zentrum (PD Dr. Sorokin and PD Dr. Aigner)

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

- PD Dr. M. Barton, Kardiologie, Universität Zürich, Schweiz  
Prof. Dr. B. Iversen, Haukeland Hospital, Bergen, Norwegen  
PD Dr. S. R. Orth, Nephrologie und Hypertensiologie, Inselspital Bern, Schweiz  
Prof. Dr. S. Rostand, Nephrology, Univ. of Alabama, Birmingham, USA

### Finanzierung / Funding

- Projektleiter / Principal Investigator: Frau Prof. Dr. K. Amann*  
DFG, AM 93/2-3, „Die Rolle des Endothelinsystems in der Pathogenese der kardiovaskulären Hypertrophie bei experimenteller Niereninsuffizienz und renovaskulärem Hypertonus“
- Projektleiter / Principal Investigator: Frau Prof. Dr. K. Amann*  
DFG, SFB 423, Teilprojekt B8, „Mesangiolyse: Histopathogenese, Mechanismen und Relevanz bei glomerulären Erkrankungen“
- Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Hartner, Frau Prof. Dr. K. Amann*  
ELAN, Az: 99.12.09.1, „Morphologische Charakterisierung des renalen Phänotyps der Integrin a8B1 knockout Maus“

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

- Nabokov AV, Amann K, Wessels S, Münter K, Ritz E (1999) Endothelin receptor antagonists influence cardiovascular morphology in uremic rats. *Kidney International* 55: 512-519
- Orth SR, Odoni G, Amann K, Raschak M, Ritz E (1999) The ETA-receptor blocker LU 135252 prevents chronic transplantation nephropathy in the „Fisher to Lewis“ model. *J Am Soc Nephrol* 10: 387-391
- Törnig J, Gross ML, Simonaviciene A, Mall G, Ritz E, Amann K (1999) Hypertrophy of intramyocardial arteriolar smooth muscle cells in experimental renal failure. *J Am Soc Nephrol* 10: 77-83
- Amann K, Rump LC, Simonaviciene A, Oberhauser V, Wessels S, Orth SR, Gross ML, Koch A, Bielenberg GW, van Kats JP, Ehmke H, Mall G, Ritz E (2000) Blood pressure independent effects of sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomized rats. *J Am Soc Nephrol* 11: 1469-1478
- Amann K, Buzello M, Simonaviciene A, Miltenberger-Miltenyi G, Koch A, Nabokov A, Gross ML, Gless B, Mall G, Ritz E (2000). Capillary/myocyte mismatch in the heart in renal failure - a role for erythropoietin? *Nephrol Dial Transplant* 15: 964-969
- Amann K, Gassmann P, Buzello M, Orth SR, Törnig J, Gross ML, Magener A, Mall G, Ritz E (2000) The beneficial effect of ACE-inhibition on abnormal cardiovascular structure in uremic hypertensive rats - The role of bradykinin. *Kidney Int* 58: 153-161
- Amann K, Münter K, Wagner J, Balajew V, Nabokov A, Hergenröder S, Mall G, Ritz E (2000) Endothelin A receptor blockade prevents capillary / myocyte mismatch in the heart of uremic animals. *J Am Soc Nephrol* 11: 1691-1699
- Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, Mall G, Amann K (2000) Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15: 218-223
- Stratmann A, Acker T, Burger AM, Amann K, Risau W, Plate KH (2000) Differential inhibition of tumor angiogenesis by tie2 and VEGFR-2 dominant-negative receptor mutants. *Int J Cancer* 91: 272-282
- Tiefenbacher CP, Bleeke T, Vahl C, Amann K, Vogt A, Kubler W (2000) Endothelial dysfunction of coronary resistance arteries is improved by tetrahydrobiopterin in atherosclerosis. *Circulation* 102: 2172-2179
- Wagner J, Dechow C, Morath C, Lehrke I, Amann K, Waldherr R, Floege J, Ritz E (2000). Retinoic acid reduces glomerular injury in a rat model of glomerular damage. *J Am Soc Nephrol* 11: 1479-1487

Amann K, Koch A, Hofstetter J, Gross ML, Haas C, Orth SR, Ehmke H, Rump LC, Ritz E (2001) Glomerulosclerosis and progression: effect of subantihypertensive doses of alpha and beta blockers. *Kidney Int* 60: 1309-1323

Amann K, Miltenberger-Miltenyi G, Simonaviciene A, Koch A, SR Orth, Ritz E (2001) Remodeling of resistance arteries in renal failure – effect of endothelin receptor blockade. *J Am Soc Nephrol* 12: 2040-2050

Amann K, Simonaviciene A, Medwedewa A, Koch A, Orth S, Gross ML, Haas C, Kuhlmann A, Linz W, Schölkens B, Ritz E (2001) Blood pressure independent additive effects of pharmacological blockade of the RAS and endothelin systems on protein in a low renin model of renal damage? *J Am Soc Nephrol* 12: 2572-84

Goettsch W, Lattmann T, Amann K, Szibor M, Morawietz H, Münter K, Müller SP, Shaw S, Barton M (2001) Increased expression of endothelin-1 and nitric oxide synthase isoform II in aging arteries. Implications for atherogenesis. *Biochem Biophys Res Comm* 280:908-913

Schultze-Mosgau S, Rödel F, Wehrhan F, Grabenbauer GG, Amann K, Radespiel-Tröger M, Neukam FW (2001) Differences in expression profiles of TGFβ1 and TGFβ2 according to woundhealing disorders of free vascular grafts in irradiated graft beds. *Eur J Med Res* 6: 457-458

## 5. Kliniknahe Forschung in diagnostischer Pathologie

In Verbindung mit der pathologisch-histologischen Diagnostik werden in den Labors des Pathologisch-anatomischen Instituts Methoden der morphologiebezogenen Krankheitserkennung weiterentwickelt und immunhistochemische und molekularbiologische Parameter bezüglich ihrer Diagnose- und Prognoserelevanz bewertet. Durch Standardisierung einer Klassifikation und Stadieneinteilung von Erkrankungen, insbesondere von Tumoren, werden wesentliche Grundlagen für klinische Studien, für das klinische Krebsregister am Tumorzentrum der Universität Erlangen-Nürnberg und für das Bayerische Krebsregister geschaffen (**Prof. Dr. Papadopoulos, Prof. Dr. Kirchner**). Die Arbeiten waren auch eine wichtige Voraussetzung zur Etablierung einer Kerneinheit „Tumorbank und Mikrodisektion“ für die Erlanger Teilprojekte zur Krebsforschung im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes. Seit 2000 ist am Institut ein von der Deutschen Kinderkrebsstiftung gefördertes Referenzzentrum für das kongenitale und nicht-kongenitale Knochenmarkversagen des Kindesalters eingerichtet, das von **Frau Dr. Baumann** koordiniert wird und mit dem ein Projekt zur Klonalitätsanalyse bei kindlichen myelodysplastischen Syndromen und kongenitalen Knochenmarkversagen im Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie assoziiert ist.

### Clinical pathology

In association with the laboratory service in clinical pathology morphology-related diagnostic techniques are improved, and new immunohistochemical and molecular biologic parameters are evaluated for diagnostic applicability at the Institute of Anatomical Pathology. In addition the classification and staging of diseases, for example of tumors, are standardized for clinical studies as well as for tumor registration of the Tumor Center of the

University Erlangen Nuremberg and for the Epidemiologic Cancer Registration in Bavaria (**Prof. Dr. Kirchner, Prof. Dr. Papadopoulos**). The standardized protocols also facilitated the establishment of a core unit „Tumor Tissue Bank and Microdissection“ for the local projects on cancer research within the National Genome Network. The Institute is the morphological reference center for congenital and non-congenital bone marrow failure in childhood, which is coordinated by **Dr. Baumann** and is funded by the German Foundation for Cancer in Childhood. A research project on clonality analysis of myelodysplastic syndromes and congenital bone marrow failure in childhood, funded by the Competence Network for Pediatric Oncology and Haematology in Germany, is associated with the reference center.

### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Frau Dr. I. Baumann*  
Deutsche Kinderkrebsstiftung, Az.2000.05, „Referenzpathologische Untersuchung von kongenitalen und nicht-kongenitalen Knochenmarkversagen des Kindesalters“

*Projektleiter / Principal Investigator: Frau Dr. I. Baumann, Dr. A. Jung, Prof. Dr. G. Niedobitek*

BMBF, Kompetenznetzwerk Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, DLR 01 G19962, „Klonalitätsanalyse von low grade myelodysplastischen Syndromen, juvenilen myelomonozytären Leukämien und kongenitalem Knochenmarkversagen (Kostmann-Syndrom, Fanconi-Anämie., Shwachman-Syndrom und Blackfan Diamond-Anämie)“

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Brückl W, Jung A, Wein A, Brabletz T, Günther K, Nusko G and Hahn E G (2000) Microsatellite instability in colorectal adenomas. Relevance and clinical importance. *Int J Colorectal Dis* 15: 189-196

Brückl W M, Limmert T, Brabletz T, Günther K, Jung ,Hermann K, Wiest G H, Kirchner T, Hohenberger W, Hahn E G, Wein A (2000) Mismatch repair deficiency in sporadic synchronous colorectal cancer. *Anticancer Res* 20: 4727-4732

Dammann HG, Folsch UR, Hahn EG, von Kleist DH, Klor HU, Kirchner T, Strobel S, Kist M (2000) Eradication of H. pylori with pantoprazole, clarithromycin, and metronidazole in duodenal ulcer patients: a head-to-head comparison between two regimens of different duration. *Helicobacter* 1: 41-51

Domschke W, Klein R, Terracciano LM, Jung P, Kirchner T, Berg PA, Bianchi L (2000) Sequential occurrence of primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis type III in a patient with ulcerative colitis: a follow up study over 14 years. *Liver* 20: 340-345

Grabenbauer GG, Muhlfriedel C, Rodel F, Niedobitek G, Hornung J, Rodel C, Martus P, Iro H, Kirchner T, Steininger H, Sauer R, Weidenbecher M, Distel L (2000) Squamous cell carcinoma of the oropharynx: Ki-67 and p53 can identify patients at high risk for local recurrence after surgery and postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 1041-1050

Günther K, Jung A, Volker U, Meyer, M, Brabletz, T, Matzel, K E, Reymond M A, Kirchner T, Hohenberger W (2000) p27(kip1) expression in rectal cancer correlates with disease-free survival. *J Surg Res* 92: 78-84

Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser CM, Flejou JF, Geboes K, Hattori T, Hirota T, Itabashi M, Iwafuchi M, Iwashita A, Kim YI, Kirchner T, Klimpfing M, Koike M, Lauwers GY, Lewin KJ, Oberhuber G, Offner F, Price AB, Rubio CA, Shimizu M, Shimoda T, Sipponen P, Solcia E, Stolte M, Watanabe H, Yamabe H (2000). The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 47: 251-255

Trebesius K H, Panthel K, Strobel S, Vogt K, Faller G, Kirchner T, Kist M, Heesemann J,

Haas R (2000) Rapid and specific detection of Helicobacter pylori clarithromycin resistance in gastric tissue by fluorescent in situ hybridization. *Gut* 46: 608-614

Günther K, Radkow T, Reymond MA, Pfluger R, Dimmler A, Hohenberger W, Papadopoulos T (2001) Angiogenesis and density of dendritic cells do not correlate with metachronous distant metastases after curative surgery of rectal carcinoma. *Chirurg* 72: 1144-1153



Harsch IA, Benninger J, Niedobitek G, Schindler G, Hahn EG, Schneider T, Nusko G (2001). Abdominal actinomycosis-complication of endoscopic stenting in chronic pancreatitis? *Endoscopy* 33: 1065-1069

Herold C, Heinz R, Niedobitek G, Schneider T, Hahn EG, Schuppan D (2001). Quantitative testing of liver function in relation to fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C. *Liver* 21: 260-265

Merkel S, Mansmann U, Papadopoulos T, Wittekind C, Hohenberger W, Hermanek P (2001) The prognostic inhomogeneity of colorectal carcinomas stage III: a proposal for subdivision of stage III. *Cancer* 92: 2754-2759

Merkel S, Wein A, Gunther K, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P (2001) High-risk groups of patients with stage II colon carcinoma. *Cancer* 15:92: 1435-1443

Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P (2001) The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 16: 298-304.

Müller S, Neureiter D, Stolte M, Verbeke C, Heuschmann P, Kirchner T, Aigner T (2001) Tenascin: a sensitive and specific diagnostic marker of minimal collagenous colitis. *Virchows Arch* 438: 435-441

Rodel C, Dunst J, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Schrott KM, Sauer R (2001) Radiotherapy is an effective treatment for high-risk T1-bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 177: 82-88

Wutke R, Schmid A, Fellner F, Horbach T, Kastl S, Papadopoulos T, Hohenberger W, Bautz W (2001) CT-guided percutaneous core biopsy: Effective accuracy, diagnostic utility and effective costs. *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 173: 1025-33

#### Anhang / Appendix

##### Habilitationsverfahren

Priv.-Doz. Dr. Thomas Brabletz: Transkriptionale Regulation T-Zell-spezifischer Gene als Grundlage der normalen und pathologischen Lymphoproliferation. (12.01.1999)

Priv.-Doz. Dr. Gerhard Faller: Die Helicobacter pylori Infektion: Gast-Wirt-Beziehung und ihre Krisen (03.11.1999)

Priv.-Doz. Dr. Thomas Aigner: Diagnose und Therapie der Osteoarthritis mit den Mitteln der molekularen Medizin (29.11.2000)

##### Dissertationen / Doctorate theses

Kränzlein, Jutta, Dr. med.: Untersuchungen zur klinischen Relevanz antagastraler Autoantikörper bei der Helicobacter pylori Gastritis. (15.9.1999)

Kahlow-Toussaint, Sabine, Dr. med.: Untersuchungen zur extragastralen Reaktivität Helicobacter pylori-induzierter antagastraler Autoantikörper unter Berücksichtigung der Expression von Lewis x- und y-Blutgruppenantigenen. (14.12.2000)

Grummt, Silke, Dr. med.: Untersuchungen zur lokalen Immunität und Autoimmunität bei der Helicobacter pylori Gastritis. (24.7.2001)

Beck, Andreas, Dr. med.: Expression von Zytokinen in Epstein-Barr-Virus-assoziierten Tumoren: vergleichende Untersuchung von Nasopharynxkarzinom und Morbus Hodgkin. (12.9.2001)

Kotzor, Nicole, Diplomarbeit: Regulation des Laminin-5 durch das Onkoprotein beta-catenin in der kolorektalen Karzinogenese. (Diplom: 4.11.2001)

Del Prete, Claudio, Dr. med.: Okkulte Tumordissemination pulmonaler Adenokarzinome sowie Großzelliger und adenosquamöser Lungenkarzinome (13.11.2001).

##### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. Dr. Thomas Kirchner  
Vizepräsident des Medizinischen Fakultätentages der Bundesrepublik Deutschland  
Mitglied des Hochschullehrer-Beirates des Instituts für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen der Bundesrepublik Deutschland  
Schriftführer der Deutschen Gesellschaft für Pathologie  
Federführendes Mitglied des Koordinierungsausschuß Pathologie der Bundesrepublik Deutschland  
Mitglied des Sektorkomitees Pathologie des Deutschen Akkreditierungssystem Prüfwesen  
Advisory Council of the European Society of Pathology  
Chairman of the Working Group „Digestive Diseases“ of the European Society of Pathology  
Executive Editor „Pathology in Research and Practice“  
Editorial Board „Virchows Archiv“

Prof. Dr. Kerstin Amann  
Mitglied der Arbeitsgruppe „Internet“ der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie

Prof. Dr. Gerald Niedobitek  
Editorial Board „Journal of Pathology“

PD Dr. Gerhard Faller  
Wissenschaftlicher Beirat der Arbeitsgemeinschaft „Gastroenterologische Pathologie“ der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

##### Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Prof. Dr. Kerstin Amann  
Bernd Teerstegen Preis der Deutschen Dialysegesellschaft 1999  
Forschungspreis der Deutschen Herzstiftung 2000 als Koautorin der Arbeit „Cardiac hypertrophy and alterations of  $\alpha$ -adrenergic signaling in transgenic mice overexpressing TGF- $\beta$ 1“  
Brahm-Forschungspreis für Schilddrüsenerkrankungen der Gesellschaft für Nuklearmedizin 2000 als Koautorin der Arbeit „Detection of disseminated medullary thyroid carcinoma cells in cervical lymph nodes by cytokeratin 20 RT-PCR“  
Dieter Klaus Förderpreis der Deutschen Gesellschaft für Bluthochdruckforschung 2001

PD Dr. Thomas Brabletz  
Thiersch-Preis der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg (2000)

Rudolf Virchow-Preis der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (2001)  
Dr. Andreas Jung, Young Investigator Award der American Association for Cancer Research (2000)

##### Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses

Federführende Organisation der 83./ 84./ 85. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 1999 in Jena, 2000 in Kiel, 2001 in Münster

Fortbildungsveranstaltung „Granulome und Granulomatosen“ der Internationalen Akademie für Pathologie, Deutsche Abteilung, 2000 in Bonn

Konsensuskonferenz zum Thema „Barrett-Ösophagus“ der Arbeitsgemeinschaft „Gastroenterologische Pathologie“ der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, 2001 in Erlangen

##### Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Nordbayerische Pathologen-Treffen in Erlangen 1999, 2000 und 2001

Wöchentliche interdisziplinäre klinisch-pathologische Konferenzen in Erlangen

##### Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Konfokales Mikroskop TCS SP2 (Leica)

ABI310 Genetic Analyser (Applied Biosystems)

UV-CUT Lasermicrodissector (SL Microtest)



## Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene Lehrstuhl für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie

Institute for Clinical Microbiology, Immunology and Hygiene  
Chair of Hygiene and Medical Microbiology

Wasserturmstraße 3/5, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-22552  
Fax: ++49 (0)9131/85-1001  
E-Mail: roellinghoff@mikrobio.med.uni-erlangen.de

**Ansprechpartner / Contact:**  
Frau Christine Kubik  
Tel.: ++49 (0)9131/85-22281  
Fax: ++49 (0)9131/85-22573  
E-Mail: kubik@mikrobio.med.uni-erlangen.de

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Röllinghoff, Martin <i>Vorstand des Institutes / Head of the Institute</i>	Prof. Dr. med.	roellinghoff@	-22551
Beuscher, Horst-Ulrich	Prof. Dr. rer.nat.	beuscher@	-22650
Bogdan, Christian	Prof. Dr. med.	christian.bogdan@	-22647
Gessner, André	Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer.nat.	gessner@	-22580
Hein, Joachim	Dr. med.		
Hensel, Michael	Prof. Dr. rer .nat	hensel@	-22568
Lohoff, Michael	Prof. Dr. med.	seit 04/2000 in Marburg	
Körner, Heinrich	Priv.-Doz. Dr. rer.nat.	seit 04/99 im IZKF	
Schröppel, Klaus	Priv.-Doz. Dr. med.	klaus.schroepfel@	-22577
Stenger, Steffen	Priv.-Doz. Dr. med.	steffen.stenger@	-23647

### Forschungsschwerpunkte

- Regulation der Immunantwort bei parasitären Infektionen und Sproßpilzkrankungen (*Leishmania major*, *Candida albicans*)
- Analyse der Immunantwort bei bakteriellen Infektionen (*Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia* spp., *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Yersinia* spp.)
- Molekulare Virulenzmechanismen bei Bakterien und Pilzen
- Zytokine, Chemokine, Stickstoffmonoxid und Signaltransduktion
- Kliniknahe Forschung für die bakteriologische und parasitologische Diagnostik

### Research Focus

- Regulation of the immune response in parasitic and yeast infections (*Leishmania major*, *Candida albicans*)
- Analysis of the immune response in bacterial infections (*Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia* spp., *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Yersinia* spp.)
- Molecular mechanisms of bacterial and fungal disease
- Cytokines, chemokines, nitric oxide and signal transduction
- Research in the area of microbiological diagnostics

## 1. Immunantwort bei parasitären Infektionen

Mehrere Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit unterschiedlichen Aspekten der Infektabwehr im Modell der kutanen Leishmaniose der Maus. Wichtige Forschungsschwerpunkte sind dabei die Analyse der Immunzellen und Abwehrmechanismen, die während der Früh- und Spätphase einer lokalen *Leishmania major*-Infektion aktiviert werden (**Prof. Dr. C. Bogdan**), die Untersuchung der von CD4+ T-Zellen während der Infektion produzierten Zytokine (**Prof. Dr. M. Lohoff**), die Untersuchung des Effektes eines eingeschränkten T-Zell-Repertoires bei der *L. major*-Infektion in vivo mittels einer T-Zell-Rezeptor-transgenen Maus (**Priv.-Doz. Dr. Dr. A. Gessner**), die Charakterisierung von Evasionsstrategien von *L. major*, die die Langzeitpersistenz des Erregers in vivo ermöglichen (**Prof. Dr. C. Bogdan**), sowie die Regulation von Makrophagen- und T-Zellfunktionen unter besonderer Berücksichtigung der Rolle der Stickstoffmonoxidsynthasen (iNOS, eNOS, nNOS) und der NADPH Oxidase (**Prof. Dr. C. Bogdan**). Eine weitere Arbeitsgruppe (**Priv.-Doz. Dr. K. Schröppel**) ist an der Interaktion von *Candida albicans* mit Makrophagen und deren Einfluß auf die Abtötung der Pilzzellen und die Apoptose der Wirtszellen interessiert.

### Immune response to parasites

Several laboratories of the institute focus on different aspects of the immune response in the model of murine cutaneous leishmaniasis. Main topics are the analysis of the immune cells and defense mechanisms that operate during the early (innate) and late phase of a local infection with *Leishmania major* (**Prof. Dr. C. Bogdan**), the investigation of the cytokines produced by CD4+ T cells during this infection (**Prof. Dr. M. Lohoff**), the characterization of the effect of a limited T cell receptor repertoire in response to *L. major*-infection as tested in a T cell receptor transgenic mouse (**Priv.-Doz. Dr. Dr. A. Gessner**), the characterization of evasion strategies of *L. major* that facilitate its long-term persistence in vivo (**Prof. Dr. C. Bogdan**), and the regulation of macrophage and T cell functions with particular emphasis on the analysis of the role of nitric oxide synthase isoforms (iNOS, eNOS and nNOS) and NADPH oxidase (**Prof. Dr. C. Bogdan**).

Another group (**Priv.-Doz. Dr. K. Schröppel**) is interested in the interactions of *Candida albicans* with macrophages and their effect on the killing of yeast cells and the apoptosis of the host cells.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Larry Keefer, National Cancer Institute, Bethesda, USA

Prof. Günter Weiss, Universitätsklinikum, Abteilung Innere Medizin, Innsbruck, Österreich

Prof. Dr. T.W. Mak, OCl, Toronto, Kanada

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. C. Bogdan*  
DFG, SFB 263, Teilprojekt A 5 „Regulation und Funktion von Stickstoffmonoxidsynthasen (NOS) bei der experimentellen Leishmaniose“  
Laufzeit: 1997- 1999; 2000 - 2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Röllinghoff*  
DFG, SFB 263, Teilprojekt Z: Zentrale Aufgaben

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. C. Bogdan*  
DFG, GRK 593, "Lymphozyten: Differenzierung, Aktivierung, Deviation"  
Laufzeit: 2000-2003

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Lohoff*  
DFG, SFB 263, Teilprojekt A 3 : „Bedeutung von T-Zell-kostimulatorischen Signalen für die Regulation einer TH1- oder TH2-Antwort in vivo am Beispiel der murinen Leishmaniasis“  
Laufzeit: 1997- 1999

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. K. Schröppel*  
BMBF, IZKF, Teilprojekt A 15 "Virulenzmonitoring bei *Candida albicans*"  
Laufzeit: 1999 -2001

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bogdan, C., Röllinghoff, M. (1999) How do protozoan parasites survive within macrophages? *Parasitol. Today* 15: 22-28

Schlüter, D., Deckert-Schlüter, M., Lorenz, E., Meyer, T., Röllinghoff, M., Bogdan, C. (1999) Inhibition of inducible nitric oxide synthase exacerbates chronic cerebral toxoplasmosis in *Toxoplasma gondii*-susceptible C57BL/6 mice, but does not reactivate the latent disease in *T. gondii*-resistant BALB/c mice. *J. Immunol.* 162: 3512-3518.

Bogdan, C., Röllinghoff, M., Diefenbach, A. (2000) Oxygen metabolites in innate and specific immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 12: 64-76

Bogdan, C., Donhauser, N., Döring, R., Röllinghoff, M., Diefenbach, A., Rittig, M.G. (2000) Fibroblasts as host cells in latent leishmaniasis. *J. Exp. Med.* 191: 2121-2129

Bogdan, C., Röllinghoff, M., Diefenbach, A. (2000) The role of nitric oxide in innate immunity. *Immunol. Reviews* 173: 17-26

Lohoff, M., Duncan, G.S., Ferrick, D., Mittrücker, H.-W., Bischof, S., Prechtel, S., Röllinghoff, M., Schmitt, E., Pahl, A., Mak, T. W. (2000) Deficiency in the transcription factor interferon regulatory factor (IRF)-2 leads to severely compromised development of NK and T helper 1 cells. *J. Exp. Med.* 192: 325-335

Prechtel, S., Röllinghoff, M., Scheper, R., Cole, S.P.C., Deeley, R.G., Lohoff, M. (2000) The multidrug resistance protein (mrp) 1-a functionally important activation marker for murine Th1 cells. *J. Immunol.* 164: 754-761.

Rittig, M., Bogdan, C. (2000) Leishmania - host cell interaction: complexities and alternative views. *Parasitol. Today* 16: 292-298

Schröppel, K., Kryk, M., Herrmann, M., Röllinghoff, M., Bogdan, C. (2000) Suppression of type 2 NO-synthase activity in macrophages by *Candida albicans*. *Int. J. Med. Microbiol.* 290: 659-668

Xaus, J., Comalada, M., Valledor, A.F., Lloberas, J., Lopez-Soriano, F., Argiles, J.M., Bogdan, C., and Celada, A. (2000) LPS induces apoptosis in macrophages mostly through the autocrine production of TNF- $\alpha$ . *Blood* 95: 3823-3831

Wilhelm, P., Ritter, U., Labbow, S., Donhauser, N., Röllinghoff, M., Bogdan, C., Körner, H. (2001) Rapidly fatal leishmaniasis in resistant C57BL/6 mice lacking tumor necrosis factor. *J. Immunol.* 166: 4012-4019.

## 2. Immunantwort bei bakteriellen Infektionen

Am Institut wird die Immunantwort bei 5 verschiedenen bakteriellen Infektionen studiert. Im Modell der experimentellen Yersiniose geht es um die Erforschung von *Yersinia enterocolitica*-Produkten, welche die Produktion von Tumornekrose-Faktor (TNF) während der Infektion hemmen und dadurch das Überleben eines Erregers von Darminfektionen in vivo ermöglichen. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeiten konzentriert sich auf die Untersuchung von ex vivo beladenen Dendritischen Zellen für Vakzinierungen gegen bakterielle Krankheitserreger (**Prof. Dr. H.-U. Beuscher**). Im Rah-

men von Industriekooperationen wurde die Rolle von Integrin-vermittelter Zellwanderung für die Entzündungsentstehung bei der Lyme Borreliose untersucht. Hierbei kamen neu entwickelte niedermolekulare VLA-4 Antagonisten zum Einsatz, durch die die Einwanderung von Entzündungszellen und damit die Arthritisentstehung erfolgreich unterbunden werden konnte. Die funktionelle Bedeutung von Toll-like Rezeptoren (TLR) bei der Lyme Borreliose wurde durch Analysen von entsprechenden Knockout-Mäusen untersucht (**Priv.-Doz. Dr. Dr. A. Gessner**). Die Immunologie der Tuberkulose, der weltweit häufigsten tödlichen Infektionserkrankung, wird in der Gruppe von **Priv.-Doz. Dr. S. Stenger** erforscht. Hauptthemen sind die funktionelle Charakterisierung der humanen T-Zell-Antwort in der Lunge sowie die Analyse der Interaktion von *Mycobacterium tuberculosis* mit Dendritischen Zellen, die sowohl als Wirtszelle als auch als Effektorzelle für die Bakterien dienen können.

Die Bedeutung von Dendritischen Zellen bei der Immunantwort gegen Salmonellen wird in der Arbeitsgruppe von **Dr. J. Hein** erforscht. Daneben interessiert sich die Arbeitsgruppe für die Entwicklung neuer Impfstrategien, bei denen Dendritischen Zellen als Träger bakterieller Antigene dienen.

Die Arbeitsgruppe von **Prof. Dr. C. Bogdan** beschäftigt mit der Immunantwort gegen *Ehrlichia phagocytophila* und *Ehrlichia chaffeensis*, eine Gruppe von Rickettsien-ähnlichen Bakterien, welche auch in Deutschland durch Zecken übertragen werden. Dabei soll in erster Linie die Funktion von TNF und von sauerstoffabhängigen Abtötungsmechanismen (iNOS, NADPH Oxidase) bei der Kontrolle von Ehrlichien-Infektionen in vivo aufgeklärt werden.

In der Arbeitsgruppe von **Prof. Dr. M. Lohoff** wurde bis zum Jahr 2000 die Immunreaktion gegen das Bakterium *Helicobacter pylori* untersucht. Hier wurde gefunden, dass CD4+ T-Zellen aus Patientenbiopsien dem Th1-Phänotyp zuzuordnen sind, und dass es bei Mäusen, die keine Th1-Immunantwort ausbilden können, trotz Vorhandensein von *Helicobacter pylori* zu keiner Gastritis kommt.

## Immune response to bacteria

At the institute the immune response to five different bacterial pathogens is investigated. In the model of experimental yersiniosis products of *Y. enterocolitica* are analysed, which inhibit the production of tumor necrosis factor (TNF) during the course of the infection and thereby support the survival of the bacteria in the intestine. Additional studies focus on the use of ex vivo pulsed dendritic cells as carriers of antigen for vaccination against bacterial pathogens (**Prof. Dr. H. U. Beuscher**). In a joint project with industrial partners the role of integrin-mediated cell migration for inflammatory processes in experimental Lyme disease was analysed. Application of small synthetic VLA-4-specific antagonists resulted in inhibition of influx of inflammatory cells and subsequent

arthritis development. The functional role of toll-like receptors (TLR) in Lyme arthritis was analysed by use of the respective knockout mice. (**Priv.-Doz. Dr. Dr. A. Gessner**). The immune response in tuberculosis, the most common bacterial infection worldwide, is studied in the group of **Priv.-Doz. Dr. S. Stenger**. His main interests are the functional characterization of the human T cell response in the lung as well as the analysis of the interaction of *Mycobacterium tuberculosis* with dendritic cells which function both as host and effector cells in tuberculosis. The role of dendritic cells for the induction of immune responses against *Salmonella* is studied in the group of **Dr. J. Hein**. Moreover, his group is interested in the development of new vaccination strategies based on dendritic cells as carriers of microbial antigens.

The group of **Prof. Dr. C. Bogdan** studies the immune response against *Ehrlichia phagocytophila* and *Ehrlichia chaffeensis*. *Ehrlichia* spp. are rickettsia-like bacteria that are transmitted by tick bites and are also prevalent in German ticks. The focus of the analyses is the role of TNF and of oxygen-dependent killing mechanisms (iNOS, NADPH Oxidase) in the defense against *Ehrlichia* infections in vivo.

Up to the year 2000, the group of **Prof. Dr. M. Lohoff** investigated the immune response to the intragastral bacterium *Helicobacter pylori*. It was found that CD4+ T cells present within biopsy material from patients belong to the Th1 phenotype and that mice that are unable to mount a Th1 response, do not develop gastritis despite the presence of *Helicobacter pylori*.

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Ake Forsberg, Umea, Schweden

Dr. Robert Modlin, UC Los Angeles, CA, USA

Dr. Alan Krensky, Stanford University, CA, USA

Dr. Bernhard Ryffel, Groote Schuur Hospital, Kapstadt

Dr. Steven Dumler, Johns Hopkins University, Baltimore, USA

### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H.U. Beuscher*  
DFG, BE 1005/7-1 u. /7-2 „Untersuchungen zur Rolle der erregervermittelten Suppression von TNF\_ für die Pathogenese von intestinalen Infektionen mit *Yersinia enterocolitica*“  
Laufzeit : 03/1997- 02/1999 u. 03/1999-02/2000

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H.U. Beuscher*  
DFG, BE 1005/8-1 „Role of dendritic cells as adjuvants and carrier of microbial antigens in mucosal immunization“  
Laufzeit: 03/2001- 02/2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. C. Bogdan*  
BMBF, IZKF, Teilprojekt A 14 „Prävalenz, Diagnostik und Immunpathogenese der granulozytären und monozytären Ehrlichiose“  
Laufzeit: 1999-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Dr. A. Gessner*  
BMBF, IZKF, Teilprojekt A 2 „Diagnostik und Pathogenese der humanen Neuroborreliose“  
Laufzeit: 1999 - 2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Dr. A. Gessner*  
Aventis Pharma Deutschland „Rolle von VLA-4 bei der Lyme-Arthritis“

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. S. Stenger*  
EU-Projekt: Tb vaccine cluster  
Laufzeit: 1999 - 2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. S. Stenger*  
DFG, STE 925/1-1, „Rolle CD1-positiver-Zellen bei einer Infektion mit Mycobacterium tuberculosis“  
Laufzeit: 07/1998-12/1999

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. S. Stenger*  
DFG, SFB 263, Teilprojekt A9: „Die Bedeutung CD1-restringierter T-Lymphozyten und Dendritischer Zellen bei der humanen Immunantwort gegen Mycobacterium tuberculosis“  
Laufzeit: 2000-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. S. Stenger*  
DFG GRK 593, „Lymphozyten: Differenzierung, Aktivierung, Deviation“  
Laufzeit: 2000 - 2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. J. Hein*  
DFG, HE 3259/1-1 „Die Bedeutung Dendritischer Zellen der Maus für die Immunantwort gegen Salmonella typhimurium“  
Laufzeit: 09/2000-08/2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Lohoff*  
BMBF, IZKF, Teilprojekt A 4 „Phänotypische und funktionelle Charakterisierung der T-Zell-Antwort im Rahmen einer Infektion mit Helicobacter pylori“  
Laufzeit: 1999

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Autenrieth, I.B., Hein, J., Schulte, R. (1999) Immune mechanisms against extracellular pathogens. In: Embryonic Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group, London, www.els.net.

Pahl, A., Kühlbrandt, U., Brune, K., Röllinghoff, M., Gessner, A. (1999) Quantitative detection of Borrelia burgdorferi by real time PCR. J. Clin. Microbiol. 37: 1958-1963

Schmidt, A., Röllinghoff, M., Beuscher, H.U. (1999) Suppression of TNF by V antigen of Yersinia spp. involves activated T cells. Eur. J. Immunol. 29: 1149-1157

Schmidt, A., Schaffelhofer, S., Müller, K., Röllinghoff, M., Beuscher, H.U. (1999) Analysis of the Yersinia enterocolitica O:8 V antigen for cross protectivity. Microbial Pathogenesis. 26: 221-233

Stenger, S., Hanson, D., Teitelbaum, R., Dewan, P., Niazi, K. R. Froelich, C. J. Ganz, T. Thoma-Uszynski, S, Melian, A., Bogdan, C., Porcelli, S.A., Bloom, B. R., Krensky, A. M., Modlin, R. L. (1999) An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin. Science 282: 121-125

Stenger, S., Modlin, R. L. (1999) T-cell-mediated immunity to M. tuberculosis. Curr. Opin. Microbiol. 2: 89-93

Stenger, S., Bloom, B., Krensky, A., Modlin, R.L. (1999) Granulysin: a lethal weapon of cytolytic T cells. Immunol. Today 20: 390-394

Cho, S., Mehra, V., Thoma-Uszynski, S., Stenger, S., Serbina, N., Mazzaccaro, R.J., Flynn, A.L., Barnes, P.F., Southwood, S., Celis, E., Bloom, B.R., Modlin, R.L., Sette, A. (2000) Antimicrobial activity of MHC class I-restricted CD8+ T cells in human tuberculosis. PNAS 97: 12210-12215

Förtsch, D., Röllinghoff, M., Stenger S. (2000) IL-10 converts human dendritic cells into macrophage-like cells with increased antibacterial activity against virulent Mycobacterium tuberculosis. J. Immunol. 165: 978-987

Hein, J., Kempf, V.A.J., Diebold, J., Bücheler, N., Preger, S., Horak, I., Sing, A., Kramer, U., Autenrieth, I.B. (2000) Interferon consensus sequence binding protein confers resistance against Yersinia enterocolitica. Infect.Immun. 68: 1408-1417

Lohoff, M., Röllinghoff M., Sommer, F. (2000) Helicobacter pylori gastritis: a Th1 mediated disease? J. Biotechnol. 83: 33-36

Stenger, S., Modlin, R.L. (2000) Cytotoxic T-cell responses to intracellular pathogens. In: Cytotoxic T-cells: Basic Mechanisms and medical applications. Edited by M. Sitkovsky and P. Henkart. Lippincott Williams & Wilkins, 269-279

Thoma-Uszynski, S.,\* Stenger, S.,\* Modlin, R.L. (2000) Nuclear target cell apoptosis is not a requirement for CTL-mediated killing of Mycobacterium tuberculosis. J. Immunol. 165: 5773-5779. \*Gleichberechtigte Erstautoren.

Thoma-Uszynski, S.,\* Stenger, S.,\* Takeuchi, O., Ochoa, M.-T., Sieling, P., Barnes, P., Röllinghoff, M., Bölskei, P., Wagner, M., Akira, S., Norgard, M., Belisle, J., Godowski, P.,

Bloom, B., Modlin, R. (2001) Activation of mammalian Toll-like receptors induces a microbicidal activity. Science 291: 1544-1547. \*Gleichberechtigte Erstautoren.

Hein, J., Schellenberg, U, Bein, G., Hackstein, H. (2001) Quantification of murine IFN- $\gamma$  mRNA and protein expression: Impact of real-time kinetic reverse transcriptase PCR using SYBR green I dye. Scand. J. Immunol. 54: 285-291

Hein, J., Sing, A., Di Genaro, M. S., Autenrieth, I.B. (2001) Interleukin 12 and interleukin 18 are indispensable for protective immunity against enteropathogenic Yersinia. Microbiol. Pathogen. 31: 195-199

Ochoa, M.-T.,\* Stenger, S.,\* Sieling, P.A., Thoma-Uszynski, S., Sabet, S., Cho, S., Krensky, A.M., Röllinghoff, M., Sarno, E.N. Burdick, A.E., Rea, T.H. Modlin, R.L. (2001) T-cell release of granulysin contributes to host defense in leprosy. Nature Medicine 7: 174-179. \*Gleichberechtigte Erstautoren.

Sommer, F., Faller, G., Röllinghoff, M., Kirchner, T., Mak, T.W., Lohoff, M. (2001) Lack of gastritis and of an adaptive immune response in IRF-1 deficient mice infected with Helicobacter pylori. Eur. J. Immunol. 31: 396-402

Stenger, S., Krensky, A., Modlin, R.L. (2001) Granulysin, a novel mediator of antimicrobial activity of cytolytic T-cells. In development of novel antimicrobial agents: Emerging strategies. Edited by K. Lohner, Horizon Scientific Press, Wymondham, UK, 61-69

Stenger, S. (2001) Cytolytic T cells in the immune response to Mycobacterium tuberculosis. Scand. J. Infect. Dis. 33: 483-487

### 3. Molekulare Virulenzmechanismen bei Bakterien und Pilzen

Zwei Arbeitsgruppen bearbeiten Erreger-spezifische Aspekte der Pathogenese von Infektionskrankheiten bei Bakterien und Pilzen. Im Mittelpunkt stehen dabei einerseits die Regulation und Funktion von Typ-III-Sekretionssystemen für Virulenzproteine von Salmonella enterica und die Effekte der sekretierten Virulenzproteine auf die infizierten Wirtszellen (Prof. Dr. M. Hensel) sowie andererseits die Regulation der morphologischen Entwicklung von Candida albicans und Aspergillus fumigatus durch Transkriptionsfaktoren und die dadurch aktivierte Expression von Virulenzfaktoren (Priv.-Doz. Dr. K. Schröppel).

#### Molecular mechanisms of bacterial and fungal disease

Two research teams focus on the pathogen-specific characteristics of the pathogenesis of bacteria and fungi. They are mainly interested in the regulation and function of type-III-secretion systems of virulence proteins of Salmonella enterica and the impact of secreted proteins on the host cell (Prof. Dr. M. Hensel) as well as in the regulation of the morphological development of Candida albicans and Aspergillus fumigatus by transcription factors and the consecutive activation of pathogenic traits (Priv.-Doz. Dr. K. Schröppel).

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

SalVac-Konsortium: Ein EU-Kooperationsprojekt mit 5 nationalen und 5 internationalen Kooperanden

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Hensel*  
DFG, HE 1964/4-2 „Evolution von Pathogenitätsfaktoren bei Salmonella spp“  
Laufzeit: 09/2000 - 08/2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Hensel*  
DFG, HE 1964/2-3 u. 2-4 „Molekularbiologische Analyse einer neuen ‚Pathogenitätsinsel‘ in Salmonella typhimurium“  
Laufzeit: 07/1999- 06/2001 u. 07/2001-06/2003

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Hensel*  
DFG, HE 1964/7-1 „Salmonella as a life carrier for recombinant vaccines: intracellular activated promoters“  
Laufzeit: 07/2001-06/2003

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. K. Schröppel*  
 DFG, SCHR 450/ 3-1 „Studium der Regulation der Hefen-Hyphen Transition von Candida albicans durch die Proteinphosphatase CPP1“  
 Laufzeit: 01/1998- 12/2000

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. K. Schröppel*  
 DFG, SCHR 450/ 4-1 „Aktivierung von Candida albicans Pathogenitätsfaktoren durch den Transkriptionsfaktor-CaTec1p“  
 Laufzeit: 01/2001- 12/2003

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. K. Schröppel*  
 Knoll AG, „Integrin antagonist“

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Hensel, M. (2000) Salmonella Pathogenicity Island 2. Mol.Microbiol. 36: 1015-1024

Schweizer, A., Rupp, S., Taylor, B.N., Rölinghoff, M., Schröppel, K. (2000) The TEA/ATTS transcription factor CaTEC1p regulates hyphal development and virulence in Candida albicans Mol. Microbiol. 38: 435-445

Schröppel, K., Spröber, K., Whiteway, M., Thomas, D.Y., Rölinghoff, M., Csank, C. (2000) Repression of hyphal proteinase expression by the MAP kinase phosphatase Cpp1p of Candida albicans is independent of the MAP kinase Cek1p. Infect. Immun. 68: 7159-61

Hansen-Wester, I., Hensel, M. (2001) Salmonella pathogenicity islands encoding type III secretion systems. Microbes. Infect. 3: 549-59

Leberer, E., Harcus, D., Dignard, D., Johnson, L., Ushinsky, S., Thomas, D.Y., Schröppel, K. (2001) Ras links cellular morphogenesis to virulence by regulation of the MAP kinase and cAMP signalling pathways in the pathogenic fungus Candida albicans. Mol. Microbiol. 42: 673-687

Nikolaus, T., Deiwick, J., Rappl, C., Freeman, J.A., Schroder, W., Miller, S.I., Hensel, M. (2001) SseBCD proteins are secreted by the type III secretion system of Salmonella pathogenicity island 2 and function as a translocon. J. Bacteriol. 183: 6036-45

**4. Zytokine, Chemokine, Stickstoffmonoxid und Signaltransduktion**

Über die genannten Infektionsmodelle hinaus beschäftigen sich eine Reihe von Arbeitsgruppen am Institut mit grundlegenden molekularen Aspekten der intrazellulären Signaltransduktion und der Funktion von löslichen Mediatoren. Die Arbeitsgruppe von **Priv.-Doz. Dr. Dr. A. Gessner** untersucht die Entstehung und die Funktion löslicher Zytokinrezeptoren. Die lösliche gemeinsame gamma-Kette wird durch "shedding" von aktivierten Zellen des Immunsystems produziert. Dieses Molekül stellt einen erstmals charakterisierten Inhibitor verschiedener Zytokine dar. Durch gezielte Mutagenese und Transfektion des IL-4 Rezeptors konnten bislang unbekannte Signaltransduktionsdomänen dieses Moleküls definiert werden. Durch Yeast Two Hybrid Klonierung wurden an diese Domänen bindende Proteine identifiziert. Für zwei dieser neu gefundenen Signaltransduktionsmoleküle wurde mit der Herstellung von Knockoutmäusen begonnen. Die Arbeitsgruppe von **Prof. Dr. H.U. Beuscher** beschäftigt sich mit der Expression und Funktion von chemotaktischen Proteinen in Knochenmarkgranulozyten und funktioneller Analyse des inflammatorischen Zytokins IL-1. In der Arbeitsgruppe von **Prof. Dr. C. Bogdan** steht die Analyse von Stickstoffmonoxid (NO) als Signaltransduktionsmolekül in NK-Zellen, Makrophagen und T-Zellen im Vordergrund. Von der induzierbaren NO-Synthase produziertes NO erwies sich dabei als Kofaktor bei der IL-12-induzierten Aktivierung der tyk2 Kinase und der IFN-γ-Produktion in NK-Zellen. Deswei-

teren untersucht die Gruppe die makrophagenaktivierende und deaktivierende Wirkung von Typ I Interferon (IFN-α/β) und versucht Subpopulationen von Makrophagen zu charakterisieren, welche nach Kontakt mit Leishmanien oder Stimulation mit IL-12/IL-18, IFN-α/β oder IFN-γ freisetzen.

**Cytokines, chemokines, nitric oxide and signal transduction**

Several research groups are involved in the molecular analysis of principal aspects of intracellular signal transduction and the function of soluble mediators. The group of **Priv. Doz. Dr. Dr. A. Gessner** studies the generation and function of soluble forms of cytokine receptors. The soluble common gamma chain is shedded from the cell surface of activated immune cells. This molecule represents a newly identified inhibitor of several cytokines. Applying mutagenesis and transfection experiments new signal transduction domains of the IL-4 receptor have been defined. Interacting proteins have been cloned using the yeast two hybrid strategy. For two of the newly identified signal transduction proteins the generation of knockout mice has been initiated. The group of **Prof. Dr. H.U. Beuscher** studies the expression and function of chemotactic proteins in bone marrow derived granulocytes and functional analysis of the inflammatory cytokine IL-1. In the group of **Prof. Dr. C. Bogdan** one focus of research is the analysis of nitric oxide (NO) as a signaling molecule in natural killer (NK) cells, macrophages and T cells. iNOS-derived NO was found to act as an essential cofactor for the IL-12-induced activation of tyk2 kinase and the production of IFN-γ by NK cells. The group also studies the macrophage activating and deactivating effects of type I interferon (IFN-α/β) and tries to characterize subpopulations of macrophages that release IFN-α/β or IFN-γ after contact with Leishmania or stimulation with IL-12/IL-18, respectively.

**Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Prof. Dr. Richard Locksley, University of California San Francisco UCSF, Howard Hughes Medical Institute, San Francisco, USA

Dr. Carsten Kirschning, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der TU München.

Nicholas W. Lukacs, Ann Arbor, Michigan, USA

Prof. Ion Gresser, Centre National de la Recherche Scientifique, 94801 Villejuif, France

Prof. Mathias Müller, Institut für Tierzucht und Genetik, Wien, Österreich

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Dr. A. Gessner*  
 DFG, SFB 263, Teilprojekt A 6: „Signaltransduktion und Funktion der Interleukin-4 Rezeptorkomplexe bei der murinen Leishmaniose“  
 Laufzeit: 1997- 1999; 2000 - 2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Dr. A. Gessner*  
 DFG, GRK 157 „Immunologische Mechanismen bei Entzündung, Infektion und Autoimmunität“

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Dr. A. Gessner*  
DFG, GE 671/6-2 u- /6-3 „Untersuchungen zu Mechanismen der persistierenden Leishmanieninfektion im Modell einer T-Zellrezeptor-transgenen Maus“  
Laufzeit: 05/1998-04/2000 u. 05/2000-04/2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Dr. A. Gessner*  
DFG, GE 671/8-1 „Untersuchungen zur in vivo Signaltransduktion durch den IL-4 Rezeptor mittels retroviralem Gentransfer von IL-4 Rezeptormutanten in hämatopoetische Zellen IL-4 Rezeptor-defizienter Mäuse“  
Laufzeit: 06/2001-12/2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H.U. Beuscher*  
DFG, SFB 263, Teilprojekt B 1 „IL-1<sub>α</sub> und IL-1<sub>β</sub>: Charakterisierung differentieller biologischer Wirkungen am Beispiel einer bakteriellen Infektion und IL-1-abhängigen T-Zellaktivierung“  
Laufzeit: 1997- 1999

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H.U. Beuscher*  
Marohn-Stiftung: „Untersuchungen zur Funktion und Regulation von CXCL1 Chemokinen (MIP-2) bei einer akuten bakteriellen Entzündung“  
Laufzeit: 10/2000-07/2001

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Diefenbach, A., Schindler, H., Röllinghoff, M., Yokoyama, W.Y., Bogdan, C. (1999) Requirement for type 2 NO synthase for IL-12 responsiveness in innate immunity. *Science* 284: 951-955

Mohrs, M., Ledermann, B., Koehler, G., Dorfmueller, A., Gessner, A., Brombacher, F. (1999) Differences between IL-4- and IL-4 receptor  $\alpha$ -deficient mice in chronic leishmaniasis reveal a protective role for IL-13 receptor signaling. *J. Immunol.* 162: 7302-7308

Karaghiosoff, M., Neubauer, H., Lassnig, C., Kovarik, P., Schindler, H., Pircher, H., McCoy, B., Bogdan, C., Decker, T., Brem, G., Pfeffer, K., Müller, M. (2000) Partial impairment of cytokine responses in Tyk2-deficient mice. *Immunity* 13: 549-560

Mattner, J., Schindler, H., Diefenbach, A., Röllinghoff, M., Gresser, I., Bogdan, C. (2000) Regulation of type 2 nitric oxide synthase by type 1 interferons in macrophages infected with *Leishmania major*. *Eur. J. Immunol.* 30: 2257-2267

Schleicher, U., Röllinghoff, M., Gessner, A. (2000) A stable marker for specific T cells: A TCR  $\alpha$ /green fluorescent protein (GFP) fusionprotein reconstitutes a functionally active TCR complex. *J. Immunol. Meth.* 246: 165-174

Bogdan, C. (2001) Nitric oxide and the immune response. *Nature Immunology* 2: 907-916

Bogdan, C. (2001) Nitric oxide and the regulation of gene expression. *Trends in Cell Biology* 11: 66-75

Frucht, D.M., Fukao, T., Bogdan, C., Schindler, H., O'Shea, J.J., Koyasu, S. (2001) IFN- $\gamma$  production by antigen-presenting cells: mechanisms emerge. *Trends in Immunology* 22: 556-560

Matzer, S.P., Baumann, T., Lukacs, N.W., Röllinghoff, M., Beuscher, H.U. (2001) Constitutive expression of MIP-2 mRNA in bone marrow gives rise to peripheral neutrophils with preformed MIP-2 protein. *J. Immunol.* 167: 4635-4643

Meißner, U., Blum, H., Schnare, M., Röllinghoff, M., Gessner, A. (2001) A soluble form of the murine common  $\gamma$  chain is present at high concentrations in vivo and suppresses cytokine signaling. *Blood* 97: 181-189

Schindler, H., Lutz, M.B., Röllinghoff, M., Bogdan, C. (2001) The production of interferon- $\gamma$  by IL-12/IL-18-activated macrophages requires STAT4 signaling and is inhibited by IL-4. *J. Immunol.* 166: 3075-3082

## 5. Kliniknahe Forschung auf dem Gebiet der Mikrobiologischen Diagnostik

In den mikrobiologisch-diagnostischen Laboratorien des Instituts (Leitung: OA Dr. med. Dipl.-Chem. C. Schoerner) werden neben den diagnostischen Routineaufgaben im Bereich der Bakteriologie, Mykologie, Parasitologie und Infektionsserologie mehrere Forschungsprojekte bearbeitet, die eine Verbesserung der Diagnostik bekannter Infektionserkrankungen, die Etablierung von Methoden zur Erkennung "neuer" Infektionen, oder die Charakterisierung der Epidemiologie und Übertragung von Infektionserregern zum Ziel haben. Zu den derzeit besonders untersuchten Erregern zählen *Borrelia*

*burgdorferi*, der Erreger der Lyme-Erkrankung (Priv.-Doz. Dr. Dr. A. Gessner), und *Ehrlichia* spp., eine Gruppe von Bakterien, welche auch durch Zecken übertragen werden und eine Vielzahl von Krankheitsbilder auslösen können (Dr. F. von Loewenich, Prof. Dr. C. Bogdan). Einen weiteren Schwerpunkt stellt die Diagnostik von Leishmanieninfektionen mittels serologischer, immunhistologischer, kultureller und PCR Methoden. In einem laufenden Forschungsprojekt wird derzeit untersucht, inwieweit Sandmücken auch in Deutschland mit Leishmanien infiziert sind (Prof. Dr. C. Bogdan). Im Bereich der molekularen Diagnostik wurden PCR-Methoden zum Nachweis nicht oder nur schwer anzüchtbarer Erreger eingeführt, z.B. *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* und *Legionella* spp. (Verursacher atypischer Pneumonien), *Tropheryma whipplei* (Erreger des M. Whipple, einer chronischen systemischen Infektion mit meist gastrointestinaler Symptomatik), *Bartonella henselae* (Erreger der Katzenkratzkrankheit), *Bartonella quintana* (Erreger der bazillären Angiomatose) und *Toxoplasma gondii* (Erreger der Toxoplasmose, v.a. bei Neugeborenen und Immunsupprimierten). Eine universell-bakterielle PCR ermöglicht den Nachweis bakterieller Nukleinsäure (16S-rDNA) in primär sterilen Proben und die Keimidentifizierung durch Sequenzanalyse. Dies ist insbesondere dann von Vorteil, wenn nach Antibiotika-Therapie ein kultureller Erregernachweis nicht mehr gelingt (Dr. W. Geißdörfer, Dr. F. Albert, Priv.-Doz. Dr. Dr. Gessner, Prof. Dr. C. Bogdan, Prof. Dr. M. Röllinghoff, Dr. C. Schoerner). In Zusammenarbeit mit der Firma Virotech, Rüsselsheim und Prof. Dr. H.U. Beuscher wurde auf der Grundlage von vorangegangenen Forschungsarbeiten ein neuer ELISA für die serologische Analyse von *Yersinia*-Infektion in den Markt eingeführt.

Im Bereich der krankenhaushygienischen Laboratorien (Dr. B. Kunz) werden Präventionsstrategien zur Verhinderung von nosokomialen Infektionen, z.B. durch wasserassoziierte Erreger wie Legionellen, erarbeitet. Die Etablierung und Adaptierung spezifischer EDV-gestützter Systeme erlauben die systematische Erfassung, Bearbeitung und Dokumentation von hospitalhygienischen Untersuchungsleistungen. Weiterhin können durch EDV-Systeme nosokomiale Infektionen erfaßt, überwacht und beurteilt werden.

## Research activities in clinical microbiology and infectious diseases

The microbiology laboratories of the institute (OA Dr. med. Dipl.-Chem. C. Schoerner) not only provide the routine diagnostic services in bacteriology, mycology, parasitology and serology for all clinical departments of the university, but are also involved in several research projects that aim to improve the diagnostic procedures for known infections, to establish methods for the detection of newly emerged diseases, and to characterize the epidemiology and transmission of certain infectious agents. The current focus

is on *Borrelia burgdorferi*, the agent of Lyme disease (Priv.-Doz. Dr. Dr. A. Gessner), and Ehrlichia spp. (Dr. F. v. Loewenich, Prof. Dr. C. Bogdan), a group of bacteria that is also transmitted by ticks and can lead to a variety of disease states. Another focus is the diagnosis of infections with Leishmania by serological, immunohistological, cell culture and PCR techniques. In an ongoing project sand flies from Germany are analysed for their potential infection with Leishmania spp. (Prof. Dr. C. Bogdan). PCR methods for the detection of fastidious organisms have been established, e.g., Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae and Legionella spp. (causative agents of atypical pneumonia), Tropheryma whippelii (agent of Whipple's Disease, a chronic systemic infection with mostly gastrointestinal symptoms), Bartonella henselae (agent of cat scratch disease), Bartonella quintana (agent of bacillary angiomatosis), and Toxoplasma gondii (agent of toxoplasmosis, especially in newborn babies and immunocompromised patients). With broad range PCR it is possible to detect bacterial 16S-rDNA in primary sterile samples and to identify the bacterial species by sequence analysis. This is particularly relevant, when it is not possible to grow the organism due to prior antibiotic treatment (Dr. W. Geißdörfer, Dr. F. Albert, Prof. Dr. M. Röllinghoff, Dr. C. Schoerner). As a joint project between a company (Virotech, Rüsselsheim) and Prof. Dr. H.-U. Beuscher a new ELISA for the serological diagnosis of Yersinia infections was developed and commercialized. The laboratories for hospital hygiene (Dr. B. Kunz) develop strategies for the prevention of nosocomial infections, for example for water-associated microorganisms such as Legionella spp. Specific computer-based systems are in use for systematic registration, processing and documentation of laboratory investigations. Surveillance and assessment of nosocomial infections can also be done by computer-based systems.

#### Finanzierung / Funding

Fa. Virotech, Rüsselsheim

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

- Baumgarten, B.U., Röllinghoff, M., Bogdan, C. (1999) Prevalence and Genetic Heterogeneity of Granulocytic Ehrlichiae in Ixodid Ticks from Southern Germany. J. Clin. Microbiol. 37: 3448 - 3451
- Baumgarten, B.U., Röllinghoff, M., Bogdan, C. (2000) Zecken-übertragende Erreger: Ehrlichien. Deutsches Ärzteblatt 97: B 2099-2105
- Landmann, E., Bogdan, C., Donhauser, N., Artlich, A., Staude, B., Gortner, L. (2000) Leishmaniose mit kutaner und viszeraler Beteiligung bei einem 13 Jahre alten Jungen. Klinische Pädiatrie 212: 266-267
- Bogdan, C., Schönian, G., Banuls, A.-L., Hide, M., Pralong, F., Lorenz, E., Röllinghoff, M., Mertens, R. (2001) Visceral leishmaniosis in a German child that had never entered a known endemic area: case report and review of the literature. Clin. Infect. Dis. 32: 302-307
- Geißdörfer W., Schoerner, C., Lohoff, M. (2001) Systemic Mycoplasma hominis infection in a patient immunocompromised due to combined transplantation of kidney and pancreas. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 20: 511-512
- Geißdörfer, W., Wittmann, I., Seitz, G., Cesnjevar, R., Röllinghoff, M., Schoerner, C., Bogdan, C. (2001) A case of aortic valve disease associated with Tropheryma whippelii-infection in the absence of other signs of Whipple's disease. Infection 29: 44-47

Geißdörfer, W., Wittmann, I., Röllinghoff, M., Schoerner C., Bogdan, C. (2001) Detection of a new 16S-23S rRNA spacer sequence variant (type 7) of Tropheryma whippelii in a patient with prosthetic aortic valve endocarditis. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 20: 762-762

#### Anhang / Appendix

##### Berufungen / Appointments

Prof. Dr. med. Christian Bogdan auf die C4-Professur für Medizinische Mikrobiologie an die Medizinische Hochschule Hannover (2001)

PD Dr. med. Dr. rer. nat. André Gessner auf eine C3-Professur für Medizinische Mikrobiologie an die Universität Greifswald (2001)

Prof. Dr. rer.nat. Michael Hensel auf die C 3-Professur für Klinische Mikrobiologie an der Universität Erlangen-Nürnberg (2000)

Prof. Dr. med. Michael Lohoff auf die C3-Professur für Medizinische Mikrobiologie an die Universität Marburg (2000)

##### Habilitationsverfahren

Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Schröppel, Molekulare Studien zur Epidemiologie, Kolonie- und Zell-Morphologie von Candida albicans (2001)

Priv.-Doz. Dr. med. Steffen Stenger, Neue Abwehrmechanismen des menschlichen Immunsystems gegen Mykobakterium tuberculosis (2001)

##### Dissertationen / Doctorate theses

Susanne Burdack, Dipl.-Biol.: Charakterisierung des YopB Proteins als Suppressor von TNF<sub>α</sub> (1999)

Uta Kühlbrandt, cand. med.: Untersuchungen zu Pathogenese und Diagnostik der Neuroborreliose (1999)

Wolfgang Meister, Dipl.-Biol.: Herstellung eines monoklonalen anti-idiotypischen Antikörpers mit Spezifität für den T-Zell-Rezeptor eines murinen Th2-Zellklons (1999)

Stefan Prechtel, Dipl.-Biol.: Das „Multidrug-resistance protein“ (mrp1) ein funktionell wichtiger Aktivierungsmarker für T-Helferzellen der Maus (1999)

Daniela Förtsch, cand. med.: Dendritische Zellen als Effektorzellen bei der Immunantwort gegen Mycobacterium tuberculosis (2000)

Jochen Mattner, cand. med.: Die Funktion von Typ I Interferon bei der experimentellen kutanen Leishmaniose (2000)

Udo Meißner, cand. med.: Molekulare und funktionelle Charakterisierung einer löslichen Form der gemeinsamen Gammakette der Hämatopoietinrezeptorfamilie bei Maus und Mensch (2000)

Muna Qadumi, M.Sc.: Zytokinregulation und in situ Expression der humanen Typ 2 NO-Synthase (2000)

Heike Schindler, Dipl.-Biol.: Wechselwirkungen von IFN-<sub>γ</sub>, TGF-<sub>β</sub>1 und IL-12 mit der induzierbaren Stickstoffmonoxidsynthase bei der murinen Leishmaniose (2000)

Ulrike Schleicher, Dipl.-Biol.: Etablierung und Analyse eines leishmanienspezifischen T-Zellrezeptor transgenen Mausmodells (2000)

Annette Schmidt, Dipl.-Biol.: Lymphozyten vermitteln die Suppression von TNF durch V Antigen aus Yersinia enterocolitica 08 (2000)

Markus Schnare, hum. biol.: Charakterisierung eines mutierten Interleukin-4 der Maus (1999)

Elmar Stöbel, cand. med.: Die lokale Immunantwort bei einer Infektion der Lunge mit Mycobacterium tuberculosis (2000)

Anja Carl, Dipl.-Biol.: Untersuchungen zur Immunabwehr von Borrelia burgdorferi im murine Modell der Lyme Borreliose (2001)

Bouda Memouna, cand.med.: Der Therapieeffekt von Coartem<sub>®</sub> und Fansidar<sub>®</sub> bei unkomplizierter Malaria in Kamerun (2001)

Anja Thiel, Dipl.-Biol.: Charakterisierung neuer Interleukin-4 Rezeptor Signaltransduktionswege (2001)

##### Abgeschlossene Facharztausbildung

Priv.-Doz. Dr. K. Schröppel, Erwerb der Gebietsbezeichnung „Arzt für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie“ (2000)

Priv.-Doz. Dr. S. Stenger: Erwerb der Gebietsbezeichnung „Arzt für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie“ (2001)



**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. M. Röllinghoff  
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, president elect  
Leopoldina, Halle  
Mitglied des Senats der DFG  
Wiss. Beirat der GBF, Braunschweig  
Wiss. Beirat des Forschungsschwerpunkt „Tropenmedizin“ Heidelberg (Vorsitz)  
Wiss. Beirat des Paul-Ehrlich-Instituts, Langen  
Wiss. Beirat der Robert Koch-Stiftung, Berlin  
Ständige Impfkommision Robert Koch-Institut, Berlin  
Councilor of the International Union of Immunological Societies  
Baubeauftragter der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen  
Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen  
Editorial Board: European Journal of Immunology  
Editorial Board: Immunobiology  
Editorial Board: Immunology Letters  
Editorial Board: International Archives of Allergy and Immunology

Prof. Dr. C. Bogdan  
Gesellschaft für NO-Forschung (Vorsitzender)  
Nitric Oxide Society  
European Macrophage and Dendritic Cell Society (President)  
Advisory Editor „The Journal of Experimental Medicine“  
Editorial Board: Infection and Immunity

Priv.-Doz. Dr. Dr. A. Gessner  
Mitglied der Bayer. Tierschutzkommission

Prof. Dr. M. Lohoff  
Leiter des Arbeitskreises Typ 1, 2, 3 Immunantworten in der DGfI

Dr. C. Schoerner  
Vertreter der DGfM in der gLP-Kommission („gute Laboratoriumspraxis“) der  
Arbeitsgemeinschaft Medizinischer Laborfachgesellschaften (AML)  
Mitglied des Fachbeirates Mikrobiologie bei der Bundesärztekammer

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Prof. Dr. C. Bogdan  
1999, Georges-Köhler-Preis der Deutschen Gesellschaft für Immunologie  
2000, Hauptpreis der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie  
Priv.-Doz. Dr. S. Stenger  
2000, Robert Koch Postdoktorandenpreis für Immunologie

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses**

1999 Th1-/Th2-Zell-Forschung in Deutschland  
1999 Jahrestagung der Gesellschaft für NO-Forschung  
2000/2001 Symposium Akkreditierung eines Medizinisch-mikrobiologischen  
Laboratoriums  
2001 International Conference on Type III Protein Secretion in Bacterial  
Pathogenesis

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Regelmäßige gemeinsame ärztliche Fortbildungsveranstaltung des Instituts für  
Klinische und Molekulare Virologie und des Institut für Klinische Mikrobiologie,  
Immunologie und Hygiene

23.01.99: Pädiatrische Infektiologie  
27.01.99: Molekularbiologische Verfahren  
24.03.99: Alte Erreger-Neue Gefahren  
19.05.99: Quo vadis?-Infektionen bei Reisen  
11./12.06.99: Impfseminar  
21.07.99: Infektiöse Durchfallerkrankungen  
06.10.99: Nosokomiale Infektionen  
09.11.99: Ambulant erworbene Pneumonien  
24.11.99: Sexually Transmitted Diseases  
28.03.00: Infektionen rund ums Herz  
05.04.00: Neue Erreger  
24.05.00: Infektionen bei Immunsuppression  
19.07.00: Diagnostik bei Infektionen: was, wann, wie?  
04.10.00: Antibiotika und Virustatika: Neue Aspekte!  
29.11.00: Atypische Pneumonien

31.01.01: Infektionsprophylaxe in der Transfusionsmedizin und  
Transplantationsmedizin

28.03.01: Infektionen des ZNS

30.05.01: Reisemedizinische Infektionen-ein Update

18.07.01: Harnwegsinfektionen

26.09.01: Infektionen in der Schwangerschaft

28.11.01: HIV und AIDS: ein Update



## Institut für Klinische und Molekulare Virologie

### Lehrstuhl für Klinische Virologie

Institute for Clinical and Molecular Virology  
Chair of Clinical Virology

Schloßgarten 4, D-91054 Erlangen

Tel.: ++49 (0)9131/85 23563

Fax: ++49 (0)9131/85 22101

<http://www.virologie.uni-erlangen.de>

E-Mail: [fleckenstein@viro.med.uni-erlangen.de](mailto:fleckenstein@viro.med.uni-erlangen.de)

**Ansprechpartner / Contact:**

Prof. Dr. rer. nat. Ralph Grassmann

Tel.: ++49 (0)9131/85-26784

Fax: ++49 (0)9131/85-22101

E-Mail: [grassmann@viro.med.uni-erlangen.de](mailto:grassmann@viro.med.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Fleckenstein, Bernhard	Prof. Dr. med.	fleckenstein@	-23563
<i>Vorstand des Institutes / Head of the Institute</i>			
Fickenscher, Helmut	Prof. Dr. med.	(bis 10/01)	
Grassmann, Ralph	Prof. Dr. rer. nat.	grassmann@	-26784
Hauber, Joachim	Prof. Dr. rer. nat.	jmhauber@	-26182
Kirchhoff, Frank	Prof. Dr. rer. nat.	(bis 03/01)	
Mach, Michael	Prof. Dr. rer. nat.	mlmach@	-22487
Stamminger, Thomas	Prof. Dr. med.	tsstammi@	-26783
Biesinger - Zwosta, Brigitte	Priv.-Doz. Dr. med.	(bis 03/99)	
Baur, Andreas	Priv.-Doz. Dr. med.	(bis 08/99)	
Ensser, Armin	Priv.-Doz. Dr. med.	ensser@	-22104
Marschall, Manfred	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	mdmarsch@	-26783
Meinl, Edgar	Priv.-Doz. Dr. med.	(bis 04/99)	
Neipel, Frank	Priv.-Doz. Dr. med.	fkneipel@	-26483
Rosorius, Olaf	Priv. Doz. Dr. rer. nat.	(bis 07/00)	
Stauber, Roland	Priv. Doz. Dr. rer. nat.	(bis 08/01)	

### Forschungsschwerpunkte

- Molekularbiologie und -diagnostik von humanpathogenen Retroviren (HIV/HTLV)
- Molekulare Analyse der Virusreplikation und Immunbiologie des Humanen Zytomegalovirus (HCMV)
- Molekulare Biologie von tumorinduzierenden Herpesviren (HHV-8, Herpesvirus saimiri)
- Entwicklung von Vektoren für die somatische Gentherapie
- Kliniknahe Forschung für die virologische Diagnostik

### Research Focus

- Molecular biology and diagnostic of human pathogenic retroviruses (HIV/HTLV)
- Molecular analysis of viral replication and immunobiology of human cytomegalovirus (HCMV)
- Molecular biology of tumorinducing herpesviruses (HHV-8, Herpesvirus saimiri)
- Development of vectors for somatic gene therapy
- Clinical research related to innovative viral diagnostics

## 1. Nationales Referenzzentrum für Retroviren

Am Institut für Klinische und Molekulare Virologie wurde im Jahr 1996 das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Retroviren eingerichtet. Das NRZ setzt sich aus verschiedenen Projektgruppen zusammen, deren Forschungsschwerpunkte in der Pathogenese, Therapie und Klinik viraler Immundefizienz und in den Grundlagen der Biologie von Immundefizienzviren (HIV, SIV) und Humanen T-Zell-Leukämieviren (HTLV) liegen. Die Arbeit des Referenzzentrums wird ergänzt durch den seit 1996 an der Universität Erlangen-Nürnberg bestehenden Sonderforschungsbereich (SFB 466) der Deutschen Forschungsgemeinschaft unter dem Titel „Lymphoproliferation und virale Immundefizienz“. Koordiniert wurden die Aktivitäten des Referenzzentrums zunächst von **Dr. Ilona Hauber**, ab 2001 von **Dr. Barbara Schmidt**. In Kooperation mit **Dr. Hauke Walter** aus der diagnostischen Abteilung des Institutes unter der Leitung von **Dr. Klaus Korn** entwickelt sie neue Methoden für die Verlaufsbeobachtung und Therapiekontrolle unter besonderer Berücksichtigung der Resistenzentwicklung bei der antiretroviralen Therapie. Die Arbeitsgruppe von **Dr. Karin Metzner** untersucht die Grundlagen der Viruspersistenz insbesondere in Patienten mit hochaktiver antiretroviraler Therapie (HAART). Neue Ansätze für die Therapie der HIV-Infektion ergeben sich aus Untersuchungen von Faktoren, die für die virale Genexpression sowie die Aktivierung des viralen Erbgutes notwendig sind. In der Projektgruppe von **Prof. Dr. Joachim Hauber** werden Faktoren der retroviralen Genexpression untersucht. Das Hauptinteresse des Labors liegt in der Aufklärung der Funktion des essentiellen Regulatorproteins Rev des humanen Immundefizienzvirus (HIV-1), dessen Kofaktoren und der Regulation des Kernexports von viraler RNA. Das nicht essentielle Nef-Protein der Immundefizienzviren scheint ein wichtiger Pathogenesefaktor zu sein, da bei dessen Fehlen die Progression zu AIDS ausbleibt. **Priv.-Doz. Dr. Andreas Baur** untersucht die Funktion des Nef-Proteins des HI-Virus in T-Zellen einschließlich der molekularen Interaktion mit lymphozytären Signalwegen. **Dr. Sabine Lang** analysiert mit der Arbeitsgruppe von **Prof. Dr. Frank Kirchoff** die Funktion des Nef-Proteins des zu HIV nahe verwandten Affenimmundefizienzvirus SIVmac. Dieses Virus kann bei Makaken eine AIDS-ähnliche Erkrankung hervorrufen und eignet sich daher gut als Tiermodell für HIV. Die Projektgruppe zu T-Zelleukämieviren (HTLV) unter der Leitung von **Prof. Dr. Ralph Grassmann** untersucht die molekularen Mechanismen der viralen Lymphozytentransformation und Onkogenese. Ein Schwerpunkt dabei ist die Analyse der Zellzyklus-Deregulation durch das HTLV-I-Onkoprotein.

### National Reference Center for Retroviruses

The National Reference Center for Retroviruses (NRZ) was established at the Institute of Clinical and Molecular

Virology of the University Erlangen in 1996. Head of the NRZ is **Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein**. Besides innovative methods for the monitoring of antiviral therapy, the laboratory for viral diagnostics and epidemiology offers a broad diagnostic service. Among the activities is also the investigation of the molecular epidemiology of human immunodeficiency virus (HIV) infection (**Dr. Klaus Korn, Dr. Barbara Schmidt, Dr. Ilona Hauber**). The group of **Dr. Karin Metzner** investigates the basis of viral persistence particularly in patients under highly active retroviral therapy (HAART). On the search for new therapeutic approaches, a main focus of research is the functional analysis of viral regulatory genes. The essential trans-activator protein Rev of HIV-1, its cofactors and its role in nucleocytoplasmic transport of RNA is analysed by **Prof. Dr. Joachim Hauber's** group. The nonessential Nef-protein of immunodeficiency viruses is of pathogenetic relevance. The group of **Priv.-Doz. Dr. Andreas Baur** investigates the interference with lymphocyte signalling. The function of Nef in the HIV-related rhesus monkey virus SIVmac is analysed as an animal model for HIV disease (**Dr. Sabine Lang, Prof. Dr. Frank Kirchoff**). The HTLV-related research focuses on the mechanism of T-cell transformation and the analysis of cell cycle dysregulation by the viral oncoprotein Tax (**Prof. Dr. Ralph Grassmann**).

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

- Dr. Rod Daniels, National Institute of Medical Research, London, U.K.
- Prof. Ronald C. Desrosiers, New England Primate Research Center, Harvard Medical School, Southborough, Massachusetts, USA
- Prof. Martha M. Eibl, Institut für Immunologie, Universität Wien, Wien, Österreich
- Dr. Olivier Hermine, Department of Clinical Hematology, Hôpital Necker, Paris, Frankreich
- Prof. Dr. Kuan-The Jeang, Molecular Virology, Nat. Inst. of Health, Bethesda, MD, USA
- Dr. Paul Jolicoeur, Clinical Research Institute of Montreal, Montreal, Kanada
- Prof. Dr. Matija Peterlin, Howard Hughes Medical Institute, University of California, San Francisco, USA
- Dr. Jacek Skowronski, Cold Spring Harbour Laboratory, New York, USA
- Dr. Jacques van Snick, Ludwig Institute for Cancer Research, Brussels Branch, Université Catholique de Louvain, Belgien

#### Finanzierung / Funding

- Projektleiter / Principal Investigator: B. Fleckenstein*  
Robert Koch-Institut, Berlin, Grundfinanzierung des NRZ, FG 415  
Wissenschaftliche Gutachten
- Projektleiter / Principal Investigator: K. Korn, B. Schmidt*  
Bayerisches Staatsministerium für Kultus, Wissenschaft und Kunst: Prädiktoren der Krankheitsprogression und Therapiekontrolle in Patienten mit HIV-Infektionen
- Projektleiter / Principal Investigator: R. Stauber*  
Kalkhof-Rose-Stiftung
- Projektleiter / Principal Investigator: J. Hauber*  
DFG, SFB 466: Teilprojekt A1
- Projektleiter / Principal Investigator: J. Hauber*  
GRK, "Kontrolle der RNA Synthese - Vielfalt der Strategien bei Bakterien und Eukaryonten"
- Projektleiter / Principal Investigator: J. Hauber*  
Immunologische Tagesklinik Wien (ITW)

Projektleiter / Principal Investigator: J. Hauber  
BMBF Infektiologie-Programm

Projektleiter / Principal Investigator: J. Hauber  
Biomedizinische Forschungsgesellschaft mbH

Projektleiter / Principal Investigator: J. Hauber  
Axxima Pharmaceuticals AG

Projektleiter / Principal Investigator: J. Hauber  
Novartis Sandoz

Projektleiter / Principal Investigator: J. Hauber  
Wilhelm Sander-Stiftung, Nr. 96.042.2

Projektleiter / Principal Investigator: J. Hauber  
Wilhelm Sander-Stiftung, Nr. 98.090.1

Projektleiter / Principal Investigator: J. Hauber  
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung

Projektleiter / Principal Investigator: J. Hauber  
Bayerisch-Kalifornisches Hochschulzentrum

Projektleiter / Principal Investigator: F. Kirchhoff  
DFG, Ki 548/2-1

Projektleiter / Principal Investigator: F. Kirchhoff  
BMBF-Verbund: "SIV Model in Rhesus Macaques: Studies on Pathogenesis and Vaccination". Teilprojekt M1

Projektleiter / Principal Investigator: F. Kirchhoff  
DFG, SFB466: Lymphoproliferation und virale Immundefizienz. Teilprojekt A3.

Projektleiter / Principal Investigator: F. Kirchhoff  
Wilhelm-Sander-Stiftung, Nr. 96.020.1

Projektleiter / Principal Investigator: F. Kirchhoff  
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, Kir/97

Projektleiter / Principal Investigator: F. Kirchhoff  
IPF Pharmaceuticals GmbH, Hannover

Projektleiter / Principal Investigator: S. Lang  
DFG, SFB 466: "Lymphoproliferation und virale Immundefizienz". Teilprojekt A2

Projektleiter / Principal Investigator: S. Lang  
BMBF-Verbund: "SIV Model in Rhesus Macaques: Studies on Pathogenesis and Vaccination". Teilprojekt M3

Projektleiter / Principal Investigator: S. Lang  
Kalkhof-Rose-Stiftung

Projektleiter / Principal Investigator: A. Baur  
DFG, SFB 466: "Lymphoproliferation und virale Immundefizienz". Teilprojekt B1

Projektleiter / Principal Investigator: A. Baur  
Pediatric AIDS Foundation, Los Angeles, USA

Projektleiter / Principal Investigator: A. Baur  
Wilhelm Sander-Stiftung; 97.051

Projektleiter / Principal Investigator: A. Baur  
Bayer AG Wuppertal

Projektleiter / Principal Investigator: R. Grassmann  
DFG, SFB 466: "Lymphoproliferation und virale Immundefizienz". Teilprojekt C3

Projektleiter / Principal Investigator: R. Grassmann  
Wilhelm Sander Stiftung, Nr. 96.038.1

Projektleiter / Principal Investigator: R. Grassmann  
BMBF: „Immuntherapie des Melanoms unter Verwendung von Dendritischen Zellen (DC), die mit Genen für Tumorantigene transfiziert wurden: Generation von Tumorentfernter DC, welche cytotoxische T-Lymphozyten stimulieren“, 01GE9601

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Carl, S., lafrate, A.J., Lang, S.M., Stahl-Hennig, C., Kuhn, E.M., Fuchs, D., Mätz-Rensing, K., G., Skowronski, J., Kirchhoff, F. (1999). The acidic region and conserved putative protein kinase C phosphorylation site in Nef are important for SIV replication in rhesus macaques. *Virology* 257, 138-55.

Carl, S., lafrate, A.J., Stahl-Hennig, C., Skowronski, J., Kirchhoff, F. (1999). The effect of the attenuating deletion and of sequence alterations evolving in vivo on simian immunodeficiency virus C8-Nef function. *J. Virol.* 73, 2790-2797.

Elfgang, C., Rosorius, O., Hofer, L., Jaksche, H., Hauber, J., Bevec, D. (1999). Evidence for specific nucleocytoplasmic transport pathways utilized by leucine-rich nuclear export signals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 6229-6234.

Greenough, T.C., Brettler, D.B., Kirchhoff, F., Alexander, L., Desrosiers, R.C., O'Brien, S.J., Somasundaran, M., Luzuriaga, K., Sullivan J.L. (1999). Long-term nonprogressive infection with HIV-1 in a hemophilia cohort. *J. Inf. Dis.* 180, 1790-1802.

Heger, P., Rosorius, O., Hauber, J., Stauber, R. (1999). Titration of cellular export factors, but not heteromultimerization, is the molecular mechanism of trans-dominant HTLV-1 Rex mutants. *Oncogene* 18, 4080-4090.

Kino, T., Gragerov, A., Kopp, J. B., Stauber, R. H., Pavlakis, G. N. Chrousos, G. P. (1999). The HIV-1 virion-associated protein Vpr is a coactivator of the human glucocorticoid receptor. *J. Exp. Med.* 189, 51-61.

Kirchhoff, F., Easterbrook, P.J., Douglas, N., Troop, M., Greenough, T.C., Weber, J., Carl, S., Sullivan, J.L., Daniels, R.S. (1999). Sequence variations in human immunodeficiency virus type 1 Nef are associated with different stages of disease. *J. Virol.* 73, 5497-5508.

Kirchhoff, F., Münch, J., Carl, S., Stolte, N., Mätz-Rensing, K., Fuchs, D., Ten Haaf, P., Heeney, J.L., Swigut, T., Skowronski, J., & Stahl-Hennig, C. (1999). The human immunodeficiency virus type 1 nef gene can to a large extent substitute for the simian immunodeficiency virus nef in vivo. *J. Virol.* 73, 8371-8383.

Kirchhoff, F., Carl, S., Kuhn, E.M., NiBlein, T., Hunsmann, G., Stahl-Hennig, C. (1999). Emergence of the acute pathogenic SIVmac239 Nef R16Y variant in a rapidly progressing macaque with exceedingly high levels of plasma viremia. *Virology* 257, 61-70.

Lock, M., Greenberg, M.E., lafrate, A.J., Swigut, T., Münch, J., Kirchhoff, F., Shohdy, N., Skowronski, J. (1999). Two elements target SIV Nef to the AP-2 clathrin adaptor complex, but only one is required for the induction of CD4 endocytosis. *EMBO J.* 17, 2722-2733.

Niehues, T., Walter, H., Horneff, G., Wahn, V., Schmidt, B. (1999). Selective vertical transmission of a Lamivudine resistant HIV. *AIDS* 13, 6-8.

Pöhlmann, S., Stolte, N., Münch, J., Ten Haaf, P., Heeney, J.L., Stahl-Hennig, C. Kirchhoff, F. (1999). BOB/GPR15 coreceptor usage has no significant effect on replication of simian immunodeficiency virus in vivo. *J. Inf. Dis.* 180, 1494-1502.

Pöhlmann, S., Krumbiegel, M., Kirchhoff, F. (1999). Coreceptor usage of BOB/GPR-15 and BONZO/STRL-33 by primary HIV-1 isolates. *J. Gen. Virol.* 80, 1241-1251.

Rosorius, O., Reichart, B., Krätzer, F., Heger, P., Dabauvalle, M.C., Hauber, J. (1999). Nuclear pore localization and nucleocytoplasmic transport of eIF-5A: evidence for direct interaction with the export receptor CRM1. *J. Cell Science* 112, 2369-2380.

Rosorius, O., Heger, P., Stelz, G., Hirschmann, N., Hauber, J., Stauber, R. (1999). Direct observation of nucleocytoplasmic transport by microinjection of GFP-tagged proteins in living cells. *Biotechniques* 27, 350-355.

Stauber, R. H., Rulong, S., Palm, G., Tarasova, N. I. (1999). Direct visualization of HIV-1 entry: Mechanisms and role of cell surface receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 258, 695-702.

Walter, H., Schmidt, B., Korn, K., Vandamme, A.M., Harrer, T., Überla, K. (1999). Rapid, phenotypic HIV-1 drug sensitivity assay for protease and reverse transcriptase inhibitors. *J. Clin. Virol.* 13, 71-80.

Xu, X.N., Laffert, B., Screaton, G.R., Kraft, M., Wolf, D., Kolanus, W., Mongkolsapay, J., McMichael, A.J., Baur, A.S. (1999) Interaction of Nef with the TCR zeta chain is required for HIV-mediated upregulation of Fas ligand. *J. Exp. Med.* 189, 1489-1496.

Banaschak, S., Werwein, M., Brinkmann, B., & Hauber, I. (2000). HIV-1 infection following sexual abuse - value of nucleic acid sequence analysis in identifying the offender. *Clin. Inf. Dis.* 31, 1098-1100.

Carl, S., lafrate, A.J., Lang, S.M., Stolte, N., Stahl-Hennig, C., Mätz-Rensing, K., Fuchs, D., Skowronski, J., Kirchhoff, F. (2000). Simian immunodeficiency virus containing mutations in N-terminal tyrosine residues and in the PxxP motif in nef replicates efficiently in rhesus macaques. *J. Virol.* 74, 4155-4164.

Carl, S., Daniels, R., lafrate, A.J., Easterbrook, P., Greenough, T.C., Skowronski, J., Kirchhoff, F. (2000). Partial "repair" of defective NEF genes in a long-term non-progressor with human immunodeficiency virus type 1 infection. *J. Infect. Dis.* 181, 132-140.

Chen, P., Flory, E., Ludwig, S., Kirchhoff, F., Rapp, U.R. (2000). Transactivation of naturally occurring HIV-1 LTRs by SAPK/JNK signaling pathway: the MFNLP sequence introduces a novel binding site for AP-1 factors. *J. Biol. Chem.* 275, 20382-90.

Detheux, M., Ständker, L., Vakili, J., Münch, J., Forssmann, U., Adermann, K., Pöhlmann, S., Vassart, G., Kirchhoff, F., Parmentier, M., Forssmann, W.G. (2000). Natural proteolytic processing of human CC chemokine-1 generates a potent CCR1 and CCR5 agonist with anti-HIV properties. *J. Exp. Med.* 192, 1501-8.

Efferth, T., Grassmann, R. (2000) Impact of Viral Oncogenesis on Responses to Anti-Cancer Drugs and Irradiation. *Critical Reviews in Oncogenesis* 11, 165-187

Flory, E., Kunz, M., Scheller, C., Jassoy, C., Stauber, R., Rapp, U. R., Ludwig, S. (2000). Influenza virus-induced NF-kappaB-dependent gene expression is mediated by overexpression of viral proteins and involves oxidative radicals and activation of IkappaB kinase. *J. Biol. Chem.* 275, 8307-8314.

- Haller, K., Ruckes, T., Schmitt, I., Saul, D., Derow, E., Grassmann, R. (2000) Tax-dependent stimulation of G1 phase-specific cyclin-dependent kinases and increased expression of signal transduction genes characterize HTLV type 1-transformed T cells. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 16,1683-8.
- Hauber, I., Harrer, T., Löw, P., Schmitt, M., Schwingel, E., Hauber, J. (2000). Determination of HIV-1 circular DNA as a surrogate marker for residual virus replication in patients with undetectable virus loads. *AIDS* 14, 2619-2621.
- Iafrate, A.J., Carl, S., Bronson, S., Stahl-Hennig, C., Hunsmann, G., Skowronski, J., Kirchhoff, F. (2000). The ability of Nef to downregulate CD4 and to enhance virus infectivity are important for the replication of the simian immunodeficiency virus in rhesus macaques. *J. Virol.*, 74, 9836-44.
- Krätzer, F., Rosorius, O., Heger, P., Hirschmann, N., Dobner, T., Hauber, J., Stauber, R. H. (2000). The adenovirus type 5 E1B-55K oncoprotein is a highly active shuttle protein and shuttling is independent of E4orf6, p53 and Mdm2. *Oncogene* 19, 850-857
- Kruse, M., Rosorius, O., Krätzer, F., Bevec, D., Kuhnt, C., Steinkasserer, A., Schuler, G., Hauber, J. (2000). Inhibition of CD83 cell surface expression during dendritic cell maturation by interference with nuclear export of CD83 mRNA. *J. Exp. Med.* 191, 1581-1589.
- Kruse, M., Rosorius, O., Krätzer, F., Stelz, G., Kuhnt, C., Schuler, G., Hauber, J., Steinkasserer, A. (2000). Mature dendritic cells infected with Herpes Simplex Virus type 1 exhibit inhibited T-cell stimulatory capacity. *J. Virol.* 74, 7127-7136.
- Pöhlmann, S., Benhur, L., Meister, S., Krumbiegel, M., Leslie, G., Doms, R.W., Kirchhoff, F. (2000). Simian immunodeficiency virus utilizes human and sooty mangabey but not rhesus macaque STRL33 for efficient entry. *J. Virol.* 74, 5075-5082.
- Strobel, I., Krumbholz, M., Menke, A., Hoffmann, E., Dunbar, P.R., Bender, A., Hobom, G., Steinkasserer, A., Schuler, G., Grassmann, R. (2000) Efficient Expression of the Tumor-Associated Antigen MAGE-3 in Human Dendritic Cells, Using an Avian Influenza Virus Vector. *Hum. Gene Ther.* 11, 2207-2218
- Swigut, T., Iafrate, A.J., Münch, J., Kirchhoff, F., Skowronski, J. (2000). Simian and Human immunodeficiency virus Nef proteins use different surfaces to downregulate class I major histocompatibility antigen expression. *J. Virol.* 74, 5691-5701.
- Walter, H., Schmidt, B., Rascu, A., Helm, M., Moschik, B., Paatz, C., Korn, K., Überla, K., Harrer, T. (2000). High predictive value of phenotypic HIV-1 resistance for therapy failure under antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy* 5, 249 - 256.
- Rosorius, O., Fries, B., Stauber, R., Hirschmann, N., Bevec, D., Hauber, J. (2000). Human ribosomal protein L5 contains defined nuclear localization and export signals. *J. Biol. Chem.* 275, 12061-12068.
- Salzberger, B., Wiesel, W., Schwingel, E., Hauber, I. (2000). Occupational HIV-infection documented by sequence analysis of source and index virus strains. *HIV Medicine* 1, 256-258.
- Schlierf, B., Fey, G.H., Hauber, J., Hocke, G.M., Rosorius, O. (2000). RAB11b is essential for recycling of transferrin to the plasma membrane. *Exp. Cell Res.* 259, 257-265.
- Schmidt, B., Walter, H., Moschik, B., Paatz, C., van Vaerenbergh, K., Vandamme, A.M., Schmitt, M., Harrer, T., Überla, K., Korn, K. (2000). Simple algorithm derived from a geno-/phenotypic database to predict HIV-1 protease inhibitor resistance. *AIDS* 14, 1731-1738.
- Schmidt, B., Korn, K., Moschik, B., Paatz, C., Überla, K., Walter, H. (2000). Low level of cross-resistance to amprenavir (141W94) in samples from patients pre-treated with other protease inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44, 3213-3216.
- Schramm, B., Penn, M.L., Palacios, E., Grant, R.M., Kirchhoff, F., Goldsmith, M.A. (2000). Robust and coreceptor-dependent CD4+ T-cell depletion by HIV-2 in human lymphoid tissue ex vivo. *J. Virol.*, 74, 9594-600.
- Sharron, M., Pöhlmann, S., Tsang, M., Kirchhoff, F., Doms, R.W., Lee, B. (2000). Characterization of STRL33 expression and coreceptor activity. *Blood* 96, 41-49.
- Carl, S., Greenough, T.C., Krumbiegel, M., Easterbrook, P., Daniels, R., Greenberg, M., Skowronski, J., Sullivan, J. L., Kirchhoff, F. (2001) Modulation of human immunodeficiency virus type 1 Nef activities during AIDS progression. *J. Virol.*, 75, 3657-3665.
- Dosch, T., Horn, F., Schneider, G., Krätzer, F., Dobner, T., Hauber, J., Stauber, R. H. (2001). The adenovirus type 5 E1B-55K oncoprotein actively shuttles in virus infected cells, whereas transport of E4orf6 is mediated by a CRM1 independent mechanism. *J. Virol.* 75, 5677-5683.
- Duwe, S., Brunn, M., Altmann, D., Hamouda, O., Schmidt, B., Walter, H., Pauli, G., Kücherer, C. (2001). Frequency of genotypic and phenotypic drug-resistant HIV-1 among therapy-naive patients of the German Seroconverter Study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 26, 266-273.
- Endter, C., Kzhyshkowska, J., Stauber, R. H., Wolf, H., Dobner, T. (2001). SUMO-1 modification required for transformation by adenovirus type 5 early 1B 55-kDa oncoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 11312-11317.
- Glushakova, S., Münch, J., Carl, S., Greenough, T.C., Sullivan, J.L., Margolis, L., Kirchhoff, F. (2001). CD4 Down-modulation by Human Immunodeficiency Virus type 1 Nef Correlates with the Efficiency of Viral Replication and with CD4+ T-cell Depletion in Human Lymphoid Tissue ex vivo. *J. Virol.* 75, 10113-10117.
- Heger, P., Lohmaier, J., Schneider, G., Schweimer, K., Stauber, R. H. (2001). Qualitative highly divergent nuclear export signals can regulate export by the competition for transport cofactors in vivo. *Traffic*, 2, 544-555
- Hofmann, W., Reichart, B., Ewald, A., Müller, E., Schmitt, I., Stauber, R. H., Lotspeich, F., Jokusch, B., Scheer, U., Hauber, J., Dabauvalle, M. C. (2001). Cofactor requirement for nuclear export of Rev response element (RRE)- and constitutive transport element (CTE)-containing retroviral RNAs: an unexpected role for actin. *J. Cell Biol.* 152, 895-910.
- Kino, T., Stauber R. H., Resau J. H., Pavlakis G. N., Chrousos, G. P. (2001). Pathologic Human GR Mutant Has a Transdominant Negative Effect on the Wild-Type GR by Inhibiting Its Translocation into the Nucleus: Importance of the Ligand-Binding Domain for Intracellular GR Trafficking. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 5600-5608.
- Kzhyshkowska, J., Schütt, H., Liss, M., Kremmer, E., Stauber, R. H., Wolf, H., Dobner T. (2001). Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein E1B-AP5 is methylated in its Arg-Gly-Gly (RGG) box and interacts with human arginine methyltransferase HRMT1L1. *Biochem. J.*, 358, 305-314.
- Meister, S., Otto, C., Papkalla, A., Krumbiegel, M., Pöhlmann, S., Kirchhoff, F. (2001). Basic amino acid residues in the V3 Loop of Simian Immunodeficiency Virus Envelope alter Viral Coreceptor Tropism and Infectivity, but do not allow Efficient Utilization of CXCR4 as Entry Cofactor. *Virology* 284, 287-296.
- Münch, J., Adam, N., Finze, N., Stolte, N., Stahl-Hennig, C., Ten Haaf, P., Heeny, J.L., Kirchhoff, F. (2001). Simian immunodeficiency virus without overlapping nef/U3 sequences replicates efficiently in vitro and in infected rhesus macaques. *J. Virol.* 75, 8137-8146.
- Münch, J., Stolte, N., Fuchs, D., Stahl-Hennig, C., Kirchhoff, F. (2001). Efficient Class I MHC Down-regulation by Simian Immunodeficiency Virus Nef is Associated with a Strong Selective Advantage in Infected Rhesus Macaques. *J. Virol.* 75, 10532-10536.
- Pöhlmann, S., Baribaud, F., Lee, B., Leslie, G., Sanchez, M.D., Hiebenthal-Millow, K., Münch, J., Kirchhoff, F., Doms, R.W. (2001). DC-SIGN Interactions with Human Immunodeficiency Virus: Virus-Binding and Transfer are Dissociable Functions. *J. Virol.* 75, 10523-10526.
- Rücker, E., Schneider, G., Steinhäuser, K., Löwer, R., Hauber, J., Stauber, R. H. (2001). Rapid evaluation and optimization of recombinant protein production using GFP-tagging. *Protein Exp. Purification* 21, 220-223.
- Ruckes, T., Saul, D., Van Snick, J., Hermine, O., Grassmann, R. (2001) Autocrine antiapoptotic stimulation of cultured adult t cell leukemia cells by overexpression of the chemokine I-309, *Blood*, 98, 1150-1159.
- Stauber, R. H., Krätzer, F., Schneider, G., Hirschmann, N., Hauber, J., Rosorius, O. (2001). Investigation of nucleo-cytoplasmic transport using UV-guided microinjection. *J. Cell Biochem.*, 80, 388-396.
- Stauber, R.H., Krätzer, F., Hirschmann, N., Schneider, G., Hauber, J., Rosorius, O. (2001). Investigation of Nucleo-Cytoplasmic Transport using UV-Guided Microinjection. *J. Cell. Biochem.*, 80, 388-396.

## 2. Expertenlabor für $\beta$ -Herpesviren

Das Expertenlabor für  $\beta$ -Herpesviren konzentriert sich auf die Kombination innovativer klinischer Diagnostik mit der Grundlagenforschung zu klinisch relevanten Beta-Herpesviren, vor allem zu dem humanen Cytomegalovirus (HCMV) und den humanen Herpesviren Typ 6 und Typ 7 (HHV-6, HHV-7). Das HCMV ist ein weit verbreitetes Herpesvirus. Bedeutung als Krankheitserreger hat das Virus bei ungenügender Funktion des Immunsystems, wie bei Neugeborenen, Transplantations- und AIDS-Patienten. Prof. Dr. Michael Mach und seine Arbeitsgruppe beschäftigen sich mit der Immunantwort gegen HCMV. Speziell untersucht wird, wie sich

die Immunantwort in immunkompetenten im Vergleich zu immunsupprimierten Personen entwickelt und welche Faktoren zu der unvollständigen immunologischen Kontrolle des Virus beitragen. Die Arbeitsgruppe unter der Leitung von **Prof. Dr. Thomas Stamminger** identifiziert und charakterisiert virale Regulatorproteine und ihre Funktionen. Insbesondere werden zusammen mit **Priv. Doz. Dr. Manfred Marschall** die Wirkmechanismen herpesviraler Proteinkinasen analysiert, um diese als Zielmoleküle neuer antiviraler Strategien darzustellen und zu nutzen. In der Arbeitsgruppe von **Dr. Elke Bogner** werden die molekularen Grundlagen der Virusvermehrung untersucht, vor allem die Verpackung der Virus-DNA in Viruspartikel.

## Expert Laboratory for $\beta$ -Herpesviruses

The expert laboratory focused on combining innovative clinical diagnostics with basic research on the clinically relevant human  $\beta$ -herpesviruses (Human Cytomegalovirus HCMV, HHV-6, HHV-7). One major aspect of HCMV-research is focused on the humoral immune response following primary infection as well as reinfection/reactivation (**Prof. Dr. Michael Mach**). Another main research interest is the definition of regulatory proteins that exert an essential function during HCMV gene expression and replication (**Prof. Dr. Thomas Stamminger**). Particularly, the mechanisms of action of herpesviral protein kinases are analyzed in order to use them as novel targets for antiviral therapy. (**Priv.-Doz. Dr. Manfred Marschall, Prof. Dr. Thomas Stamminger**). One further approach is the molecular analysis of packaging viral DNA into virus particles (**Dr. Elke Bogner**).

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Jean Bedard, BioChem Therapeutics Inc., Laval, Canada  
 Prof. William J. Britt, University of Alabama at Birmingham, USA  
 Prof. Dr. Gerd G. Maul, The Wistar Institute of Anatomy and Biology, Philadelphia, USA  
 Prof. Mats Ohlin, Prof. C.A.K. Borrebaeck, Lund University, Sweden  
 Prof. Halvor Rollag, Dr. Hilde Sindre, Institute of Microbiology, University of Oslo, Norway  
 Prof. Walter Schaffner, Institut für Molekularbiologie II, Universität Zürich, Schweiz.  
 Dr. John Sinclair, Department of Medicine, Cambridge, UK

### Finanzierung / Funding

*Projektleiterin / Principal Investigator: E. Bogner*  
 DFG, Habilitationsstipendium, Bo 1214/4-1  
*Projektleiterin / Principal Investigator: E. Bogner*  
 Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, Bog/01  
*Projektleiter / Principal Investigator: M. Mach*  
 Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie.  
 Verbundprojekt: Komplikation der Organtransplantation durch Herpesviren.  
 01KI9601.  
*Projektleiter / Principal Investigator: M. Mach*  
 DFG, MA 929/4-2  
*Projektleiter / Principal Investigator: M. Mach*  
 Wilhelm Sander-Stiftung, Nr. 97.038.1

*Projektleiter / Principal Investigator: M. Mach*  
 The European Community, BMH4-CT96-0471

*Projektleiter / Principal Investigator: M. Mach*  
 BMBF, IZKF, Teilprojekt B1

*Projektleiter / Principal Investigator: M. Mach*  
 The European Community, BIO4-98-0407

*Projektleiter / Principal Investigator: T. Stamminger*  
 GRK "RNA-Synthese und -Prozessierung - Vielfalt der Strategien bei Bakterien und Eukaryonten"

*Projektleiter / Principal Investigator: T. Stamminger*  
 DFG, SFB 473, Teilprojekt B2

*Projektleiter / Principal Investigator: T. Stamminger*  
 BMBF, IZKF, Teilprojekt B1

*Projektleiter / Principal Investigator: T. Stamminger*  
 BMBF, BioRegio Modellregion München, in Zusammenarbeit mit der MorphoSys AG und der AXXIMA Pharmaceuticals AG, Martinsried

*Projektleiter / Principal Investigator: T. Stamminger*  
 Axxima Pharmaceuticals AG

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hechtfisher, A., Meier-Ewert, H., Marschall, M. (1999). A persistent variant of influenza C virus fails to interact with actin filaments during viral assembly. *Virus Res.* 61, 113-124.

Klein, M., Schoppel, K., Amvrossiadis, N., Mach, M. (1999). Strain-specific neutralization of human cytomegalovirus isolates by human sera. *J. Virol.* 73, 878-886.

Kuhn, E.M., Stolte, K., Mätz-Rensing, K., Mach, M., Stahl-Henning, C., Hunsmann, G., Kaup, F.J. (1999). Immunohistochemical studies of productive rhesus cytomegalovirus infection in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) infected with simian immunodeficiency virus. *Vet. Pathol.* 36, 51-56.

Marschall, M., Helten, A., Hechtfisher, A., Zach, A., Banaschewski, C., Hell, W., Meier-Ewert, H. (1999). The ORF, regulated synthesis and persistence-specific variation of influenza C viral NS1 protein. *Virology* 253, 208-218.

Sorg, G., Stamminger, T. (1999). Mapping of nuclear localisation signals by simultaneous fusion to green fluorescent protein and to beta-galactosidase. *Biotechniques* 26, 858-862.

Speckner, A., Glykofrydes, D., Ohlin, M., Mach, M. (1999) Antigenic domain 1 of human cytomegalovirus glycoprotein B induces a multitude of different antibodies which, when combines, results in incomplete virus neutralisation. *J.Gen.Virol.* 80, 2183-2191.

Zach A., Marschall M., Meier-Ewert H. (1999). Influenza C virus persistence depends on exceptional steps in viral RNA synthesis and transport. *Arch. Virol.* 144: 463-478.

Bruns, R., Müller, C.E., Wiersbitzky, S.K., Neipel, F., Jäger, G. (2000). Clinical presentations of infection by the human herpesvirus-7 (HHV-7). *Pediatr. Hematol. Oncol.* 17, 247-252

Bedard, J., May, S., L'Heureux, L., Stamminger, T., Copsey, A., Drach, J., Huffman, J., Chan, L., Jin, H., Rando, R. (2000). Antiviral properties of a series of 1,6-naphthyridine and dihydroisoquinoline derivatives exhibiting potent activity against human cytomegalovirus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 44, 929-937.

Giesen, K., Radsak, K. Bogner, E. (2000) Targeting of the gene product encoded by ORF UL56 of human cytomegalovirus into viral replication centers. *FEBS Lett.* 471, 215-218

Giesen, K., Radsak, K. Bogner, E. (2000) The potential terminase subunit pUL56 of HCMV is translocated into the nucleus by its own NLS and interacts with importin  $\alpha$ . *J. Gen. Virol.* 81, 2231-2244

Hofmann, H., Flöb, S., Stamminger, T. (2000). Covalent modification of the transactivator protein IE2-p86 of human cytomegalovirus by conjugation to the ubiquitin-homologous proteins SUMO-1 and hSMT3b. *J. Virol.* 74, 2510-2524.

Mach, M., Kropff, B., Dal Monte, P., Britt, W. (2000). Complex formation of human cytomegalovirus glycoprotein M (gpUL100) and Glycoprotein N (gpUL73). *J. Virol.*, 74, 11881-11892.

Marschall, M., Zach, A., Hechtfisher, A., Foerst, G., Meier-Ewert, H., Haller, O. (2000). Inhibition of influenza C viruses by human MxA protein. *Virus Research* 67, 179-188.

Marschall, M., Freitag, M., Weiler, S., Sorg, G., Stamminger, T. (2000). Recombinant GFP-expressing human cytomegalovirus as a tool for screening of antiviral agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 44, 1588-1597.

Pepperl, S., Münster, J., Mach, M., Harris, R., Plachter, B. (2000). Dense bodies of human cytomegalovirus induce both humoral and cellular immune responses in the absence of viral gene expression. *J. Virol.*, 74, 6132-6146

Speckner, A., Kropff, B., Knör, S., Mach, M. (2000). The antigenic domain 1 of human cytomegalovirus glycoprotein B contains an intramolecular disulfide bond. *J. Gen. Virol.*, 81, 2659-2663.

Winkler, M., aus dem Siepen, T., Stamminger, T. (2000). Functional interaction between the pleiotropic transactivator pUL69 of human cytomegalovirus and the human homolog of the yeast chromatin regulatory protein SPT6. *J. Virol.* 74, 8053-8064.

Boppana, S., Rivera, L., Fowler, K.B., Mach, M., Britt, W. (2001). Intrauterine transmission of human cytomegalovirus (HCMV) in women with preexisting immunity is associated with acquisition of a new HCMV strain. *N. Engl. J. Med.* 344, 1366-1371.

Dal Monte, P., Pignatelli, S., Mach, M., Landini, M.P. (2001). The product of human cytomegalovirus UL73 is a new polymorphic structural glycoprotein. *J. Hum. Virol.* 4, 26-34.

Lischka, P., Rosorius, O., Trommer, E., Stamminger, T. (2001). A novel transferable nuclear export signal mediates CRM1 independent nucleo-cytoplasmic shuttling of the human cytomegalovirus transactivator protein pUL69. *EMBO J.* 20, 7271-7283.

Marschall, M., Stein-Gerlach, M., Freitag, M., Kupfer, R., van den Bogaard, M., Stamminger, T. (2001). Inhibitors of human cytomegalovirus replication drastically reduce the activity of the viral protein kinase pUL97. *J. Gen. Virol.*, 82, 1439-1450.

Marschall M., Hechtfischer A. (2001). Persistent infections with influenza viruses. *Recent Research Developments in Virology* 3, 61-79.

Scheffczik, H., Kraus, I., Kiermayer, S., Bogner, E., Holzenburg, A., Garten, W., Eickmann, M. (2001). Multimerization potential of the cytoplasmic domain of the human cytomegalovirus glycoprotein B. *FEBS Lett.* 506, 113-116

### 3. Forschungs-Netzwerk Lymphtrope Herpesviren

Rhadinoviren, eine Subgruppe der Herpesviren, sind T-lymphtrope Viren und schon seit Jahren Forschungsschwerpunkt am Institut für Klinische und Molekulare Virologie. Koordiniert werden diese Arbeiten von **Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein**. Der Prototyp dieser Gruppe ist das aus Neuwelt-Affen stammende Herpesvirus (H.) saimiri. Eine Subgruppe von H. saimiri ist in der Lage, menschliche T-Zellen zu stabilem Wachstum zu transformieren. Wesentliche Funktionen konventioneller T-Zellen wie Antigen-Spezifität und Zytotoxizität bleiben bei der Transformation erhalten. Unser Interesse liegt darin, den molekularbiologischen Mechanismus der Transformation durch H. saimiri zu analysieren, um Struktur und Physiologie von T-Zellen mit diesem System zu untersuchen. Daher sind wichtige Forschungsschwerpunkte die Regulation der Proliferation und Apoptose in den transformierten humanen T-Zellen, sowie die Interaktion der potentiellen viralen Onkoproteine mit ihren zellulären Partnern der T-Zell-Signalübertragungskette (Priv.-Doz. Dr. Brigitte Biesinger-Zwosta, Priv. Doz. Dr. Armin Ensser, Prof. Dr. Helmut Fickenscher, Priv.-Doz. Dr. Edgar Meinl). Ein weiterer Schwerpunkt ist die Entwicklung von sicheren und effizienten Vektoren für die somatische Gentherapie und den adoptiven Immuntransfer auf der Basis von H. saimiri (Priv. Doz. Dr. Armin Ensser, Prof. Dr. Helmut Fickenscher). Ferner werden Genomstruktur und zellhomologe Genprodukte weiterer Viren aus der Subgruppe der Rhadinoviren untersucht, die mit Lymphoproliferationen assoziiert sind (Priv. Doz. Dr. Armin Ensser).

### Research Network on Lymphtropic Herpesviruses

Rhadinoviruses, a subgroup of herpesviruses, have been in the focus of research interest at the Department since years. The Kaposi's sarcoma associated human herpesvirus type 8 (HHV-8) is the first known rhadinovirus of humans. The prototype of this group is Herpesvirus (H.) saimiri, a T cell tropic virus of New World primates. One subgroup of H. saimiri transforms human T cell clones to stable growth. The transformed T cells express the surface phenotype of mature activated T cells, and they retain a structurally and functionally intact T cell receptor. The network, that is coordinated by **Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein**, is interested in obtaining further insight into the mechanism of growth transformation by H. saimiri and to assess how far this system can be applied to study T cell structure and physiology. Thereby, a major focus of research is the regulation of cell death after transformation and the effects of the putative viral oncoproteins on their cellular partners within the T-cell signal transduction cascade (Priv.-Doz. Dr. B. Biesinger-Zwosta, Priv.-Doz. Dr. A. Ensser, Prof. Dr. H. Fickenscher, Priv.-Doz. Dr. E. Meinl). Further research focusses on the development of safe and efficient rhadinoviral vector systems for somatic gene therapy and adoptive immunotherapy based on H. saimiri (Priv.-Doz Dr. A. Ensser, Prof. Dr. H. Fickenscher). Furthermore we are interested in other lymphtropic Rhadinoviruses, their genome structure and gene products that are associated with lymphoproliferation

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Jonathan Heeney, Dr. Bert A. Hart, Prof. Brigitte Rosenwirth, Biomedical Primate Research Center, Rijswijk, The Netherlands

Prof. Nic Jones, Imperial Cancer Research Fund, London, UK

Prof. Jae U. Jung, New England Primate Research Center, Harvard Medical School, Southborough, Massachusetts, USA

Prof. Jean-Christophe Renauld, Ludwig Institute of Cancer Research, Bruxelles, B

Prof. Shimon Slaviv, Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel

Prof. Jürg Tschopp, Dr. Margot Thome, Institut de Biochimie, Université de Lausanne, CH

Dr. Rene de Waal Malefyt, Dr. Kevin Moore, DNAX Research Institute, Palo Alto, USA

Dr. Adrian Whitehouse, Department of Molecular Medicine, University of Leeds, UK

#### Finanzierung / Funding

Projektleiterin / Principal Investigator B. Biesinger-Zwosta: DFG, SFB 466, Teilprojekt B2

Projektleiter / Principal Investigator: A. Ensser DFG, SFB466, Teilprojekt C8

Projektleiter / Principal Investigator: A. Ensser BMBF, IZKF, Teilprojekt C4

Projektleiter / Principal Investigator: B. Fleckenstein DFG, SFB466

Projektleiter / Principal Investigator: B. Fleckenstein Fonds der Chemischen Industrie

Projektleiter / Principal Investigator: H. Fickenscher DFG, SFB 466, Teilprojekt B7

Projektleiter / Principal Investigator: H. Fickenscher  
DFG, SFB 353, Teilprojekt A12

Projektleiter / Principal Investigator: H. Fickenscher  
Bayerische Forschungsförderung, Forschungsverbund Grundlagen Gentechnischer  
Verfahren FORGEN (WV-7)

Projektleiter / Principal Investigator: H. Fickenscher  
VZV Research Foundation, New York, USA

Projektleiter / Principal Investigator: H. Fickenscher  
German-Israeli-Foundation, Jerusalem, I-489-108.02/96

Projektleiter / Principal Investigator: H. Fickenscher  
Wilhelm Sander-Stiftung, 95.015.2

Projektleiter / Principal Investigator: H. Fickenscher  
Sofie-Wallner-Stiftung, Erlangen

Projektleiter / Principal Investigator: E. Meinel  
DFG, SFB 466: Teilprojekt C1

Projektleiter / Principal Investigator: E. Meinel  
EU, Biomed 2 Shared Cost Action (Contract BMH4-CT96-0893)

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Albrecht, J.C., Friedrich, U., Kardinal, C., Koehn, J., Fleckenstein, B., Feller, S.M., Biesinger, B. (1999). Herpesvirus ateles gene product Tio interacts with nonreceptor tyrosine kinases. *J. Virol.* 73, 4631-4639.

Bröker, B.M., Fickenscher, H. (1999). Herpesvirus saimiri strategies for T cell stimulation and transformation. *Med. Microbiol. Immunol.* 187, 127-136.

Ensser, A., Pfänder, A., Müller-Fleckenstein, I., Fleckenstein, B. The URNA genes of Herpesvirus Saimiri (Strain C488) are dispensable for transformation of human T cells in vitro. *J. Virol.* 73, 10551-10555.

Vella, C., Zheng, N.N., Vella, G., Atkins, C., Bristow, R.G.W., Fickenscher, H., Daniels, R.S. (1999). Enhanced replication of M-tropic HIV-1 strains in herpesvirus saimiri immortalised T-cells which express CCR5. *J. Virol. Meth.* 79, 51-63.

Vella, C., King, D., Zheng, N.N., Fickenscher, H., Breuer, J., Daniels, R.S. (1999) Alterations in the V1/V2 domain of HIV-2 CBL24 gp105 correlate with an extended cell tropism. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 15, 1399-1402.

Albrecht, J.C. (2000) Primary structure of the Herpesvirus ateles genome. *J. Virol.* 74, 1033-1037.

Frolova-Jones, E.A., Ensser, A., Stevenson, A.J., Kinsey, S.E., Meredith, D.L. (2000). Stable marker gene transfer into human bone marrow stromal cells and their progenitors using novel herpesvirus saimiri-based vectors. *J. Haematother. Stem Cell Res.* 9, 573-581.

Glykofrydes, D., Niphuis, H., Kuhn, E.M., Rosenwirth, B., Heeney, J.L., Bruder, J., Niedobitek, G., Müller-Fleckenstein, I., Fleckenstein, B., Ensser, A. (2000). Herpesvirus saimiri vFLIP provides an antiapoptotic function but is not essential for viral replication, transformation and pathogenicity. *J. Virol.* 74, 11919-11927.

Hiller, C., Wittmann, S., Slavin, S., Fickenscher, H. (2000) Functional long-term thymidine kinase suicide gene expression in human T cells using a herpesvirus saimiri vector. *Gene Ther.* 7, 664-674.

Hiller, C., Tamgüney, G., Stolte, N., Mätz-Rensing, K., Lorenzen, D., Hör, S., Thureau, M., Wittmann, S., Slavin, S., Fickenscher, H. (2000) Herpesvirus saimiri pathogenicity enhanced by thymidine kinase of herpes simplex virus. *Virology* 278, 445-455.

Isakov, N., Biesinger, B. (2000). Lck protein tyrosine kinase is a key regulator of T-cell activation and a target for signal intervention by herpesvirus saimiri and other viral gene products. *Eur. J. Biochem.* 267, 3413-3421.

Knappe, A., Hör S., Wittmann, S., Fickenscher, H. (2000) Induction of a novel cellular homolog to interleukin-10, AK155, by transformation of T lymphocytes with Herpesvirus saimiri. *J. Virol.* 74, 3881-3887.

Knappe, A., Feldmann, G., Dittmer, U., Meinel, E., Nisslein, T., Wittmann, S., Kirchner, T., Mätz-Rensing, K., Bodemer, W., Fickenscher, H. (2000). Herpesvirus saimiri-transformed macaque T cells are tolerated and do not cause lymphomas after autologous reinfusion. *Blood* 95, 3256-3261.

Meinel, E., Hohlfeld, R. (2000). T cell transformation with Herpesvirus saimiri: A tool for neuroimmunological research. *J. Neuroimmunol.* 103, 1-7.

Meinel, E., Lengenfelder, D., Blank, N., Pirzer, R., Barata, L., HIVroz, C. (2000). Differential requirement of ZAP-70 for CD2-mediated activation pathways of mature human T cells. *J. Immunol.* 165, 3578-3583

Thureau, M., Whitehouse, A., Wittmann, S., Meredith, D., Fickenscher, H. (2000) Distinct transcriptional and functional properties of the R transactivator gene, orf50, of the transforming herpesvirus saimiri strain C488. *Virology* 268, 167-177.

Altare, F., Ensser, A., Reichenbach, J., Baghdadi, J., Fischer, A., Emile, J.-F., Gaillard, J.-L., Meinel, E., Casanova, J.-L. (2001). Immunity to Mycobacterium tuberculosis is compromised in human interleukin-12 receptor deficiency. *J. Infectious. Dis.* 184, 231-236

Briese, L., Hoffmann, S., Friedrich, U., Biesinger, B., Willbold D. (2001). Sequence-specific 1H, 13C and 15N resonance assignments of lymphocyte specific kinase unique and SH3 domains. *J. Biomol. NMR* 19, 193-194.

Ensser, A., Glykofrydes, D., Niphuis, H., Kuhn, E.M., Rosenwirth, B., Heeney, J.L., Bruder, J., Niedobitek, G., Müller-Fleckenstein, I., Fleckenstein, B. (2001). Independence of herpesvirus induced T-cell lymphoma from viral cyclinD homologue. *J. Exp. Med.* 193, 637-642

Fickenscher, H., Fleckenstein, B. (2001) Herpesvirus saimiri. In: Oncogenic gamma-herpesviruses: an expanding family, Rickinson, A., Weiss, R., & Epstein, A., Eds., Philosophical Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci., 356, 545-567.

Goodwin, D.J., Walters, M.S., Smith, P.G., Thureau, M., Fickenscher, H., Whitehouse, A. (2001). Herpesvirus saimiri open reading frame 50 (Rta) protein reactivates the lytic replication cycle in a persistently infected A549 cell line. *J. Virol.* 75, 4008-4013.

Greve, T., Tamgüney, G., Fleischer, B., Fickenscher, H., Bröker, B. (2001). Downregulation of p56lck tyrosine kinase activity in T cells of squirrel monkeys (Saimiri sciureus) correlates with the non-transforming and apathogenic phenotype of herpesvirus saimiri in its natural host. *J. Virol.* 75, 9252-9261.

Henning, G., Kraft, M. S., Derfuss, T., Pirzer, R., de Saint-Basile, G., Aversa, G., Fleckenstein, B., Meinel, E. (2001). Signaling lymphocytic activation molecule (SLAM) regulates T cellular cytotoxicity. *Eur. J. Immunol.* 31, 2741-2750.

Hör, S., Ensser, A., Reiss, C., Ballmer-Hofer, K., Biesinger, B. (2001). Herpesvirus saimiri protein StpB associates with cellular Src. *J. Gen. Virol.* 82, 339-344.

Kress, M., Fickenscher, H. (2001). Infection by human varicella zoster virus confers norepinephrine sensitivity to sensory neurons from rat dorsal root ganglia. *FASEB J.* 15, 1037-1043.

Meinel, E., Derfuss, T., Pirzer, R., Blank, N., Lengenfelder, D., Blancher, A., Le Deist, F., Fleckenstein, B., HIVroz, C. (2001). Herpesvirus saimiri replaces ZAP-70 for CD3 and CD2-mediated T cell activation. *J. Biol. Chem.* 276, 36902-36908.

Wehner, L. E., Schröder, N., Kamino, K., Friedrich, U., Biesinger, B., Rütter, U. (2001). Herpesvirus saimiri Tip gene causes T-cell lymphomas in transgenic mice. *DNA Cell Biol.*, 20, 81-88.

## 4. Arbeitsstelle der Akademie der Wissenschaften und der Literatur der Mainz

Die Akademie der Wissenschaften und der Literatur zu Mainz richtete, mit Unterstützung des Freistaates Bayern, am Institut eine Arbeitsstelle ein, die mit der Erforschung neuer persistierender und onkogener Viren des hämatopoetischen Systems betraut ist. Im Rahmen dieses Programms befasst sich die Arbeitsgruppe von **Priv.-Doz. Dr. Frank Neipel** mit den Transformations-assoziierten und immunmodulatorischen Proteinen des Kaposi-Sarkom-assoziierten humanen Herpesvirus 8 (KSHV = HHV8). Hierzu zählt das Anti-Apoptose-Proteins vFLIP, virale Interferon-Response-Faktoren sowie das Zyklin-Homolog. Über die Identifikation dominanter Membran-Glykoproteine und zugehöriger Zellrezeptoren konnte mittels rekombinanter Proteine eine verbesserte Seroepidemiologie entwickelt werden. Die Arbeitsgruppe von **Dr. rer. nat. Dr. med. Heide Reil** etabliert ein neues Programm, das auf die Interaktion der neuen Flaviviren der GB-Subgruppe (Hepatitis G-Virus) mit Zellen des hämatopoetischen Systems und deren Interferenz mit Immundefizienzviren abzielt.



## Research Laboratory of the Academy of Sciences and Literature, Mainz

The Academy of Sciences and Literature in Mainz established a research program with support of the Free State of Bavaria, which is devoted to the investigation of persistent and oncogenic viruses of the hematopoietic system. As part of this program the laboratory led by **Priv.-Doz. Dr. Frank Neipel** is dealing with transformation-associated and immunomodulatory proteins of the Kaposi-Sarcoma associated human herpesvirus 8 (KSHV = HHV8). These include the anti-apoptotic vFLIP, the viral interferon response factors and the cyclin homolog. Following the identification of dominant membrane glycoproteins and cognate cell surface receptors it was possible to improve the sero-epidemiology using recombinant proteins. The research group of **Dr. rer. nat. Dr. med. Heide Reil** is establishing a program to study the interactions of the newly-discovered flaviviruses of the GB subgroup (e. g. Hepatitis G-Virus) with cells of the hematopoietic systems and their interference with immunodeficiency viruses.

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

- Foussat, A., Wijdenes, J., Bouchet, L., Gaidano, G., Neipel, F., Balabanian, K., Galanaud, P., Couderc, J., Emilié, D. (1999). Human interleukin-6 is in vivo an autocrine growth factor for human herpesvirus-8-infected malignant B lymphocytes: Eur. Cytokine Netw. 10, 501-508.
- Lang, D., Hinderer, W., Rothe, M., Sonneborn, H.H., Neipel, F., Raab, M., Rabenau, H., Masquelier, B., Fleury, H. (1999). Comparison of the immunoglobulin-G-specific seroreactivity of different recombinant antigens of the human herpesvirus 8: Virology 260, 47-54.
- Osman, M., Kubo, T., Gill, J., Neipel, F., Becker, M., Smith, G., Weiss, R., Gazzard, B., Boshoff, C., Gotch, F. (1999). Identification of human herpesvirus 8-specific cytotoxic T-cell responses. J. Virol. 73, 6136-6140.
- Stefan, A., De Lillo, M., Frascaroli, G., Secchiero, P., Neipel, F., Campadelli-Fiume, G. (1999). Development of recombinant diagnostic reagents based on pp85(U14) and p86(U11) proteins to detect the human immune response to human herpesvirus 7 infection. J. Clin. Microbiol. 37, 3980-3985.
- Beck, R., Neipel, F., Canji, B., Hebart, H., Kanz, L., Jahn, G., Einsele, H. (2000). Absence of human herpesvirus 8 DNA sequences in leucapheresis products and bone marrow samples of patients with advanced multiple myeloma. Br. J. Haematol. 109, 676-677.
- Eis-Hubinger, A.M., Matz, B., Effenberger, W., Brackmann, H.H., Neipel, F. (2000). Human herpesvirus 8 infection in haemophiliacs. Thromb. Haemost. 84, 515-517.
- Enbom, M., Sheldon, J., Lennette, E., Schulz, T., Ablashi, D.V., Neipel, F., Biberfeld, P., Carlberg, H., Ljungman, P., Nilsson, A., Soderstrom, T., Wadstrom, J., Linde, A. (2000). Antibodies to human herpesvirus 8 latent and lytic antigens in blood donors and potential high-risk groups in Sweden: variable frequencies found in a multicenter serological study. J. Med. Virol. 62, 498-504.
- Lang, D., Birkmann, A., Neipel, F., Hinderer, W., Rothe, M., Ernst, M., Sonneborn, H.H. (2000). Generation of monoclonal antibodies directed against the immunogenic glycoprotein K8.1 of human herpesvirus 8. Hybridoma 19, 287-295.
- Birkmann, A., Mahr, K., Ensser, A., Yaguboglu, S., Titgemeyer, F., Fleckenstein, B., Neipel, F. (2001). Cell surface heparan sulfate is a receptor for human herpesvirus 8 and interacts with envelope glycoprotein K8.1. J. Virol. 75, 11583-11593.
- Schatz, O., Monini, P., Bugarini, R., Neipel, F., Schulz, T.F., Andreoni, M., Erb, P., Eggers, M., Haas, J., Butto, S., Lukwiya, M., Bogner, J.R., Yaguboglu, S., Sheldon, J., Sarmati, L., Goebel, F.D., Hintermaier, R., Enders, G., Regamey, N., Wernli, M., Stürzl, M., Rezza, G., Ensolì, B. (2001). Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus serology in Europe and Uganda: multicentre study with multiple and novel assays. J. Med. Virol., 65, 123-132.

### Finanzierung / Funding

- Projektleiter / Principal Investigator: F. Neipel*  
EU, Biomed 2, "Concerted Action on AIDS-associated Kaposi's sarcoma"
- Projektleiter / Principal Investigator: F. Neipel*  
EU, Biomed 2 Program, BMH4-CT95-1016
- Projektleiter / Principal Investigator: F. Neipel*  
DFG, GRK "Kontrolle der Transkription - Vielfalt der Strategien bei Bakterien und Eukaryonten", Teilprojekt 13
- Projektleiter / Principal Investigator: F. Neipel*  
DFG, SFB 466, Teilprojekt C9
- Projektleiter / Principal Investigator: F. Neipel*  
Johannes und Frieda Marohn Stiftung
- Projektleiter / Principal Investigator: F. Neipel*  
AIDS Foundation Japan
- Projektleiter / Principal Investigator: H. Reil*  
Mainzer Akademie

## 5. Kliniknahe Projektgruppen

In den klinisch-diagnostischen Laboratorien des Instituts werden neben den Aufgaben in der Routinediagnostik für die Kliniken im Universitätsklinikum und verschiedene auswärtige Einrichtungen auch verschiedene Forschungsprojekte bearbeitet, die sich schwerpunktmäßig mit der molekularen Epidemiologie von Viruserkrankungen befassen. So wurden in Zusammenarbeit mit der Klinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche Untersuchungen zur Prävalenz von EBV-Infektionen bei Kindern nach Nierentransplantation sowie eine Studie zur Immunogenität der Masern-, Mumps-, Röteln-Impfung in Abhängigkeit vom Alter der Impfung durchgeführt. Eine weitere Untersuchung in Zusammenarbeit mit der Augenklinik befaßt sich mit der Frage nach dem Vorkommen von Hepatitis-C-Virus-RNA in der Tränenflüssigkeit und deren klinischer Bedeutung (**Dr. Klaus Korn**). Schließlich ist auch noch die Durchführung der virologischen Untersuchungen im Rahmen der multizentrischen BMBF-geförderten Studie zum plötzlichen Säuglingstod zu erwähnen (**Dr. Klaus Korn, Dr. Barbara Schmidt**).

## Clinical Project Groups

The diagnostic laboratories of the institute not only provide routine diagnostic services for the University hospitals and external institutions, but are also engaged in a number of studies concerning mainly the molecular epidemiology of viral infections. Thus, studies about the prevalence of EBV infections in pediatric renal transplant recipients as well as on the immunogenicity of measles, mumps and rubella vaccine depending on the age of the vaccinees were conducted together with the Department of Pediatrics. In a cooperation with the Department of Ophthalmology, the detection of hepatitis C virus RNA in tear fluid and its clinical relevance are investigated (**Dr. Klaus Korn**). Finally, the diagnostic laboratories also perform the virology studies in a multicentric study on sudden infant death funded by the Federal Ministry of Education and Research (**Dr. Klaus Korn, Dr. Barbara Schmidt**).

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Muir, P., Ras, A., Klapper, P.E., Cleator, G.M., Korn, K., Aepinus, C., Fomsgaard, A., Palmer, P., Samuelsson, A., Tenorio, A., Weissbrich, B., van Loon, A.M. the European Union Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis (1999). Multicenter quality assessment of PCR methods for detection of enteroviruses. *J. Clin. Microbiol.* 37, 1409-14.

Klinge, J., Lugauer, S., Korn, K., Heining, U., Stehr, K. (2000). Comparison of immunogenicity and reactogenicity of a measles, mumps and rubella (MMR) vaccine in German children vaccinated at 9-11, 12-14 or 15-17 months of age. *Vaccine* 18, 3134-3140.

Schwab, M., Böswald, M., Korn, K., Ruder, H. (2000). Epstein-Barr virus in pediatric patients after renal transplantation. *Clin. Nephrol.* 53, 132-139.

Beerenwinkel, N., Schmidt, B., Walter, H., Kaiser, R., Lengauer, T., Hoffmann, D., Korn, K., Selbig, S. (2001). Geno2pheno: interpreting genotypic HIV drug resistance tests. *IEEE Intelligent Systems in Biology*, 16, 35-41.

Wenkel, H., Krist, D., Korn, K. (2001). Detection of hepatitis C virus RNA in tear film of a patient with recurrent peripheral corneal ulcers. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 218, 459-462.

Hiller, Christian, Dipl. Biol.: Herpesvirus saimiri-Vektoren für menschliche T- (29.06.2000)

Kraft, Michael, Dipl. Biol.: Apoptose-Regulation in humanen T-Zellen nach Transformation mit Herpesvirus saimiri. (19.12.1999)

Krätzer, Friedrich, Dipl. Biol.: Untersuchungen zum nukleozytoplasmatischen Transport der frühen Proteine E1B-55K und E4orf6 des humanen Adenovirus Typ 5.(20.07.2001)

Maisch, Tim, Dipl. Biol.: Der Einfluß des humanen Cytomegalovirus auf die Expression von Oberflächenproteinen bei Endothelzellen.(16.11.2001)

Papkalla, Armin, Dipl. Biol.:Bedeutung des viralen Korezeptor-Tropismus für die Infektiosität und Replikation von HIV-1 Nef-Varianten (23.11.2001)

Pöhlmann, Stefan, Dipl. Biol., Bedeutung von GPR15 und STRL33 als Korezeptoren der Immundefizienzviren. (April 2000)

Reiprich, Stefan, Dipl. Biol.: Wirtszelltropismus und Pathogenität hybrider Retroviren (21.10.1999)

Schnell, Tanja, Dipl. Biol.: SIV-Vektoren für den Gentransfer in nichtteilenden Zellen (Februar 2001)

Sorg, Gabriele, Dipl. Biochem.: Vergleichende Analyse transkriptioneller Determinanten des Replikationsverhaltens von Labor- und Wildtyp-Stämmen des humanen Cytomegalovirus (27.07.1999)

Speckner, Andrea, Dipl. Biol.: Die antigene Domäne 1 des Glykoproteins B des humanen Cytomegalovirus. (16.11.1999)

Tamgüney, Gültekin, Dipl. Biochem.: Spezifische zelluläre Transkription nach herpesviraler Wachstumstransformation menschlicher T-Zellen (08.08.2001)

Thurau, Mathias, Dipl. Chem.: Virale regulatorische Gene bei der Transformation menschlicher T-Zellen durch Herpesvirus saimiri (20.07.2000)

Wagner, Till, Arzt: Rekombinante Proteine für die serologische Diagnostik und Epidemiologie von HHV-8 (2001)

Weinzierl, Konstanze, Ärztin: Charakterisierung des Leserahmens UL26 des humanen Cytomegalovirus. (07.11.2001)

**Anhang / Appendix**

**Berufungen / Appointments**

Prof. Dr. Joachim Hauber, Berufung auf eine C4-Professur für Virologie an der Universität Hamburg (zum 01.03.2002)

Prof. Dr. Helmut Fickenscher, Ruf auf das Extraordinariat für Klinische Virologie der Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg (zum 28.01.2002)

Prof. Dr. Frank Kirchhoff, Berufung auf eine C3-Professur an die Abteilung für Virologie der Universität Ulm (01. 04. 2001)

**Habilitationsverfahren**

Priv.-Doz. Dr. Armin Ensser: Wachstumsregulation und Immunmodulation durch rhadinovirale Gene. Antrittsvorlesung: 8.11.2001

Priv.-Doz. Dr. Frank Neipel: Epidemiologie und Pathogenese des humanen Herpesvirus 8. Antrittsvorlesung: 03.07.2000

Priv.-Doz. Dr. Olaf Rosorius: Die Rolle des HIV-1 Rev Kofaktors eIF-5aA im nukleozytoplasmatischen Transport von Proteinen und mRNA. Antrittsvorlesung: 18.10. 2000

Priv.-Doz. Dr. Roland Stauber: Nukleozytoplasmatischer Transport retroviraler Transaktivatoren: Mechanismus und Bedeutung für die Entwicklung antiviraler Hemmstoffe. Antrittsvorlesung: 17.01.2000

Prof. Dr. Ralph Grassmann, Ernennung zum außerplanmäßigen Professor an der Universität Erlangen-Nürnberg (17.02.00)

**Dissertationen / Doctorate theses**

Birkmann, Alexander, Dipl- Biol.: Molekulare Analyse der Zielzellerkennung des Humanen Herpesvirus-8: Identifikation von Rezeptor und Ligand. (10.09.2001)

Carl, Silke, Dipl. Biol.: Die Bedeutung verschiedener Nef-Funktionen für die Pathogenität der Immundefizienzviren (April 2000)

Flöß, Stefan, Dipl. Biol.: Die Bedeutung von CREB/ATF-Bindestellen innerhalb von Promotoren früher Leserahmens des humanen Cytomegalovirus für die Aktivierung während der Infektion und durch das virale Regulatorprotein IE2-p86. ( 02.10.2000)

Friedrich, Ute, Dipl. Biol: Zelluläre Interaktionspartner des Herpesvirus saimiri - Proteins Tip. (06.07.1999)

Glaßl, Oliver, cand. med.: Identifizierung differenziell überexprimierter Gene in einer Adulten T-Zell-Leukämie-Zelllinie.(Oktober 2000)

Glykofrydes, Diana, Dipl. Biol.: Analyse der transformationrelevanten rechtsterminalen Region von Herpesvirus saimiri C488 mittels viraler Deletionsmutanten. (09.10.2000)

Haller, Kerstin, Dipl. Biol.:Stimulation von Cyclin-abhängigen Kinasen durch Bindung an das Tax-Protein des menschlichen T-Zell- Leukämievirus. (29. 11. 2001)

Heger, Peter, Dipl. Biol.: Untersuchungen zum HTLV-I Rex-vermittelten Kernexport viraler mRNAs. (Oktober 2000)

Henning, Golo, Dipl. Chem.:Aktivierung von Immunzellen durch SLAM. (September 2000)

**Abgeschlossene Facharztausbildungen**

Fickenscher, Helmut, Prof. Dr. med., Anerkennung zum Facharzt für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie (8.8.2001)

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein

Sprecher des Nationalen Referenzzentrums für Retroviren

Akademie der Wissenschaften und der Literatur zu Mainz

Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina

Academia Europaea

Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats der Robert-Koch-Stiftung

Stiftungsrat der Paul-Ehrlich-Stiftung

Wissenschaftlicher Beirat der Wilhelm-Sander-Stiftung, stellvertretender

Vorsitzender

Ständige Impfkommision (STIKO) der Bundesregierung am Robert-Koch-Institut

Vorsitzender der Kommission für Immunisierungsfragen und Beirat der

Gesellschaft für Virologie

Mitglied der Präsidialkommission des Medizinischen Fakultätentages zu

Strukturfragen

Mitglied der Kommission Perspektiven der Genomforschung/Biotechnologie des

Bayerischen Staatsministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kunst

Mitglied der Kommission zur Struktur der klinischen Forschung des Bayerischen

Staatsministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kunst

Nationaler AIDS-Beirat

WHO Advisory Panel on Virus Diseases

Mitglied des Institut des Sciences de la Santé, Paris

Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte (GDNA) e.V, Vertrauensdozent

an der Universität Erlangen-Nürnberg

Editorial Board "Journal of Virology"

Editorial Board "Microbiologica"

Editorial Board "European Journal of Medical Research"

Editorial Board "Virus Research"

Editorial Board "Journal of Human Virology"

Editorial Advisory Board "Current Topics in Virology"

Editorial Advisory Board "Research Trends"

Mitglied des Vorstandes von BioMedTec Franken e.V.

Verein zur Förderung der Virusforschung e.V., Erlangen, Vorsitzender

Mitglied in weiteren nationalen und internationalen Fachgesellschaften und ad hoc Begutachtungsgremien

Prof. Dr. Joachim Hauber  
 Editorial Board " Virology"

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Prof. Dr. Helmut Fickenscher, Fellowship competition grant award, Varicella-Zoster virus research foundation, New York (4.3.2001)

Dipl. Biol. Kerstin Haller, Posterpreis bei der Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie in Bremen (12.03.1999)

Prof. Dr. Joachim Hauber, Heinz-Ansmann-Preis für AIDS-Forschung 1999, Düsseldorf (06.12.1999)

Prof. Dr. Frank Kirchhoff, Research Award der British United Providential Association (BUPA) Foundation (Gemeinsam mit P. Easterbrook und S. Rowland-Jones, London)

Dr. Barbara Schmidt, Kongreßpreis der 4. European Conference on Experimental AIDS Research, Tampere, Finnland (21.06.1999).

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses**

Berichtskolloquium des Sonderforschungsbereiches 466 "Lymphoproliferation und virale Immundefizienz", Schloss Thurnau, 11 - 12. 07. 1999, 07. - 08. 07. 2000, 29.- 30. 06. 2001

Berichtskolloquien des BMBF Forschungsverbundes: Komplikationen der Organtransplantation durch Herpesviren. Erlangen, 17. und 18.12.1999.

Internationales Symposium des Sonderforschungsbereiches 466, "Molecular Biology of Human Retroviruses", Erlangen, 01. - 02.10.1999

Internationales Symposium des Sonderforschungsbereiches 466, „Symposium on Signaling in Lymphocytes". Erlangen, 29.- 30. 09. 2001

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Regelmäßige ärztliche Fortbildungsveranstaltungen zu Themen der virologischen Diagnostik

Neue molekularbiologische Verfahren für die Klinik (27.01.1999)

Alte Erreger - neue Gefahren (24.03.1999)

Quo vadis? Infektionsrisiken bei Reisen (19.05.1999)

Infektiöse Durchfallerkrankungen (21.07.1999)

Nosokomiale Infektionen (06.10.1999)

Sexuell übertragbare Erkrankungen (24.11.1999)

Infektionen rund ums Herz (Endokarditis/Myokarditis)(26. 01. 2000)

Neue Erreger 5. April 2000

Infektionen bei Immunsuppression (24. 5. 2000)

Mikrobiologische und virologische Diagnostik - was, wann, wie ?(19. 7. 2000)

Antibiotika und Virostatika - neue Aspekte (4. 10. 2000)

Pneumonien (29. 11. 2000)

Infektionsprophylaxe in der Transplantations- und Transfusionsmedizin (31. 01. 2001)

Infektionen des ZNS (28. 03. 2001)

Reisemedizinische Erkrankungen (30. 05. 2001)

Infektionen von Niere und Harnwegen (18. 07. 2001)

Infektionen in der Schwangerschaft (26. 09. 2001)

HIV und opportunistische Infektionen (28. 11. 2001)

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Kapillar-Sequenzierautomat (ABI PRISM 3100 Genetic Analyzer)

Phosphoimager (Raytest, Fujix BAS 2000)



## Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

### Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie

Institute for Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology  
 Chair of Pharmacology and Toxicology

Fahrstrasse 17, D-91054 Erlangen  
 Tel: ++49 (0)9131/85-22293  
 Fax: ++49 (0)9131/85-22774  
 E-Mail: [brune@pharmakologie.uni-erlangen.de](mailto:brune@pharmakologie.uni-erlangen.de)

#### Ansprechpartner / Contact:

Frau Ursula Niederweis / Frau Silke Speck /  
 Frau Janet Weinberger  
 Tel.: ++49 (0)9131/85-22293  
 Fax: ++49 (0)9131/85-22774  
 E-Mail: [niederweis@pharmakologie.uni-erlangen.de](mailto:niederweis@pharmakologie.uni-erlangen.de)  
 E-Mail: [weinberger@pharmakologie-uni-erlangen.de](mailto:weinberger@pharmakologie-uni-erlangen.de)

#### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Brune, Kay <i>Lehrstuhlinhaber / Chairman</i>	Prof. Dr. med. Dr. h.c.	<a href="mailto:brune@">brune@</a>	-22292, -22293
Ellrich, Jens	PD Dr. med.	<a href="mailto:ellrich@">ellrich@</a>	-22003
Gühring, Hans	Dr. med.	<a href="mailto:guehring@">guehring@</a>	-26937
Hess, Andreas	Dr. rer. nat.	<a href="mailto:hess@">hess@</a>	-22801
Hinz, Burkhard	PD Dr. rer. nat.	<a href="mailto:hinz@">hinz@</a>	-22754
Pahl, Andreas	Dr. rer. nat.	<a href="mailto:pahl@">pahl@</a>	-22002
Tiegs, Gisa	Prof. Dr. rer. nat.	<a href="mailto:tiegs@">tiegs@</a>	-22883
Zeilhofer, Hanns Ulrich	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:zeilhofer@">zeilhofer@</a>	-26935

#### Forschungsschwerpunkte

- Neuropharmakologie
- Immuntoxikologie und Immunpharmakologie
- Arzneimitteltoxikologie und Arzneimittel-epidemiologie

#### Research Focus

- Neuropharmacology
- Immunotoxicology and Immunopharmacology
- Drug Toxicology and Drug Epidemiology

## 1. Neuropharmakologie

Forschungsziel der Neuropharmakologie ist die Erforschung der neurobiologischen Grundlagen des Schmerzes. Dadurch soll das Verständnis bestimmter Analgetika verbessert und die Entwicklung neuer Pharmaka ermöglicht werden. Im Berichtszeitraum werden zwischen drei und fünf Projekten im Sonderforschungsbereich „Pathobiologie der Schmerzentscheidung und Schmerzverarbeitung“ (SFB 353) gefördert. In dieser Zeit stand die Erforschung spinaler Mediatoren des Schmerzes im Vordergrund. Die Arbeiten konzentrierten sich im Wesentlichen auf Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine und Stickstoffmonoxid, auf die neuentdeckten Neuropeptide, Nociceptin und Nocistatin, sowie auf Endocannabinoiden. Daneben beschäftigten sich die beteiligten Gruppen mit grundsätzlichen Fragen der synaptischen Übertragung (Zeilhofer) und der neuronalen Informationsverarbeitung (Hess).

Im Rahmen dieser Forschungsprojekte kommt ein breites Spektrum moderner biologischer Methoden zum Einsatz. Dieses reicht von der molekular-genetischen Manipulation einzelner Gene und Rezeptoren (Generation transgener Mäuse mittels bacterial artificial chromosomes; Zeilhofer), über zelluläre Untersuchungen an isolierten (Schnitt-) Präparaten (Ellrich, Zeilhofer) und in Zellkulturen (Hinz). Diese Untersuchungen werden ergänzt durch funktionelle Analysen am intakten Organismus, z.B. mit Hilfe der Microdialysetechnik und des „functional imaging“ beim Versuchstier (Brune, Ellrich, Hess, Gühring, Zeilhofer).

Die Forschungen führten zu einer Reihe von hochrangigen Publikationen, die zur Weiterentwicklung der im Rahmen des SFB 353 und des dazu gehörigen Graduiertenkollegs 22/3 „Schmerz“, Sprecher K. Brune geförderten Projekte beitragen. Neben der Förderung durch den SFB 353 wird die neuropharmakologische Forschung im Rahmen eines Schwerpunktprogramms der DFG, des neu gegründeten BMBF-Förderschwerpunkt „Kopfschmerz/Migräne“, und im BMBF-Förderschwerpunkt „Virtual Brain“ unterstützt. Zusätzliche Unterstützung erfährt die Neuropharmakologie durch die SET (Stiftung zur Erforschung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zur Einschränkung von Tierversuchen) und die Doerenkamp-Zbinden-Stiftung für konstruktiven Tierschutz. Nach den Berufungen von Herrn Prof. Geisslinger und Herrn Prof. Swandulla auf Lehrstühle in Frankfurt und Bonn erhielten die Forschungsaktivitäten neue Impulse durch die Rekrutierung von Herrn Prof. Zeilhofer aus Zürich, Herrn PD Ellrich aus der Erlanger Physiologie und von Herrn Dr. Hess aus Magdeburg. Dadurch konnte vor allem das methodische Spektrum der Erlanger Neuropharmakologie deutlich erweitert werden.

Projektleiter: Brune, Ellrich, Gühring, Hess, Hinz, Zeilhofer

## Neuropharmacology

Central topic of the neuropharmacological research is the investigation of the neurobiological basis of pain. Better understanding of the mode of action of known analgesics and the identification of targets for new analgesics are goals of this division. During the last three years between 3 and 5 research projects were funded by the Sonderforschungsbereich "Pathobiology of Pain" (SFB 353). The main focus of interest was and is the investigation of spinal mediators of pain and nociception, in particular prostaglandins, nitric oxide and the recently identified neuropeptides, nociceptin and nocistatin, as well as endocannabinoids. Other research interests of the group include the investigation of basic properties of synaptic transmission (Zeilhofer) and of neuronal information processing (Hess).

The division uses a wide variety of modern neurobiological methods. They range from molecular genetics (generation of transgenic mice using bacterial artificial chromosomes; Zeilhofer) to patch-clamp investigation of slices of the spinal cord and brain stem (Ellrich, Zeilhofer) and cell cultures (Hinz). These molecular techniques are applied in conjunction with functional tests in intact organism (Ellrich, Hess, Gühring, Zeilhofer) including microdialysis of the spinal cord and functional (MRT) imaging in animals. These projects led to a number of high ranking publications which significantly contributed to the further development of the SFB 353 and the associated „Graduiertenkolleg“ Schmerz, speaker: K. Brune. Other funding sources include the DFG "Schwerpunkt Molecular Physiology of Synaptic Interactions: Analysis of Defined Mammalian Mutants", the BMBF research programs „Headache/Migraine“ and „Virtual Brain“ as well as the SET and the Doerenkamp-Zbinden-Foundation.

After Prof. Geisslinger and Prof. Swandulla had left Erlangen for chairman positions in Frankfurt and Bonn, the Erlanger Neuropharmacology received new impulses by the recruitment of Prof. Zeilhofer from Zurich, PD Dr. Ellrich from the Physiology Department in Erlangen and of Dr. Hess from Magdeburg. This led in particular to a significant broadening of the methodological spectrum of the Neuropharmacology group in Erlangen.

Principal Investigators: Brune, Ellrich, Gühring, Hess, Hinz, Zeilhofer

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Arendt-Nielsen, L., Center for Sensori-Motor Interaction, University of Aalborg, Denmark

Kaube, H., Institute of Neurology, Queens Square, London

Möhler, Hanns/Rudolph, Uwe, Inst. für Pharmakologie und Toxikologie, Univ. und ETH Zürich, Schweiz

Narumiya, Shu, Department of Pharmacology, Kyoto University, Japan

Peskar, Bernhard A., Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, Karl-Franzens-Universität, Graz, Österreich

Reinscheid, Rainer K., Department of Pharmacology, University of California at Irvine, USA.

Sessle, Barry J., Faculty of Dentistry, University of Toronto, Canada

Taheshima, Hiroshi, Institute of Life Science, Kurume University, Kurume, Japan

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: H.U. Zeilhofer*

DFG, Ze 377/4-1, „Interaktion zwischen nociceptivem System und dem Immunsystem im Rahmen von Entzündungsreaktionen“

*Projektleiter / Principal Investigator: H.U. Zeilhofer*

DFG, SFB 353/AB, „Modulation der synaptischen Übertragung im Hinterhorn des Rückenmarks durch pro- und antinociceptiv wirkende Neuropeptide.“

*Projektleiter / Principal Investigator: H.U. Zeilhofer*

DFG, Ze 377/6-1, „Elektrophysiologische Analyse von Glycinrezeptormutanten der Maus und möglicher Kompensationsmechanismen der pathologischen glycinergen Transmission.“

*Projektleiter / Principal Investigator: H.U. Zeilhofer*

Fa. Grünethal, Aachen

*Projektleiter / Principal Investigator: J. Ellrich*

Fa. Bayer Vital, GmbH, „The Role of Cyclooxygenases in Descending Inhibitory Control of Nociceptive Processing in the Trigeminal System—Central Effects of Aspirin“

*Projektleiter / Principal Investigator: J. Ellrich*

Fa. MSD Sharp & Dohme, „Die Rolle des Systems der absteigenden Schmerzhemmung für die Pathophysiologie des Migräne-Kopfschmerzes“

*Projektleiter / Principal Investigator: J. Ellrich*

Sonderfonds für wissenschaftliche Arbeiten an der FAU

*Projektleiter / Principal Investigator: J. Ellrich*

DFG, SFB 353/ B17, „Mechanismen der de- und aufsteigenden Modulation orofazialer Nozizeption aus dem periaqueductalen Grau und der rostralen ventromedialen Medulla oblongata.“

*Projektleiter / Principal Investigator: H. Gühring, K. Brune*

DFG, SFB 353 / A1, „Bedeutung von Arachidonsäuremetaboliten für die Verarbeitung nozizeptiver Informationen im Rückenmark: Molekulare Mechanismen und pharmakologische Interventionsmöglichkeiten.“

*Projektleiter / Principal Investigator: A. Hess*

BMBF TP2/UP2, „Virtual Brain“

*Projektleiter / Principal Investigator: K. Brune, J. Ellrich, H. Gühring, H.U. Zeilhofer*

Graduiertenkolleg GRK 22/3

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Ellrich J., Andersen OK., Messlinger K., Arendt-Nielsen L. (1999). Convergence of meningeal and facial afferents onto trigeminal brainstem neurons: An electrophysiological study in rat and man. *Pain* 82: 229-237.

Ellrich J., Schepelmann K., Pawlak M., Messlinger K. (1999). Acetylsalicylic acid inhibits meningeal nociception in rat. *Pain* 81: 7-14.

Rammes G., Zeilhofer HU., Collingridge GL., Parsons C., Swandulla D. (1999). Expression of early hippocampal CA1 LTP does not lead to changes in AMPA receptor kinetics or sensitivity to cyclothiazide. *Pflüger's Arch.* 437: 191-196.

Schorr W., Swandulla D., Zeilhofer HU. (1999). Mechanisms of IL-8-induced Ca<sup>2+</sup> signalling in human neutrophil granulocytes. *Eur. J. Immunol.* 29: 897-904.

Gühring H., Goerig M., Ates M., Coste O., Bang R., Zeilhofer HU., Pahl A., Rehse K., Brune K. (2000). Suppression of injury-induced rise in spinal prostaglandin E<sub>2</sub> production and reduced early thermal hyperalgesia in iNOS-deficient mice. *J. Neurosci.* 20: 6714-6720.

Hess A., Stiller D., Kaulisch T., Heil P., Scheich H. (2000). New Insights into the Hemodynamic Blood Oxygenation Level-Dependent Response through Combination of Functional Magnetic Resonance Imaging and Optical Recording in Gerbil Barrel Cortex. *J. Neurosci.* 20: 3328-3338.

Hinz B., Brune K., Pahl A. (2000). Nitric oxide inhibits inducible nitric oxide synthase mRNA expression in RAW 264.7 macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 271: 353-357.

Hinz B., Brune K., Pahl A. (2000). Prostaglandin E<sub>2</sub> up-regulates cyclooxygenase-2 expression in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 274: 197-202.

Hinz B., Kraus V., Pahl A., Brune K. (2000). Salicylate metabolites inhibit cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin E<sub>2</sub> synthesis in murine macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 274: 197-202.

Hinz B., Brune K., Pahl A. (2000). Cyclooxygenase-2 expression in lipopolysaccharide-stimulated human monocytes is modulated by cyclic AMP, prostaglandin E<sub>2</sub> and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 278: 790-796.

Pielot R., Scholz M., Obermayer K., Gundelfinger ED., Hess A. (2000). Point-based warping with optimized weighting factors of displacement vectors. *Medical Imaging* 3979: 1387-1395.

Zeilhofer HU., Blank NM., Neuhuber WL., Swandulla D. (2000). Ca<sup>2+</sup>-dependent inactivation of neuronal Ca<sup>2+</sup> channel currents is independent of calcineurin. *Neuroscience* 95: 235-241.

Zeilhofer HU., Muth-Selbach U., Gühring H., Erb K., Ahmadi S. (2000). Selective Suppression of inhibitory synaptic transmission by nocistatin in the rat spinal cord dorsal horn. *J. Neurosci.* 20: 4922-4929.

Ahmadi S., Kotalla C., Gühring H., Takeshima, Pahl A., Zeilhofer HU. (2001). Modulation of synaptic transmission by nociceptin/orphanin FQ and nocistatin in the spinal cord dorsal horn of mutant mice lacking the N/OFQ receptor. *Mol. Pharmacol.* 59: 612-618.

Ellrich J., Katsarava Z., Przywara S., Kaube H. (2001). Is the R3-component of the human blink reflex nociceptive in origin? *Pain* 91: 389-395.

Ellrich J., Messlinger K., Chiang CY., Hu JW. (2001). Modulation of neuronal activity in the nucleus raphé magnus by the 5-HT<sub>1</sub>-receptor-agonist naratriptan in rat. *Pain* 90: 227-231.

Gühring H., Schuster J., Hamza M., Ates M., Kotalla CE., Brune K. (2001). HU-210 shows higher efficacy and potency than morphine after intrathecal administration in the mouse formalin test. *Eur. J. Pharmacol.* 429: 127-134.

Maihöfner C., Schlötzer-Schrehardt U., Gühring H., Zeilhofer HU., Naumann GOH., Pahl A., Mardin C., Tamm ER., Brune K. (2001). Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in normal and glaucomatous human eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42: 2616-2624.

Ramer R., Brune K., Pahl A., Hinz B. (2001). R(+)-methanandamide induces cyclooxygenase-2 expression in human neuroglioma cells via a non-cannabinoid receptor-mediated mechanism. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 286: 1144-1152.

## 2. Immuntoxikologie und Immunpharmakologie

Der zweite Forschungsschwerpunkt beschäftigt sich mit immuntoxikologischen und immunpharmakologischen Problemen. Im zeitlichen Rahmen dieses Forschungsbereiches konnten Mechanismen der Immuntoxikologie, insbesondere bei Schock- und Entzündungserkrankungen, bei Maus und Mensch identifiziert werden (Tiegs). Es gelang darüber hinaus, neue Zielstrukturen für immunmodulatorische Arzneistoffe zu definieren und, in Zusammenarbeit mit der forschenden Arzneimittelindustrie, Prototypen neuer Arzneistoffe für die Asthmatherapie zu entwickeln (Pahl, Brune). Schließlich war es dieser Gruppe möglich, neue immuntoxikologische Risiken in unserer Umwelt (bromierte Flammenschutzmittel) zu identifizieren (Tiegs). Die Tätigkeit dieser Arbeitsgruppe wird im Wesentlichen von Frau Tiegs und Herrn Pahl mit Hilfe einer Reihe von Doktoranden und temporären, akademischen Mitarbeitern getragen. Diese Arbeitsgruppe wird im Rahmen des SFB 263 (Pahl), von zwei DFG-Einzelprojekten (Tiegs) und einem von der EU geförderten Projekt (Tiegs), einem Kollaborationsprojekt mit der Anästhesiologie im Rahmen des IZKF und im Rahmen der BMBF-Förderung „Nutzung biologischer Baupläne mittels RNA-Analytik zur Funktionsanalyse von Genen für den Einsatz bei der Entwicklung von Pharmaka und in der molekularen Diagnostik zur Therapieüberwachung am

Beispiel von Allergien" sowie der Bayerischen Forschungs-förderung unterstützt.

Projektleiter: Brune, Pahl, Tiegs

## Immunotoxicology and Immunopharmacology

Shock and septicemic reactions are predominant causes of illness and death in Western nations. The scientific goal of this group is to define the cascade of events leading from infection, production of bacterial toxins to sepsis and to define targets for intervention following the analysis of the mediator cascade. The group has recently described that the bacterial toxin *Pseudomonas* Exotoxin A activates the innate immune response which results in a state of hyperinflammation that is dramatically increased by other bacterial virulence factors such as lipopolysaccharides or super antigens. A critical mediator in this scenario is TNF which activates both of its receptors, i.e. TNFR1 and TNFR2, to induce organ failure. The proinflammatory mediator cascade, including the production of TNF, is regulated by NO produced by the inducible NO-Synthase, by the inducible heme oxygenase-1 as well as by peptidergic primary sensory nerve fibres, all of which are targets for the development of new immunosuppressive drugs (Tiegs). Another growing problem in Western nations is the increasing incidence of asthma. It is believed that asthma results from malfunction of the so-called Th2 cell cascade and the release of mediators from this cell type, such as IL4, IL-5 and IL-13. In close collaboration with a drug company using combinatory synthetic approaches it was possible to define compounds which modulate the release of typical mediators of Th2 cells. These compounds are presently under investigation for human use, but also serve as tools for defining mechanisms which help to modulate the Th2 mediator cascade. These investigations involve the use of modern research technology such as real-time PCR, two dimensional gel electrophoresis and chip technology. These technologies will allow us to define molecular targets for the development of new anti-allergic drugs (Pahl, Brune). These research groups were supported by several DFG and BMBF projects as well as a IZKF project.

Principal Investigators: Brune, Pahl, Tiegs

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Aregon, Ignacio, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Nantes, France

Buelow, Roland, SangStat, The Transplant Company, Palo Alto, CA, USA

Kollias, George, Alexander Fleming Biomedical Sciences Research Center, Athens, Greece.

Van Rooijen, Nico, Department of Cell Biology & Immunology, Faculty of Medicine, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands.

### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: A. Pahl, K. Brune

DFG, SFB 263 / A7, „Immunophilie als Faktoren der Resistenz und Infektiosität“

Projektleiter / Principal Investigator: A. Pahl, K. Brune

BMBF 0312231, „Steuerung des Immunsystems durch spezifische Modulatoren geringer Molekülmasse“

Projektleiter / Principal Investigator: A. Pahl, K. Brune

BMBF 312241/2, „Nutzung biologischer Baupläne mittels RNA-Analytik zur Funktionsanalyse von Genen für den Einsatz bei der Entwicklung von Pharmaka und in der molekularen Diagnostik zur Therapieüberwachung am Beispiel von Allergien.“

Projektleiter / Principal Investigator: R. Böcker, G. Tiegs

BSLU F 137, „Minimierung von Schadstoffen bei der Entsorgung und Verwertung von Werkstoffen der Elektronik-Toxikologische Bewertung von Flammenschutzmitteln.“

Projektleiter / Principal Investigator: G. Tiegs

DFG TI 169/6-1, „Zelluläre Kommunikation beim septischen Leberversagen.“

Projektleiter / Principal Investigator: G. Tiegs

Marohn Stiftung, „T-Zell-Aktivierung beim septischen Leberversagen bei der Maus.“

Projektleiter / Principal Investigator: W.L. Neuberger, G. Tiegs

DFG NE 534/1-1, „Rolle peptidhaltiger Primärafferenzen bei experimenteller Hepatitis.“

Projektleiter / Principal Investigator: G. Tiegs

BMBF IZKF, „Die Bedeutung von Exotoxin A für die Immunantwort und die Leberfunktion bei *Pseudomonas* Sepsis.“

Projektleiter / Principal Investigator: G. Tiegs

DFG TI 169/ 7-1, „Identifizierung TNF-induzierbarer Gene zytotoxischer Proteine in der Leber der Maus.“

Projektleiter / Principal Investigator: K. Brune, A. Pahl, G. Tiegs

Graduiertenkolleg GRK 22/3

Projektleiter / Principal Investigator: A. Pahl, G. Tiegs

Graduiertenkolleg GRK 592/1

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Pahl A., Kuhlbrandt U., Brune K., Rollinghoff M., Gessner, A. (1999). Quantitative detection of *Borrelia burgdorferi* by real-time PCR. *J. Clin. Microbiol.* 37: 1958-63.

Tiegs G., Bang R., Neuberger W.L. (1999). Requirement of peptidergic sensory innervation for disease activity in murine models of immune hepatitis and protection by  $\beta$ -adrenergic stimulation. *J. Neuroimmunol.* 96: 131-143.

Bang H., Pecht A., Raddatz G., Scior T., Solbach W., Brune K. und Pahl A. (2000). Prolyl isomerases in a minimal cell. Catalysis of protein folding by trigger factor from *Mycoplasma genitalium*. *Eur. J. Biochem.* 267: 3270-80.

Hartner A., Pahl A., Brune K., Goppelt-Strube M. (2000). Upregulation of cyclooxygenase-1 and the PGE2 receptor EP2 in rat and human mesangioproliferative glomerulonephritis. *Inflamm. Res.* 49: 345-54.

Lohoff M., Duncan G.S., Ferrick D., Mittrucker H.W., Bischof S., Prechtel S., Rollinghoff M., Schmitt E., Pahl A., Mak T.W. (2000). Deficiency in the transcription factor interferon regulatory factor (IRF)-2 leads to severely compromised development of natural killer and T helper type 1 cells. *J. Exp. Med.* 192: 325-36.

Schumann J., Bluethmann H., Tiegs G. (2000). Synergism of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A with endotoxin, superantigen, or TNF results in TNFR1- and TNFR2-dependent liver toxicity in mice. *Immunol. Lett.* 74: 165-172.

Schumann J., Wolf D., Pahl A., Brune K., Papadopoulos T., van Rooijen N., Tiegs G. (2000). Importance of Kupffer cells for T cell-dependent liver injury in mice. *Am. J. Pathol.* 157: 1671-1683.

Sass G., Koerber K., Bang R., Guehring H., Tiegs G. (2001). Inducible nitric oxide synthase is critical for immune-mediated liver injury in mice. *J. Clin. Invest.* 107: 439-447.

Streetz K., Fregien B., Plümpe J., Koerber K., Kubicka S., Sass G., Manns MP, Tiegs G., Trautwein C. (2001). Dissection of the intracellular pathways in hepatocytes reveals a direct role of Jun Kinase and IRF-1 in Con A-induced liver failure. *J. Immunol.* 167: 514-523.

Willuweit A., Sass G., Schoneberg A., Eisel U., Tiegs G., Claus M. (2001). Chronic inflammation and protection from acute hepatitis in transgenic mice expressing TNF in endothelial cells. *J. Immunol.* 167: 3944-3952.

Wolf D., Hallmann R., Sass G., Sixt M., Küsters S., Fregien B., Trautwein T., Tiegs G. (2001). TNF- $\alpha$ -induced expression of adhesion molecules in the liver is under the control of tumor necrosis factor receptor 1-relevance for murine hepatitis. *J. Immunol.* 166: 1300-1307.

Wolf D., Schumann J., Koerber K., Kiemer AK., Vollmar AM., Sass G., Bang R., Papadopoulos T., Klein SD., Brüne B., Tiegs G. (2001). Low molecular weight hyaluronic acid induces nuclear factor- $\kappa$ B-dependent resistance against tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated liver injury in mice. *Hepatology* 34: 535-547.

### 3. Arzneimittel epidemiologie unerwünschter Arzneimittelwirkungen, UAW

In den vergangenen Jahren wurde ein neuer für die Bevölkerung besonders wichtiger Forschungszweig in Erlangen etabliert. Es handelt sich um die frühzeitige Erfassung und Verhinderung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Dieses Forschungsprojekt resultiert sowohl aus der langfristigen Beschäftigung mit den unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Schmerz- und Rheumamittel (**Brune**), als auch aus der intensiven Zusammenarbeit mit **Prof. Dr. M. Levy**, Chairman des Department of Internal Medicine and Clinical Pharmacology der Hadassah Universität Jerusalem. Während seines Aufenthaltes als A. v. Humboldt-, L.-Meitner-Preisträger der Alexander- von Humboldt-Stiftung in Erlangen wurde das Konzept der computerisierten Arznei- und Therapieüberwachung und -optimierung entwickelt. Es soll den behandelnden Ärzten eine computerisierte, auf die individuellen Bedürfnisse jedes Patienten zugeschnittene Überwachungshilfe zur Verfügung stellen. Dabei werden individuelle Daten des Patienten wie Diagnose, Alter, Vorerkrankungen etc. in Beziehung mit dem gesamten, in Datenbanken abrufbaren Wissen zu einzelnen Arzneimitteln gesetzt. Die Entwicklung dynamischer und lernfähiger Arzneimittelexpertensysteme und Therapiekontrollverfahren (**Criegee-Rieck, Dormann, Brune**) zeigen:

1. Ca. 10% aller den Erlanger Kliniken zugewiesenen Patienten weisen unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Etwa die Hälfte aller UAWs ist vermeidbar.
2. Während des Aufenthaltes in den Kliniken erleiden ca. 20% aller Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Mit Hilfe des computerisierten Überwachungssystems können ca. 70-80% dieser unerwünschten Wirkungen frühzeitig entdeckt werden, ohne diese Hilfe ist die Entdeckungsrate erheblich geringer.

Diese Untersuchungen waren durch die enge Zusammenarbeit mit der Med. Klinik I (**Prof. Dr. E. Hahn**) und der Kinderklinik (**Prof. Dr. W. Rascher**) möglich. Es ist geplant, derartige computerisierte Hilfssysteme nicht nur für Kliniken der höchsten Versorgungsstufe, sondern auch für internistische und allgemeinmedizinische Praxen, Apotheken, ja sogar – mit Hilfe der modernen Telekommunikationsmethoden – Privatpersonen zugänglich zu machen. Diese Aktivitäten werden zur Zeit nur durch das BMBF und die German-Israel Foundation (G.I.F) unterstützt.

Neben Herrn Prof. Levy als Gastprofessor und dem Lehrstuhlinhaber ist es das Verdienst einer Reihe von klinischen Kollegen (**Prof. Schneider, Dr. H. Dormann** aus der Med. Klinik I, **Prof. W. Rascher** und **Frau Dr. Pensl** aus der Pädiatrie), dass dieses Projekt erfolgreich vorangebracht werden konnte. Der innovative Charakter dieses Projektes wird durch die Verleihung von drei Preisen im vergangenen Jahr unterstrichen. Wie oft bei sehr neuartigen Projekten, sind die Publikationen zum Thema bisher begrenzt. Eine Reihe wichtiger Arbeiten sind eingereicht oder befinden sich im Revisionsverfahren.

Im Rahmen dieser Forschungsgruppe werden auch ganz dezidiert Probleme der individuellen, unerwünschten Arzneimittelwirkungen analysiert. Dabei ist es notwendig, klinische Beobachtungen mit Arzneimittelkonzentrationen zu korrelieren. Diese Arbeit fällt der kleinen, überwiegend nur temporär besetzten Gruppe „Arzneimittelanalytik“ zu. Sie steht unter der Leitung von **Frau Dr. Ulrike Werner**, die die komplexen, analytischen Aufgaben nicht nur betreut, sondern auch in der Methodenentwicklung voran bringt. Das umfangreiche Spektrum der Arbeit dieser Gruppe betrifft den Nachweis von analgetisch-antiphlogistischen Arzneistoffen genauso wie deren Interaktion mit anderen, weit verbreiteten Substanzen, wie z.B. Betablockern und Psychopharmaka. Projektleiter: **Brune, Werner**

### Drug Epidemiology of adverse drug reactions (ADR), adverse drug effects and adverse drug events (ADE)

Any substance that is capable of producing a therapeutic effect can also produce unwanted or adverse effects (ADE). They are common. About 20% of all patients in hospitals are suffering from ADE's. Up to 25% of patients admitted to university clinics present ADE's. These ADE pose a major problem, particularly since more than half of them are preventable or can be remedied if recognised. In order to define the incidence of adverse drug effects and to develop support systems helping practicing physicians to detect and remedy them in their patients, a computerised on-line evaluation system was developed which compares the individual parameters of patients, e.g. laboratory values, their diagnoses and diagnosis-related symptoms with the drugs administered including the knowledge about these drugs. This individualised cross-check pinpoints inadequate drug prescriptions, violation of contraindications, risk conditions of drugs in certain disease states and drug interactions. Moreover, the system is designed to provide the physician not only with signals increasing his awareness and attention, but also with suggestions about alternative treatment schedules. The system has been developed in close collaboration with **Prof. M. Levy** of the Hadassah University in Jerusalem (laureate of the A. v. Humboldt-price and the Medical Clinic I, and the Clinic of Paediatrics of our university. The Chairmen of these departments (**Prof. E. Hahn** and **Prof. W. Rascher**), together with their co-workers including **Prof. Schneider, Dr. Dormann** and **Dr. Pensl** were helpful in organising the clinical concept and implementation of the computerised system on wards. Trained pharmacists, such as **Dr. S. Krebs** helped to organise the drug related data and **M. Criegee-Rieck** developed the necessary software. This system may serve in the future as support, not only in hospitals, but also in the offices of GPs and other physicians. Finally, such a type of system maybe used by private persons for regular risk assessment during drug therapy.



The drug epidemiology working group is supported by a small, drug analytical division. U. Werner, Ph.D., has not only implemented the complex and difficult drug analytical methods, she is also involved in the development of new methods. This unit provides the data for pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modelling of derived drug effects, but also for the analysis of unwanted drug effects (in connection with drug concentrations in the plasma and other compartments of interest). The existence of this small unit provides the institute with the necessary facilities and skills to relate drug effects with drug concentration.

Principal Investigator: Brune, Werner

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Levy, Micha, Hebrew University- Hadassah Medical School, Jerusalem

Martinez, Carlos, General Practice Research Database, London

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: K. Brune  
BMBF 01 EC 9803/0, „Therapierelevante Untersuchungen mit Antiphlogistika / Analgetika“

Projektleiter / Principal Investigator: K. Brune  
Graduiertenkolleg GRK 22/3

Projektleiter / Principal Investigator: U. Werner  
MSD, „Methodenentwicklung Rofecoxib, Interaktionsstudie Celecoxib / Rofecoxib-Metoprolol“

Projektleiter / Principal Investigator: U. Werner  
GSK, United Kingdom, "Paracetamol / Coffein (Interaktionen)"

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Beck R., von Keyserlingk J., Fischer U., Guthoff R., Drewelow B. (1999). Penetration of ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin into the aqueous humour using different topical application modes. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 237: 89-92.

Levy M., Azaz-Livshits T., Sadan B., Shalit M., Geisslinger G., Brune K. (1999). Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: implementation. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 54: 887-92.

Tegeder I., Levy M., Muth-Selbach U., Oelkers R., Neumann F., Dormann H., Schneider HT., Brune K., Geisslinger G. (1999). Retrospective analysis of the frequency and recognition of adverse drug reactions by means of automatically recorded laboratory signals. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 47: 557-64.

Dormann H., Muth-Selbach U., Krebs S., Criegee-Rieck M., Tegeder I., Schneider HAT., et al. (2000). Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalization: computerized monitoring versus stimulated spontaneous reporting. *Drug Saf.* 22: 161-8.

Sperker B., Werner U., Muerdter TE., Tekkaya C., Fritz P., Wacke R., Adam U., Gerken M., Drewelow B., Kroemer HK. (2000). Expression and function of  $\beta$ -glucuronidase in healthy pancreas, chronic pancreatitis and pancreatic cancer: Potential Role in Drug Targeting. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 362: 110-115.

Werner U., Brune K., Layh B., Gühring H. (2000). Determination of L-iminoethyl-L-lysine in serum by liquid chromatography. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci.* 749: 35-40.

Adam U., Herms S., Werner U., Strubelt H., Makowiec F., Hopt, Drewelow B. (2001). The penetration of ciprofloxacin into human pancreatic and peripancreatic necroses in acute necrotizing pancreatitis. *Infection* 29: 326-331.

Dormann H., Krebs S., Muth-Selbach U., Criegee-Rieck M., Radespiel-Tröger M., Levy M., Brune K., Hahn EG., Schneider HT. (2001). Adverse drug reactions in patients with gastroenterological diseases. Does age increase the risk? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 15: 171-180.

Gühring H., Tegeder I., Lötsch J., Pahl A., Werner U., Reeh PW., Rehse K., Brune K., Geisslinger G. (2001). Role of nitric oxide in zymosan induced paw inflammation and thermal hyperalgesia. *Inflamm. Res.* 50: 83-88.

Krebs S., Dormann H., Muth-Selbach U., Hahn EG., Brune K., Schneider HT. (2001). Risperidone induced cholestatic hepatitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 13: 1-3.

Werner U., Werner D., Mundkowsky R., Gillich M., Brune K. (2001). Selective and rapid liquid chromatography-mass spectrometry method for the quantification of rofecoxib in pharmacokinetic studies with humans. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci.* 760: 83-90.

#### Anhang / Appendix

##### Berufungen / Appointments

Prof. Dr. Dr. G. Geisslinger, 1999, C4, Klinische Pharmakologie, Frankfurt/M

Prof. Dr. D. Swandulla, 2000, C4, Molekulare Physiologie, Bonn

##### Habilitationsverfahren

PD Dr. rer. nat. Burkhard Hinz, Habilitation für das Fach Pharmakologie und Toxikologie, „Untersuchungen zur Regulation der Cyclooxygenase-2 und der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase sowie zum Wirkungsmechanismus nichtsteroidaler Antiphlogistika“ (2001)

##### Dissertationen / Doctorate theses

Dr. rer. nat. Seifollah Ahmadi, Synaptische Mechanismen der Modulation nociceptiver Signalverarbeitung im Rückenmark der Ratte und der Maus durch Nocistatin und Nociceptin-Orphanin FQ (02/00).

Dr. med. Tivadar Fenyvesi, Beeinflussung spannungsaktivierter Ionenströme in primären sensorischen Neuronen der Ratte durch eine antinozizeptiv wirksame Komponente des Giftes von *Grammostola spatula* (01/01).

Dr. rer. nat. Sabine Krebs, Der Einsatz computerbasierter Datenbanksysteme zur Erfassung, frühen Intervention und Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (04/00).

Dr. med. Christian Maihöfner, Spinale Lokalisation und Expression Prostaglandin- und Stickstoffmonoxidproduzierender Enzymssysteme vor und nach peripherer, nozizeptiver Stimulation (10/01).

Dr. rer. nat. Anja Pecht, Enzymatische Charakterisierung von Peptidyl-Prolyl Cis-Trans Isomerasen aus *Mycoplasma Genetalium* (05/01).

Dr. med. Walter Schorr, Mikrofluorometrische Untersuchungen zur Signaltransduktion Interleukin-8-induzierter Calciumsignale in humanen neutrophilen Granulozyten (07/00).

Dr. rer. nat. Jens Schümann, *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A-stimulierte immunreaktionen in der Leber des Mause (09/00).

##### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. Dr. K. Brune  
Präsident, Deutsche Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)

Vizepräsident, Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes e.V. (DGSS)

Mitglied, Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft

Mitglied, Senatsausschuss für Sonderforschungsbereiche, Deutsche

Forschungsgesellschaft

Mitglied, Wissenschaftlicher Ausschuss des Gesundheitsforschungsrates, BMBF

Mitglied, COST der Europäischen Gemeinschaft

Associate Editor, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*

Associate Editor, *Pain*

Prof. H.U. Zeilhofer

Assistent Editor *XPharm*

Prof. G. Tiegs

Schatzmeisterin, Deutsche Gesellschaft zum Studium der Leber (GASL)

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Kay Brune / M. Criegee-Rieck / Dr. med. Harald Dormann:  
Deutscher Innovationspreis „Medizin und Gesundheit“ 2001

Klinikförderpreis 2001 der Bayerischen Landesbank (3. Platz)

Golden Helix Award 2000; Qualitätspreis des Europäischen Gesundheitswesens

PD Dr. med. Jens Ellrich, MSD-Stipendium Neurologie 2000

PD Dr. rer. nat. Burkhard Hinz, Phoenix-Pharmazie-Wissenschaftspreis 2001  
(Fachgebiet Pharmakologie) für innovativ-qualitativ hervorragende wissenschaftliche Arbeiten

Dr. med. Walter Schorr, Staedtler Promotionspreis 2000

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses**

Deutscher Schmerzkongress (Präsident K. Brune), 1998

Autumn School des SFB 353 sowie des Graduiertenkollegs GRK 22/3, 1999 u. 2001

Frühjahrstagung der DGPT (Vorsymposium, Leitung: K. Brune), 2000 u. 2001

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Magnetresonanztomograph für Tiere (1999)

Zwei-Photonen-Laser-Scanning-Mikroskop (1999)

Gaschromatograph-Massenspektrometer (1999)



## Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Chair of Clinical Pharmacology and Toxicology

Fahrstr. 17, D-91054 Erlangen  
Tel: ++49 (0)9131/85-22198  
Fax: ++49 (0)9131/85-22773  
<http://www.rrze.uni-erlangen.de/pharmakologie>  
E-Mail: [eschenhagen@pharmakologie.uni-erlangen.de](mailto:eschenhagen@pharmakologie.uni-erlangen.de)

### Ansprechpartner / Contact:

Frau Edith Gregor  
Tel. ++49 (0)9131/85-22198  
E-Mail: [gregor@pharmakologie.uni-erlangen.de](mailto:gregor@pharmakologie.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Eschenhagen, Thomas <i>Lehrstuhlinhaber / Chairman</i>	Prof.Dr.med.	te@	-22198, -22772
Böcker, Ronald	Prof.Dr.rer.nat.	boe@	-22258
Kobal, Gerd	Prof.Dr.med.	gkobal@	-22277
Rau, Thomas	Dr.med.	tr@	-22784
Zolk, Oliver	Dr.med.	oz@	-22783

### Forschungsschwerpunkte

- Kardiales Tissue Engineering
- Bedeutung von Genpolymorphismen Arzneistoff-metabolisierender Enzyme
- G Protein-vermittelte Signaltransduktion im Herzen
- Molekulare Mechanismen der Herzinsuffizienz und der Herzhypertrophie

### Research Focus

- Cardiac Tissue Engineering
- Clinical relevance of gene polymorphisms in drug-metabolizing enzymes
- G protein mediated signal transduction in the heart
- Molecular mechanisms of cardiac hypertrophy and heart failure

## 1. Kardiales Tissue Engineering

Beim Myokardinfarkt kommt es zu einem irreversiblen Untergang von Herzmuskelzellen. Obwohl es Hinweise für eine regenerative Kapazität von Herzmuskelzellen und für die Einwanderung und Differenzierung von Stammzellen aus dem Knochenmark gibt, ist unbestritten, dass diese Mechanismen quantitativ nicht ausreichen, um massive Schädigungen zu kompensieren. Unsere Arbeitsgruppe (Dr. W.H. Zimmermann [BMBF], Margit Jaser [DFG-GRK], Ivan Melnychenko [BMBF], Prof. Dr. T. Eschenhagen) und andere verfolgen daher das Ziel, untergegangene Herzmuskelzellen durch Fremdzellen zu ersetzen. Dabei werden zur Zeit zwei Wege bestritten: (1) Direkte Implantation von isolierten Zellen in das Myokard und (2) Implantation von *in vitro* gezüchtetem Herzgewebe. Wir untersuchen im wesentlichen die Anwendbarkeit von *Engineered Heart Tissue* als Implantatmaterial und vergleichen dieses Verfahren mit der Zellimplantation. EHT wurde von unserer Arbeitsgruppe entwickelt und wird international als eines der fortgeschrittensten kardialen Gewebekonstrukte mit wesentlichen Charakteristika von nativem Herzgewebe anerkannt. Erste Versuche an Ratten – Implantation unter das Peritoneum und auf das Herz – sind sehr vielversprechend verlaufen und legen die prinzipielle Anwendbarkeit von EHTs zum Gewebeersatz nahe. Zur Zeit arbeiten wir an der Überprüfung der Gewebeersatztherapie mittels EHT im Herzinfarktmodell bei der Ratte. Parallel arbeiten wir an der Verbesserung der Implantatstruktur und der Gewebeeigenschaften von EHTs. Variablen sind die Kulturbedingungen (Wachstums- und Angiogenesefaktoren, mechanische Belastung) und die Zusammensetzung der verschiedenen kardialen Zellspezies (Kardiomyozyten, Endothelzellen, Fibroblasten, glatte Muskelzellen).

### Cardiac Tissue Engineering

Despite recent evidence for cardiac myocyte regeneration as well as homing and differentiation of bone marrow-derived stem cells, the regenerative capacity of the adult human heart is undoubtedly too low to compensate the loss of contractile mass after myocardial infarction. We (Dr. W.H. Zimmermann [BMBF], Margit Jaser [DFG-GRK], Ivan Melnychenko [BMBF], Prof. Dr. T. Eschenhagen) and others intend to substitute the loss of cardiac myocytes by a cell-based therapy. Two approaches prevail at present: (1) Direct injection of isolated cells of various origin in the diseased heart and (2) implantation of *in vitro* designed cardiac tissue constructs (tissue engineering). At present we are testing the general feasibility of *Engineered Heart Tissue* in comparison to the injection of isolated neonatal cardiac myocytes. The EHT technique has been developed by our group and is acknowledged as one of the most advanced cardiac tissue constructs with important features of intact cardiac tissue. First results with implantations of EHTs into

rat peritoneum and heart are promising and indicate the principal feasibility of EHTs for cardiac tissue engineering. Current experiments investigate whether implantation of EHTs onto hearts with myocardial infarction due to coronary artery ligation affects contractile function and outcome. Parallel work aims to define conditions for the improvement of EHT function, structure and vascularization of EHTs. Variables are culture conditions (growth factors, angiogenic factors, mechanical stress) and cell composition (cardiac myocytes, endothelial, smooth muscle cells, fibroblasts).

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: T. Eschenhagen  
DFG GRK 750/1-1, "Vaskuläre Schäden an Herz und Nieren: Pathogenese und Diagnostik"

Projektleiter / Principal Investigator: T. Eschenhagen  
BMBF/DLR FKZ 01 GN 0124, „Kardialer Gewebeersatz mit *in-vitro* rekonstituiertem 3D-Herzgewebe“

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Fink C., Ergun S., Kralisch D., Remmers U., Weil J., Eschenhagen T. (2000) Chronic stretch of engineered heart tissue induces hypertrophy and functional improvement. *FASEB J.* 14: 669-679.

Zimmermann W.H., Fink C., Kralisch D., Remmers U., Weil J., Eschenhagen T. (2000) Three-Dimensional Engineered Heart Tissue From Neonatal Rat Cardiac Myocytes. *Biotechnol. Bioeng.* 68: 106-114.

## 2. Bedeutung von Genpolymorphismen Arzneistoff-metabolisierender Enzyme

Die Pharmakogenetik ist ein relativ neues Feld mit wahrscheinlich großer Bedeutung für die Arzneitherapie. Eines der am längsten bekannten und am besten charakterisierten Beispiele für den Einfluß von genetischen Variationen auf die Arzneitherapie ist der Genpolymorphismus im Cytochrom P450 2D6 Gen, der zu dem sogenannten Spartein- oder Debrisoquin-*Poor Metabolizer* Status führt. Etwa 7% der kaukasischen Bevölkerung haben Veränderungen der CYP2D6 Gensequenz, die zu einer völligen Inaktivität des Enzyms führen. Obwohl in Phase I klinischen Studien gezeigt wurde, dass dies zu 3-5-fach höheren Plasmaspiegeln wichtiger Arzneimittel führt, ist die praktische klinische Bedeutung weitgehend unklar. Entsprechend spielt die Frage nach dem CYP2D6 Status in der ärztlichen Praxis bis heute keine Rolle. Am Beispiel des in Deutschland am häufigsten verordneten Betablockers Metoprolol versucht die Arbeitsgruppe (Dr. T. Rau, H. Wuttke [BMBF], Prof. Dr. T. Eschenhagen), hier einen Beitrag zu leisten. Konkret untersuchen wir in drei klinischen Studien folgende Fragen. Erstens, sind Metoprolol-Plasmaspiegel auch bei Patienten in der Dauertherapie abhängig vom CYP2D6 Genotyp? Zweitens, sind CYP2D6 *Poor Metabolizer* in einem Kollektiv von Patienten überrepräsentiert, die auf Metoprolol überschießend reagiert haben? Drittens, reagieren *Poor Metabolizer* mit häufigeren und schwereren Nebenwirkungen auf die Therapieeinleitung mit Metoprolol als die *Extensive Metabolizer* (prospektiv, randomisiert,

verblindet)? Zwei der Studien sind abgeschlossen und zeigen folgende Hauptergebnisse. (1) *Poor Metabolizer* haben auch in der Dauertherapie etwa 5-fach höhere Metoprolol-Plasmaspiegel als *Extensive Metabolizer*. (2) *Poor Metabolizer* sind in dem Kollektiv von Patienten mit Überreaktionen etwa 5-fach (4,9-5,2-fach) überrepräsentiert. Diese Daten belegen erstmalig die Bedeutung des CYP2D6 Genpolymorphismus für die Dauertherapie mit Metoprolol und zeigen, dass der PM-Genotyp mit einer erhöhten Frequenz von Nebenwirkungen unter der Therapie mit Metoprolol assoziiert ist.

### Relevance of gene polymorphisms in drug-metabolizing enzymes

Pharmacogenetics is a relatively new field that may have important impact on drug therapy. One of the best characterized examples of genetic influences on drug therapy is the Cytochrom P450 2D6 gene polymorphism that is associated with the sparteine- or debrisoquine-*poor metabolizer* state. Approximately 7% of the Caucasian population have variants of their CYP2D6 gene that lead to a complete loss of CYP2D6 enzyme activity. Even though phase I clinical studies showed 3-5-fold higher plasma levels of many important drugs that are substrates of CYP2D6, the clinical consequence of these findings is largely unknown and, consequently, the CYP2D6 state does not play a role in clinical practice. In this situation, our group (Dr. T. Rau, H. Wuttke [BMBF], Prof. Dr. T. Eschenhagen) intends to provide evidence for or against the clinical relevance of the CYP2D6 genotype for drug safety and efficiency of the most widely prescribed betablocker in Germany, metoprolol, a known CYP2D6 substrate. We study three questions. (1) Do metoprolol-plasma levels depend on the CYP2D6 genotype also under chronic therapy? (2) Are CYP2D6 *poor metabolizers* overrepresented in a group of patients overreacting to metoprolol? (3) What is the impact of the various CYP2D6 genotypes on the tolerability and the effect of metoprolol in the first 3 months after initiation of treatment (prospective, randomised, blinded)? Two studies have been completed and show the following main results. (1) Even after a mean of 13 months of treatment, *poor metabolizers* have approximately 5-fold higher metoprolol plasma levels than *extensive metabolizers*. (2) *Poor metabolizers* are approximately 5-fold overrepresented in a group of patients that showed unexpected severe side effects upon initiation of metoprolol treatment. These data suggest that the CYP2D6 genotype markedly affects metoprolol metabolism on the long term and the likelihood of side effects.

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: T. Eschenhagen  
BMBF, 01EC9803, Teilprojekt 4, „Therapie-relevante Untersuchungen mit Antiphlogistika/Analgetika und Betarezeptorenblockern“

Merck KgaA, „Bedeutung von CYP2D6-Mutationen für die Therapiesicherheit mit Betablockern: Vergleich von Metoprolol und Bisoprolol“

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Eschenhagen T. (2000) Arzneimittelinteraktionen im Überblick. So kombinieren Sie richtig. MMW 142: 28-33.

Eschenhagen T., Haas P., Wiechert S. (2001) Arzneimittelschäden an der Niere. Pharm. Ztg. 146: 1734-1740.

Eschenhagen T. (2001) Sieben Tips für Ihre Praxis. Wie Sie Arzneimittelinteraktionen in den Griff bekommen. MMW 143: 1030.

Maack C., Elter T., Nickenig G., LaRosee K., Crivaro M., Stablein A., Wuttke H., Böhm M. (2001) Prospective crossover comparison of carvedilol and metoprolol in patients with chronic heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 38: 939-946.

Münzel F., Eschenhagen T., Rau T., Zolk O. (2001) Gefahr aus der „Mischspritze“. MMW 143: 44-47.

Wuttke H., Wohlleben G., Rau T., Eschenhagen T. (2001) Analyse des CYP2D6-Genotyps-ein Weg zur individualisierten Pharmakotherapie? NeuroTransmitter 7-8: 32-34.

Zolk O., El-Armouche A., Eschenhagen T. (2001) Welche Kombinationen sind tabu? Arzneimittelwechselwirkungen für die Praxis. MMW 143: 1031-1039.

### 3. G Protein-vermittelte Signaltransduktion im Herzen

Die heterotrimeren „großen“ G Proteine vermitteln die Signaltransduktion zwischen zellmembranständigen Rezeptoren, wie  $\beta$ -Adrenozeptoren, und intrazellulären Effektor-molekülen, wie der Adenylcyclase. In früheren Studien unserer Arbeitsgruppe wurde nachgewiesen, dass terminal insuffiziente menschliche Herzen eine Zunahme von  $G\alpha_i-2$  aufwiesen. Die physiologische Signifikanz dieses Befundes blieb lange Zeit unklar, zumal transgene Experimente mit Mäusen, die  $G\alpha_i$  überexprimieren, bis heute fehlen. Wichtige Hinweise für die Bedeutung von Gi Proteinen für die inotrope Reaktion auf Katecholamine kamen von Experimenten, die Dr. O. Zolk in seiner Zeit im Labor von Prof. Dr. M. Böhm, Köln, in Zusammenarbeit mit Dr. S.E. Harding, London, unternommen hat. Hier führte eine Pertussis-toxin-vermittelte Inaktivierung von Gi Proteinen in isolierten Herzmuskelzellen aus insuffizienten Herzen zu einer Normalisierung des Effekts von Isoprenalin. Unsere Arbeitsgruppe (Dr. T. Rau, Prof. Dr. T. Eschenhagen) hat Adenoviren konstruiert (Ad5), die  $G\alpha_i-2$  unter der Kontrolle eines CMV-Promotors mit und ohne das Markerprotein GFP kodieren. Mit den Ad5 Konstrukten kann  $G\alpha_i-2$  virusdosis- und zeitabhängig in Herzmuskelzellen neugeborener Ratten unterschiedlich stark überexprimiert werden. Es zeigt sich als Hauptbefund, dass selbst eine mäßige Überexpression von  $G\alpha_i-2$  (+100%, vergleichbar dem Befund bei der menschlichen Herzinsuffizienz) zu einer signifikanten Hemmung der  $\beta$ -adrenergen Adenylcyclase-Stimulation führt und dass starke Überexpression (+500%) zu einer fast vollständigen Suppression der Adenylcyclase führt. Dies geht mit einer ebenfalls fast vollständigen Aufhebung des kraftsteigernden Effekts von  $\beta$ -adrenergen Agonisten an isolierten adulten Kardiomyozyten (Kooperation mit Dr. S. E. Harding, London) und an intakten Trabekelmuskel von Kaninchen einher (Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. G. Hasenfuss, Göttingen). Die Arbeitsgruppe von Dr. E.

Marban, Baltimore, hat mit unserem Ad5G $\alpha$ i-2 durch Gentransfer in die AV-Region von Schweineherzen eine deutliche Frequenzsenkung nach Induktion von Vorhofflimmern erreicht, was als erste Gentherapie von Herzrhythmusstörungen gewertet wurde. Zusammenfassend belegen diese Untersuchungen also einen überraschend deutlichen Effekt einer Überexpression von G $\alpha$ i-2 im Herzen und ist ein starker Beleg dafür, dass die Zunahme von G $\alpha$ i-2 in terminal insuffizienten menschlichen Herzen tatsächlich zur Subsensitivität gegenüber Katecholaminen beiträgt.

In einem zweiten Projekt (P. Haas [BMBF]) geht es um die Signaltransduktion des Gq-Phospholipase C Systems. Am Modell isolierter menschlicher Vorhoftrabekel (Kooperation mit Prof. Dr. M. Weyand) wird mit pharmakologischen Blockern die Bedeutung verschiedener PKC-Isoformen, der Rho-Kinase, verschiedener MAP-Kinasen, des Natrium-Protien austauschers sowie der Myosin Leichte Ketten Kinase für akute inotrope Effekte einer  $\alpha$ -adrenergen Stimulation untersucht. Die Untersuchungen werden durch Messungen von Aequorin-Calciumtransienten (Kooperation PD Dr. B. Pieske, Göttingen) und eine Proteomanalyse (Dr. M. Dunn, London) ergänzt.

## G protein mediated signal transduction in the heart

Heterotrimeric G proteins mediate signal transduction between sarcolemmal receptors, such as  $\beta$ -adrenoceptors, and intracellular effectors such as adenylyl cyclase. We have shown in early work that the expression of G $\alpha$ i-2 is increased in failing human hearts. The pathophysiological role of this increase remained largely unknown, partly because transgenic animals have not been generated yet. Indirect evidence for a prominent role of the increase in Gi proteins for the reduced inotropic response of catecholamines came from experiments, Dr. O. Zolk participated in while working in the lab of Prof. Dr. M. Böhm, Köln, in collaboration with Dr. S.E. Harding, London. Pertussis toxin-mediated inactivation of Gi in isolated cardiac myocytes from failing hearts normalized the inotropic effect of isoprenaline. Our group (Dr. T. Rau, Prof. Dr. T. Eschenhagen) constructed adenovirus encoding G $\alpha$ i-2 under control of a CMV promotor with or without the marker protein GFP. With these viruses G $\alpha$ i-2 can be overexpressed in neonatal rat cardiac myocytes in a virus-dose and time-dependent manner. The main finding was that even modest overexpression of G $\alpha$ i-2 (+100%, same magnitude as in human heart failure) led to a significant suppression of the  $\beta$ -adrenergic stimulation of adenylyl cyclase and that marked overexpression (+500%) almost completely suppressed adenylyl cyclase stimulation. In accordance, overexpression of G $\alpha$ i-2 markedly reduced the inotropic response of  $\beta$ -adrenergic agonists in isolated adult cardiac myocytes (cooperation with Dr. S. E. Harding,

London) and in intact rabbit trabeculae (cooperation with the group of Prof. Dr. G. Hasenfuss, Göttingen). The group of Dr. E. Marban, Baltimore, has used our G $\alpha$ i-2 virus to demonstrate that gene transfer into the AV-region of pig hearts led to a significant reduction in ventricular beating rate after induction of atrial fibrillation, the first evidence for a gene therapy of cardiac arrhythmia. Taken together, the data demonstrate a surprisingly marked effect of G $\alpha$ i-2 overexpression in the heart and provide strong evidence that the increase in G $\alpha$ i-2 in terminally failing human hearts contribute to the subsensitivity to catecholamines. Another project (P. Haas [BMBF]) studies signal transduction mechanisms in the Gq-phospholipase C system. Using isolated human atrial trabeculae as a model (cooperation with Prof. Dr. M. Weyand) we try to dissect with pharmacological tools the role of various PKC-isoforms, Rho-kinase, MAP-kinases, the sodium-proton exchanger and the myosin light chain kinase for acute inotropic effects of  $\alpha$ -adrenergic stimulation. Contraction experiments are supplemented with measurements of aequorin calcium transients (cooperation PD Dr. B. Pieske, Göttingen) and by a proteomic analysis (Dr. M. Dunn, London).

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. S.E. Harding, NHLI, Imperial College of Medicine, London

Dr. E. Marban, Dr. K. Donahue, Division of Cardiology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA

Dr. M. Dunn, Professor of Proteomics, Department of Neuroscience, Institute of Psychiatry, London

### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: T. Eschenhagen

DFG ES 88/4-2, „Signaltransduktion G Protein-modulierter Arrhythmien im Herzen“

Projektleiter / Principal Investigator: T. Eschenhagen

DFG ES 88/8-1 und 8-2, „Kontraktionskraftmessung an embryonalen Kardiomyozyten in einer Kollagenmatrix“

BMBF Klinische Pharmakologie (siehe oben)

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Owen V.J., Burton P.B., Michel M.C., Zolk O., Böhm M., Pepper J.R., Barton P.J., Yacoub M.H., Harding S.E. (1999) Myocardial dysfunction in donor hearts. A possible etiology. *Circulation* 99: 2565-70.

Schnabel P., Mies F., Maack C., Rosenkranz S., Zolk O., Böhm M. (1999) Beneficial effects of amiodarone in heart failure: interaction with beta-adrenoceptors rather than G proteins. *Eur. J. Pharmacol.* 369: 391-4.

Vandecasteele G.\*, Eschenhagen T.\*, Scholz H., Stein B., Verde I., Fischmeister F. (1999) Muscarinic and  $\beta$ -adrenergic regulation of heart rate, force of contraction and  $Ca^{2+}$  current is preserved in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Nat. Med.* 5: 331-334 (\*geteilte Erstautorenschaft)

Xiao R.P., Avdonin P., Zhou Y.Y., Cheng H., Akhter S.A., Eschenhagen T., Lefkowitz R.J., Koch W.J., Lakatta E.G. (1999) Coupling of beta2-adrenoceptor to Gi proteins and its physiological relevance in murine cardiac myocytes. *Circ. Res.* 84: 43-52.

Donahue J.K., Heldman A.W., Fraser H., McDonald A.D., Miller J.M., Rade J.J., Eschenhagen T., Marbán E. (2000) Focal modification of electrical conduction in the heart by viral gene transfer: a novel means for rate control during atrial fibrillation. *Nat. Med.* 6:1 395-1398.

Gong H., Adamson D.L., Ranu H.K., Koch W.J., Heubach J.F., Ravens U., Zolk O., Harding S.E. (2000) The effect of Gi-protein inactivation on basal, and beta(1)- and beta(2)AR-stimulated contraction of myocytes from transgenic mice overexpressing the beta(2)-adrenoceptor. *Br. J. Pharmacol.* 131: 594-600.

Gsell S., Eschenhagen T., Kaspereit G., Nose M., Scholz H., Behrens O., Wieland T. (2000) Apparent upregulation of stimulatory G protein  $\alpha$ -subunits in the pregnant human myometrium is mimicked by elevated smoothelin expression. *FASEB J.* 14: 17-26.

#### 4. Molekulare Mechanismen der Herzhypertrophie und der Herzinsuffizienz

Die Hypertrophie gehört zu den wenigen Mechanismen, mit denen das Herz auf vermehrte Belastung kompensatorisch reagieren kann, ist aber andererseits ein unabhängiger Prädiktor einer schlechten Prognose. Daraus ergibt sich die Hypothese, dass sich eine adaptative („physiologische“) von einer maladaptativen („pathologischen“) Hypertrophie abgrenzen lässt. Sowohl bei der Herzhypertrophie als auch der Herzinsuffizienz kommt es zu charakteristischen Veränderungen der Genexpression im Myokard. Die Arbeitsgruppe (Dr. O. Zolk, Dr. T. Rau, Dr. A. El-Armouche [DFG], Dr. W.H. Zimmermann [BMBF], U. Mühlhäuser [DFG], F. Münzel [DFG], S. Wiechert [DFG-GRK], Prof. Dr. T. Eschenhagen) verfolgt drei Hauptziele: (1) Untersuchung von humoralen Mechanismen der kardialen Hypertrophie, wobei ein besonderer Augenmerk auf der Identifikation von Faktoren liegt, die für die adaptative bzw. maladaptative Hypertrophie verantwortlich sind. Hier untersuchen wir vor allem die Auswirkungen einer chronischen Stimulation mit Wachstumsfaktoren (IGF-1, FGF-2, EGF, TGF $\beta$ 1, CT-1, ET-1, u.a.) auf die Morphologie und Funktion von Herzmuskelzellen. Für die funktionelle Analyse eignet sich dabei in besonderer Weise ein von uns neu entwickeltes dreidimensionales Zellkulturmodell aus Herzzellen neonataler Ratten (*Engineered Heart Tissue* – EHT). EHTs erlauben die Analyse der Kontraktionskraft und molekularer sowie morphologischer Parameter in demselben Präparat. (2) Identifikation von Veränderungen der Genexpression in Herzmuskelgewebeproben von terminal insuffizienten und nicht insuffizienten Spenderherzen. (3) Der funktionellen Bedeutung dieser Veränderungen wird vor allem in Zellkultursystemen (2D Kultur adulter und neonataler Ratten bzw. EHT) nachgegangen. Zusätzlich haben wir (S. Wiechert, Projektleiter Prof. Dr. T. Eschenhagen) gerade mit dem 24–48 h perfundierten Langendorffherzen neonataler Ratten ein neues *in vitro* System etabliert. Die Zielproteine werden mit adenoviralem Gentransfer in den verschiedenen Systemen exprimiert. Als *read-out* werden Veränderungen der Funktion, Morphologie, Genexpression und Proteinsynthese dokumentiert. Zusammenfassend ist das Ziel unserer Bemühungen, Ziele für eine Arzneimittelentwicklung zu identifizieren und zu validieren (*target validation*). Beispiele, mit denen sich die Arbeitsgruppe intensiver befasst hat, sind das *Cardiac Ankyrin Repeat Protein* (CARP), der Protein Phosphatase Inhibitor-1 (PPI-1), Endothelin-1,  $\beta$ -Adrenozeptoren sowie das inhibitorische G Protein  $G\alpha i$ -2. Die Genexpression wird mit Northern Blots und Real-Time RT-PCR sowie Western Blots untersucht. Diese gezielten Techniken werden durch differentielle Genexpressionstechniken wie Differential Display PCR, Affimetrix-Chips sowie Proteomanalysen ergänzt. Versuchsergebnisse, die in diesen Modellen erhoben wurden, werden gezielt im Tierversuch überprüft. Zusätzlich überprüfen wir die Rolle von HMG-CoA Reduktase Hemmern für Funktion und Wachstum von Kardiomyozyten.

Die durch große Studien belegte reduzierte Sterblichkeit sowie Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse unter Statinen lässt neben der lipidsenkenden, antiarteriosklerotischen Wirkung auch auf andere Mechanismen schließen. Wir untersuchen hier mögliche antihypertrophe Effekte von Statinen *in vitro* (2D Kultur und EHT) und die damit einhergehenden Veränderungen der Kontraktionskraft.

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeitsgruppe (Dr. O. Zolk, A. Sarikas [DFG-GRK], Prof. Dr. T. Eschenhagen) liegt auf Mechanismen der Krankheitsentstehung bei der familiären hypertrophen Kardiomyopathie (HCM; Kollaboration mit Dr. L. Carrier, die eines der ersten Krankheitsgene bei HCM beschrieben hat). Bislang wurden bei HCM-Patienten mehr als 100 verschiedene Mutationen identifiziert, die vor allem Gene sarkomerischer Proteine betreffen. Mutationen des herzspezifischen Myosin-Bindungsprotein-C (MyBP-C) werden in bis zu 50% der Fälle beobachtet. Mit den Mutationen im MyBP-C-Gen (*MYBPC3*) sind zwar mögliche Ursachen der hypertrophen Kardiomyopathie identifiziert worden, nicht aber die pathogenetischen Mechanismen. Wir untersuchen die Mechanismen der Krankheitsentstehung exemplarisch an vier typischen Mutationen des MyBP-C, die beim Menschen zur Ausbildung einer HCM führen. Hierzu werden in unserem EHT-System die Effekte einer adenoviral-vermittelten Überexpression des mutierten Proteins auf die kontraktile Funktion und die Morphologie (Fluoreszenz-Immunhistochemie und konfokale Mikroskopie, Elektronenmikroskopie) des künstlichen Herzgewebes bestimmt.

#### Molecular mechanisms of cardiac hypertrophy and heart failure

The hypertrophy of cardiac myocytes is one of few mechanisms by which the heart is able to adapt to increased load. On the other hand it is an independent predictor of poor prognosis. We hypothesize, therefore, that adaptive („physiological“) hypertrophy can be distinguished from maladaptive („pathological“) hypertrophy. Both hypertrophy and heart failure are accompanied by characteristic alterations in cardiac gene expression. Our group (Dr. O. Zolk, Dr. T. Rau, Dr. A. El-Armouche [DFG], Dr. W.H. Zimmermann [BMBF], U. Mühlhäuser [DFG], F. Münzel [DFG], S. Wiechert [DFG-GRK], Prof. Dr. T. Eschenhagen) focuses on three main subjects: (1) Humoral mechanisms of cardiac hypertrophy with a focus on factors that may be responsible for adaptive and maladaptive hypertrophy, respectively. We study the influence of growth factors (IGF-1, FGF-2, EGF, TGF $\beta$ 1, CT-1, ET-1 and others) on morphology and function of cardiac myocytes. The latter is mainly studied in a newly developed model of 3D Engineered Heart Tissue (EHT) from neonatal rat cardiac myocytes. In EHTs force of contraction as well as molecular and morphological parameters can be studied in the same sample. (2) Identification of differentially expressed genes in samples

from failing and nonfailing human hearts. (3) Investigation of functional consequences of overexpression or knockout in cell culture (2D and 3D cultures of neonatal rat cardiac myocytes, EHT) and a newly developed model of 24–48 h perfused Langendorff hearts. Target proteins are being overexpressed by adenoviral gene transfer and evaluated in terms of their consequences on contractile function, morphology, gene expression and protein synthesis. It is the overall aim of this project to identify new targets for drug development (*target validation*). Examples that have been studied extensively are Cardiac Ankyrin Repeat Protein (CARP), muscle LIM protein (MLP), the protein phosphatase inhibitor-1 (PPI-1), endothelin-1,  $\beta$ -adrenoceptors and the inhibitory G protein  $G\alpha i-2$ . Gene expression is measured specifically by Northern blot or real-time RT-PCR and Western blot. Differential display PCR, Affimetrix-chips and proteome analyses are being employed to identify new genes. Results in the *in vitro* models are additionally evaluated in animal experiments.

In another project we study the effect of statins on growth and function of cardiac myocytes. Possible antihypertrophic effects of statins are being studied in 2D cultures, EHTs and animal experiments. The hypothesis is that direct effects of statins may be independent of their cholesterol-lowering effect and may contribute to the overall beneficial effects in heart diseases („pleiotropic effects“).

Another focus of our group (Dr. O. Zolk, A. Sarikas [DFG-GRK], Prof. Dr. T. Eschenhagen) are disease mechanisms in familiar hypertrophic cardiomyopathy (FHC). This project is a collaboration with Dr. L. Carrier, Paris, who has identified one of the first disease genes in FHC. At present, more than 100 different mutations have been identified in FHC, mainly in sarcomeric proteins. Mutations in the cardiac specific myosin-binding-protein-C (MyBP-C) are present in approximately 50%. These mutations most likely represent the cause of the disease, but the pathogenetic mechanisms remain unknown. We use four typical mutations in MyBP-C as examples and study in EHTs the impact of an adenoviral gene transfer of wildtype and mutated proteins on contractile function and morphology, i.e. sarcomeric incorporation, affection of the overall sarcomeric structure and other sarcomeric proteins. Studies in isolated cardiac myocytes from recently created MyBP-C knockout mice complement our approach.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. S.E. Harding, NHLI, Imperial College of Medicine, London

Dr. J. Weekes, Proteom-Analysis, Dept. of Neuroscience, Institute of Psychiatry, London

Dr. L. Carrier, INSERM U-523, Institut de Myologie, Paris, Frankreich

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: T. Eschenhagen

BMBF/Medigene, „Entwicklung neuer Methoden zur funktionellen Analyse von Genen, die mit Herzmuskelerkrankungen assoziiert sind“

Projektleiter / Principal Investigator: A. El-Armouche  
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, Arm/00, „TAT-vermittelte Protein-Transduktion“

Projektleiter / Principal Investigator: O. Zolk  
DFG Zo 123/1-1, „Rolle des Cytokins Cardiotrophin-1 in der Entwicklung der Myokardhypertrophie“

Projektleiter / Principal Investigator: O. Zolk  
Fritz Thyssen Stiftung, „Krankheitsmechanismen der hypertrophischen Kardiomyopathie infolge Mutationen im Myosin-binding protein C“

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Strehlow K., Nickenig G., Roeling J., Wassmann S., Zolk O., Knorr A., Böhm M. (1999) AT(1) receptor regulation in salt-sensitive hypertension. *Am. J. Physiol.* 277: H1701-7.

Weekes J., Wheeler CH., Yan J.X., Weil J., Eschenhagen T., Scholtysik G., Dunn M.J. (1999) Bovine dilated cardiomyopathy: proteomic analysis of an animal model of human dilated cardiomyopathy. *Electrophoresis* 20: 898-906.

Zolk O., Quattek J., Sitzler G., Schrader T., Nickenig G., Schnabel P., Shimada K., Takahashi M., Böhm M. (1999) Expression of endothelin-1, endothelin-converting enzyme, and endothelin receptors in chronic heart failure. *Circulation* 99: 2118-23.

Fink C., Ergun S., Kralisch D., Remmers U., Weil J., Eschenhagen T. (2000) Chronic stretch of engineered heart tissue induces hypertrophy and functional improvement. *FASEB J.* 14: 669-679.

Kouchi I., Zolk O., Jockenhövel F., Itter G., Linz W., Cremers B., Böhm M. (2000) Increase in  $G_{i\alpha}$  protein accompanies progression of post-infarction remodeling in hypertensive cardiomyopathy. *Hypertension* 36: 42-7.

Zolk O., Caroni P., Böhm M. (2000) Decreased Expression of the Cardiac LIM Domain Protein MLP in Chronic Human Heart Failure. *Circulation* 101: 2674-7.

Most P., Bernotat J., Ehlermann P., Pleger S.T., Reppel M., Borries M., Niroomand F., Pieske B., Janssen P.M., Eschenhagen T., Karczewski P., Smith G.L., Koch W.J., Katus H.A., Rempis A. (2001) S100A1: a regulator of myocardial contractility. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 13889-94.

Flesch M., Ettlbrück S., Rosenkranz S., Maack C., Cremers B., Schlüter K.D., Zolk O., Böhm M. (2001) Differential effects of carvedilol and metoprolol on isoprenaline-induced changes in beta-adrenoceptor density and systolic function in rat cardiac myocytes. *Cardiovasc. Res.* 49: 371-80.

## 5. Experimentelle Toxikologie und Metabolismus von Xenobiotika

Die Arbeitsgruppe Experimentelle Toxikologie/Metabolismus von Xenobiotika (Dr. B. Schwind [F 137], Dr. V. Kraus [F 137], G. Schüller, Prof. Dr. R. Böcker) untersuchte in den vergangenen Jahren die Auswirkung von häufig eingesetzten polybromierten Flammschutzmitteln auf spezifische Reaktionen in der Leberzelle. Flammschutzmittel werden in ihrer Anwendung vom Gesetzgeber vorgeschrieben und gehören zu den im Ökosystem langlebigen organischen Verbindungen. Zur Toxikologie der Verbindungen sind bislang kaum Daten vorhanden. Neben Untersuchungen an Hepatozytensuspensionen und primären Zellkulturen wurden erste Ergebnisse auch an einem neu entwickelten System der isoliert perfundierten Rattenleber durchgeführt. Es zeigte sich, dass das gegenwärtig am häufigsten eingesetzte Flammschutzmittel Te-trabrom-Bisphenol A (TBBP A) ebenso wie das Tribromphenol eine starke Hemmwirkung auf das fremdstoffmetabolisierende Enzymssystem des Cytochrom P450 hat und hier speziell auf das Enzym CYP 2C9, das für den Metabolismus vieler als Arzneimittel verwendeten Substanzen verantwortlich ist. Die Konzentrationen, bei denen diese Hemmung auftritt, liegt in Bereichen, die bereits in Gewebeproben von Tieren und des



Menschen nachgewiesen wurden. Zudem hemmt das TBBP A die Verwertung von Sauerstoff, was sowohl in der Hepatozyten-Suspension als auch im Modell der isoliert perfundierten Leber nachgewiesen werden konnte. Von den anderen bisher untersuchten Verbindungen zeigte keine eine solche Reaktivität. Zudem erwies sich auch das TBBP A als eine immunsuppressiv wirkende Verbindung, die, ebenfalls in Mikromolar-Konzentrationen, die Expression spezifischer für die Immunabwehr notwendiger Proteine inhibiert. Mit Hilfe der HPLC/MS/MS konnte u.a. der Metabolismus von Tribromphenol aufgeklärt werden. Aus dieser Verbindung bilden sich für den Organismus als toxisch einzustufende Katechol- bzw. Hydrochinonverbindungen, die mit den entsprechenden Chinonen im Gleichgewicht stehen und in Elektronentransferketten eingreifen können.

### Experimental toxicology and metabolism of xenobiotics

The research group Experimental Toxicology and Metabolism of Xenobiotics (B.Schwind PhD [F 137], V. Kraus PhD [F 137], G. Schüller, R. Böcker, PhD) investigated during the past three years the influence of various polybrominated flame retardants on specific cellular reactions of the liver. Only few data are available about possible toxic effects of these compounds which are necessary to prevent burning of goods of our daily life. As well in hepatocyte suspensions as in a newly developed system of the isolated perfused rat liver tetrabromobisphenol A (TBBP A) caused an inhibition of specific Cytochrome P450 enzymes (CYP 2C9) in a micromolar concentration which could be detected in tissue of marine animals as well as of men (workers in recycling/dismantling companies). Other yet investigated compounds did not exhibit this effect. TBBP A was also an inhibitor for the expression of specific proteins necessary for the immune defence. By HPLC/MS/MS the metabolism of tribromophenol (also used as flame retardant) could be identified. One of the bromo-atoms is cleaved off and hydroquinones and quinones are formed which can interact with electron transfer systems.

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: R. Böcker  
Bayerisches Staatsministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen, Bay FORREST, Project F137

## 6. Physiologische Pharmakologie (Arbeitsgruppe des Lehrstuhls für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie)

Die Arbeitsgruppe Physiologische Pharmakologie (Dr. B. Kettenmann, B. Renner, Prof. G. Kobal) befasste sich während der Berichtsperiode mit vier Forschungsschwerpunkten:

*Pharmakodynamik der Analgetika:* Die Wirkungen von Analgetika wurden elektrophysiologisch und mit modernen bildgebenden Verfahren wie functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) sowie Magnetic Source Imaging (MSI) im Hinblick auf ihre Effekte auf unterschiedliche Areale des zentralen Nervensystems untersucht. Die über verschiedene Rezeptoren vermittelten Effekte von Opioiden sowie deren Beeinflussung durch andere Transmittersysteme wie Serotonin lassen sich damit am Menschen mit objektiven Methoden messen. Klinisch-pharmakologisch ging es um den Einfluss von Kombinationsanalgetika wie z.B. Propyphenazon oder Paracetamol mit Koffein auf die Schmerzempfindung. Ist dieser in der praktischen Schmerztherapie weit verbreitete Gebrauch von Kombinationspräparaten pharmakologisch sinnvoll? Hier konnte gezeigt werden, dass Koffein die analgetische Wirkung in der Tat verstärkt.

*Analgesiemetrie:* Die Methoden, mit denen die Wirkung von Analgetika und Antiphlogistika am Menschen objektiv erfasst werden können, wurden ausgedehnt. Das UEPM (University of Erlangen Pain Model) wurde weiterentwickelt und als präklinisches Instrument für die Erfassung von analgetischen Therapieprinzipien etabliert.

*Physiologie der chemischen Sinne:* Neben der Entwicklung von Methoden zur klinischen Erfassung und Messung von Riech- und Schmeckstörungen stand weiterhin die qualitative und quantitative Beschreibung der Funktionen zentraler Verarbeitungsareale mittels MSI und fMRI im Vordergrund. Mit hoher Priorität wurden Methoden zur klinischen Erfassung von Riech- und Schmeckstörungen entwickelt und bis zum Einsatz in der Klinik vorangetrieben. Im zentraleuropäischen Raum setzten die Erlanger Riech- und Schmecktests den neuen Standard.

*Umweltmedizin-Luftqualität:* Patienten mit MCS (Multiple Chemical Sensitivity) wurden in einem neuen Projekt (Umweltbundesamt UBA) geleitet durch das Robert Koch-Institut, Berlin, untersucht. Im Vordergrund stand dabei die Erforschung der Pathomechanismen dieses noch immer schwer zu erfassenden Symptomenkomplexes. Hier wurden vornehmlich zwei Hypothesen verfolgt: (a) MCS beruhe auf einer peripheren neurogenen Entzündung und (b) MCS basiere auf einer kognitiven Störung.

## Physiological Pharmacology

The research group Physiological Pharmacology (G. Kobal, MD) worked in the following four main fields of research during the reported period:

*Pharmacodynamics of analgesic drugs:* Investigation of effects of analgesics that act at different sites in the CNS, e.g. is it possible to differentiate effects of opioids that activate different receptors ( $\mu$ ,  $\kappa$ ) using objective measurements in man. How is the analgesic activity of morphine influenced by other transmitter systems e.g. the serotonergic system?

Clinical Pharmacology: Is it pharmacologically meaningful to combine analgesic drugs with caffeine? It could be demonstrated that indeed caffeine enhanced the analgesic activity of propyphenazone and paracetamol.

*Analgesimetry*: Techniques which allow the measurement of effects of analgesics and antiinflammatory drugs were further developed and the UEPM (University of Erlangen Pain Model) was established as a preclinical tool to investigate the analgesic activity of known and drugs under development.

*Physiology of Chemical Senses*: Identification of areas in the central nervous system that are activated by chemical stimuli using MSI and fMRI was one of the areas the group was focused on. In addition further developed techniques for the diagnosis of taste and smell disorders and application of these techniques to study clinical and pathophysiological aspects of underlying diseases were implemented. Smell and taste tests developed in Erlangen seem to be the new standard in Central Europe.

*Environmental Medicine*: Patients suffering from MCS (Multiple Chemical Sensitivity) were investigated in a new project funded by the Umweltbundesamt, Berlin, under the guidance of the Robert Koch-Institute, Berlin. Two hypotheses were investigated: (a) The underlying pathophysiological process of MCS is based on neurogenic inflammation and (b) the underlying mechanism is a disturbance in cognition and perception of chemical compounds.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. L. Molhave, Dept. of Environmental and Occupational Medicine, Aarhus, Denmark

Prof. Claire Murphy, Dept. of Psychology, San Diego State University, San Diego, USA

Dr. R. Bowtell, Department of Physics University Nottingham, England

Prof. R. Hari, Low Temperature Laboratory, University Helsinki, Finland

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Kobal*

Umweltbundesamt (UBA): Rkl ZV2-1368-342 "Untersuchung von Reaktionen der Nasenschleimhaut und des sensorischen Apparates nach niedrigdosierter chemischer Stimulation bei Patienten mit MCS" (Kurztitel: MCS und neurogene Entzündung) im Rahmen der multizentrischen Studie „Untersuchungen zur Aufklärung der Ursachen des MCS-Syndroms unter besonderer Berücksichtigung des Beitrages von Umweltchemikalien“

Laufzeit: 01.09.1999 bis 01.09.2000

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hummel T., Kobal G. (1999) Chemosensory event-related potentials to trigeminal stimuli change in relation to the interval between repetitive stimulation of the nasal mucosa. *Rhinology* 256: 16-21.

Leopold D.A., Hummel T., Schwob J.E., Hong S.C., Knecht M., Kobal G. (2000) Anterior Distribution of Human Olfactory Epithelium. *Laryngoscope* 110: 417-321.

Lötsch J., Kettenmann B., Renner B., Drover D., Brune K., Geisslinger G., Kobal G. (1999) Population Pharmacokinetics of fast release oral Diclofenac in healthy volunteers: Relation to pharmacodynamics in an experimental pain model. *Pharmaceutical Research* 17: 77-84.

Mohammadian P., Schaefer D., Hummel T., Kobal G. (1999) Experimentally induced nasal irritation. *Rhinology* 37: 175-178.

Thuerauf N., Kaegler M., Dietz R., Barocka A., Kobal G. (1999) Dose-dependent stereoselective activation of the trigeminal sensory system in man. *Psychopharmacology* 142: 236-243.

Grosser K., Oelkers R., Hummel T., Geisslinger G., Brune K., Kobal G., Lötsch J. (2000) Olfactory and trigeminal event-related potentials in migraine. *Cephalalgia* 20: 621-631.

Hummel T., Schiessl C., Wendler J., Kobal G. (2000) Central Nervous Changes in Patients with Rheumatoid Arthritis in Response to Repetitive Painful Stimulation. *Int. J. Psychophysiol.* 37: 177-183.

Kobal G., Kettenmann B. (2000) Olfactory functional imaging and physiology. *Int. J. Psychophysiol.* 36: 157-163.

Kobal G., Klimek L., Wolfensberger M., Gudziol H., Temmel A., Owen C.M., Seeber H., Pauli E. (2000) Multicenter investigation of 1036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests for odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 25: 205-211.

Thuerauf N., Kaegler M., Renner B., Barocka A., Kobal G. (2000) Specific sensory detection, discrimination, and hedonic estimation of nicotine enantiomers in smokers and nonsmokers: are there limitations in replacing the sensory components of nicotine? *J. Clin. Psychopharmacol.* 4: 472-478.

Hummel T., Konnerth C.G., Rosenheim K., Kobal G. (2001) Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 10: 976-981.

Kobal G., Palisch K., Wolf S.R., Meyer E.D., Huttenbrink K.B., Roscher S., Wagner R., Hummel T. (2001) A threshold-like measure for the assessment of olfactory sensitivity: the "random" procedure. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 4: 168-172.

Spence C., Kettenmann B., Kobal G., McGlone F. (2001) Shared attentional resources for the processing visual and chemosensory information. *Q. J. Exp. Psychol.* 3: 775-783.

Spence C., McGlone F.P., Kettenmann B., Kobal G. (2001) Attention to olfaction. A psychophysical investigation. *Exp. Brain. Res.* 4: 432-437.

Wendler J., Hummel T., Reissinger M., Manger B., Pauli E., Kalden J.R., Kobal G. (2001) Patients with rheumatoid arthritis adapt differently to repetitive painful stimuli compared to healthy controls. *J. Clin. Neurosci.* 3: 272-277.

Wiesmann M., Yousry I., Heuberger E., Nolte A., Ilmberger J., Kobal G., Yousry T.A., Kettenmann B., Naidich T.P. (2001) Functional magnetic resonance imaging of human olfaction. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2: 237-250.

#### Anhang / Appendix

##### Berufungen / Appointments

Prof. Dr. T. Eschenhagen, Berufung auf eine C4-Professur für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, Universität Hamburg (September 2001)

Prof. Dr. G. Kobal, Berufung zum Directeur du Centre Européen des Sciences du Goût, Dijon, Institut du CNRS (9/2001 und Ablehnung 10/2001)

Prof. Dr. G. Kobal, Director Sensory Research, WSA (Worldwide Scientific Affairs), Philip Morris USA (01.12.2001 - zunächst 30.11.2002)

##### Dissertationen / Doctorate theses

M. Knecht (cand. med.), „Aspekte der endoskopisch kontrollierten Ableitung von Elektro-Olfaktogrammen am Menschen“ (08.11.1999)

B. Kettenmann (cand. Dr. hum. biol.), „Differenzierung olfaktorischer und somatosensorischer Hirnareale nach chemischer Reizung der menschlichen Nasenschleimhaut“ (06.09.1999)

M. Winklmaier (cand. med.), „Ein neues EKG-Modell, basierend auf Ionenkanälen, um Elektrolytveränderungen, Ischämien und Medikamentenwirkungen zu simulieren“ (09.08.2000)

A. Hoffmann (cand. med.), „Untersuchung der Wirkung von Myrtol standardisiert auf die Nasenschleimhaut anhand von entzündungsspezifischen Parametern“ (2001)

B. Schwind (rer. nat.), "Influence of polybrominated flame retardants and some of their degradation products and some related polyhalogenated phenolic compounds on the drug metabolizing enzymes of men and experimental animals" (2001)

V. Kraus (rer. nat.), "Validation of an improved liver perfusion system of the rat; hepatotoxicity of known hepatotoxic agents in comparison to some polybrominated flame retardants" (2001)

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. T. Eschenhagen

Mitglied der Programmkommission und der Kommission für Experimentelle Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie

Fellow of the American Heart Association (F.A.H.A.)

Mitglied des Leitungsgremiums der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie, Sektion Klinische Pharmakologie

Mitherausgeber: Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology

Mitherausgeber: Toxicology

Mitherausgeber: Basic Research in Cardiology

Professor Dr. med. G. Kobal

President of ECRO (European Chemoreception Research Organization)

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

K. Schneiderbanger, P. Schubert, Dr. W.H. Zimmermann, Dr. A. El-Armouche, M. Didié, F. Münzel, Prof. Dr. T. Eschenhagen, Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie, März 2001

Dr. W.H. Zimmermann, Oskar-Lapp Preis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung, April 2001

Dr. C. Fink, Dr. W.H. Zimmermann, Prof. Dr. T. Eschenhagen, Forschungspreis zur Förderung von methodischen Arbeiten mit dem Ziel der Einschränkung und des Ersatzes von Tierversuchen, Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft, 13. November 2001

Dr. A. El-Armouche, Abstract Young Investigator Award der American Heart Association, November 2001



## Institut für Humangenetik

### Lehrstuhl für Humangenetik

Institute for Human Genetics  
 Chair of Human Genetics

Schwabachanlage 10, D-91054 Erlangen  
 Tel.: ++49 (0)9131/85-22318  
 Fax: ++49 (0)9131/209297  
<http://www.humgenet.uni-erlangen.de>

#### Ansprechpartner / Contact:

Prof. Dr. A. Reis  
 Tel.: ++49 (0)9131/85-22318  
 Fax: ++49 (0)9131/209297  
 E-Mail: [sekretariat@humgenet.uni-erlangen.de](mailto:sekretariat@humgenet.uni-erlangen.de)

#### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Reis, André	Prof. Dr. med.	reis@	-22318
<i>Vorstand des Institutes seit 01.06.00 / Head of the Institute since 01.06.00</i>			
Gebhart, Erich	Prof. Dr. rer. nat.	egebhart@	-22351
Rott, Hans-Dieter	Prof. Dr. med.	hdrott@	-24257
Rautenstrauß, Bernd	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	berndwr@	-22352
Pfeiffer, Rudolf A.	Prof. Dr. med.	bis 31.03.1999	
Ballhausen, Wolfgang	Prof. Dr.rer.nat.	bis 30.09.99	

#### Forschungsschwerpunkte

- Genetik komplexer Erkrankungen
- Molekulare Aufklärung monogener Merkmale
- Klinische und molekulare Syndromologie
- Tumorgenetik und experimentelle Zytogenetik
- Hereditäre sensorische und motorische Neuropathien

#### Research Focus

- Genetics of complex diseases
- Gene discovery in mendelian traits
- Clinical and molecular syndromology
- Tumor genetics and experimental cytogenetics
- Hereditary peripheral neuropathies

## Vorbemerkung

Die Forschung am Institut im Berichtszeitraum ist durch den Wechsel in der Institutsleitung gekennzeichnet. Nach der Emeritierung von Prof. Pfeiffer und der kommissarischen Leitung von Prof. Gebhart übernahm Prof. Reis zum 1. Juni 2000 die Leitung des Instituts. Damit war auch eine Neuorientierung der Forschungsaktivitäten verbunden.

## Preface

During the report period research at the institute was influenced by a change of chairman. After Prof. Pfeiffer's retirement Prof. Gebhart became acting chair on April 1<sup>st</sup> 1999 until 1st June 2000, when Prof. Reis became the new Chairman. A reorientation of research activities accompanied these changes.

## 1. Genetik komplexer Erkrankungen

Komplexe Erkrankungen werden durch das Zusammenwirken von meist unbekanntem Umwelt- und genetischen Faktoren verursacht. Die Aufklärung dieser genetischen Faktoren ist eine der großen Herausforderungen der Humangenetischen Forschung. Mit den Methoden der systematischen, genomweiten Kopplungsanalyse gelang es der Gruppe von Prof. Reis für mehrere Phänotypen wie der Neurodermitis, der Periodischen Katatonie sowie der Psoriasis einzelne Suszeptibilitätsloci zu identifizieren. Diese Loci werden derzeit an erweiterten Patientenkollektiven durch Assoziationsstudien von Sequenzvarianten (SNPs) in positionellen Kandidatengenomen weiter präzisiert. Im Anschluss werden positiv assoziierte Transkripte und Allele auf ihre funktionelle Bedeutung untersucht. Des Weiteren wurden im Rahmen des SFBs 539 systematisch Familien mit primärem Offenwinkelglaukom für solche Studien rekrutiert und in einer großen Costa Ricanschen Familien eine systematische Suche nach krankheitsverursachenden Genen durch Kopplungsanalyse begonnen. Außerdem wurden in der Gruppe von Dr. Rautenstraub Genotyp-Phänotyp Beziehungen bei dem bereits bekannten Myocilin Gen (MYOC/TIGR) untersucht. Die hierbei identifizierten Mutationen wurden durch Expressionsstudien auf RNA- und Proteinebene sowie durch *in vitro* Analysen mittels eines S2-Insektenzellsystems weiter funktionell charakterisiert.

## Genetics of complex diseases

Complex diseases are caused by the interaction of mostly unknown environmental and genetic factors. The elucidation of these genetic factors is one of the great challenges of human genetic research. Using systematic genome-wide

linkage studies Prof. Reis' group was able to identify susceptibility loci for several phenotypes, i.e. atopic dermatitis, periodic catatonia and psoriasis. These loci are currently being pursued further using genetic association of sequence variants in positional candidates. In addition, family recruitment was systematically performed under the auspices of the SFB 539 for open angle glaucoma. In several of these patients mutations in the already known myocilin gene (MYOC/TIGR) were identified. Dr. Rautenstraub's group and the genotype-phenotype correlation was assessed. Furthermore, these mutations are being functionally characterized at the RNA- and protein expression levels and in various cellular expression systems. Finally, a genome wide linkage study in glaucoma families from Costa Rica was initiated to identify new glaucoma loci.

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Jorge Azofeifa, Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), San José, Costa Rica.

Prof. J. R. Lupski, Baylor College of Medicine, Houston TX, USA

### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. A. Reis  
DFG, Re 679/10-3; 10-5, „Genetik der Psoriasis vulgaris“

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. A. Reis  
SFB 539, Teilprojekt C 2 „Genetik der Glaukome“

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. A. Reis  
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, „Glaukome“

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. A. Reis, Gabriela Chavarria  
DAAD, Short term research fellowship, University of San José, Costa Rica

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Mardin CY, Velten I, Özbey S, Rautenstrauss B, Michels Rautenstrauss K (1999), GLC1A gene Gln368Stop-mutation in a patient with normal-tension open angle glaucoma. *J Glaucoma* 8: 154-156.

Wjst M, Fischer G, Immervoll T, Jung M, Saar K, Rueschendorf F, Reis A, Ulbrecht M, Gomolka M, Weiss EH, Jaeger L, Nickel R, Richter K, Kjellman NI, Griese M, von Berg A, Gappa M, Riedel F, Boehle M, van Koningsbruggen S, Schoberth P, Szczepanski R, Dorsch W, Silbermann M, Wichmann HE, et al. (1999) A genome-wide search for linkage to asthma. German Asthma Genetics Group. *Genomics* 58: 1-8

Harbe de Angelis MH, Flaswinkel H, Fuchs H, Rathkolb B, Soewarto D, Marschall S, Heffner S, Pargent W, Wuensch K, Jung M, Reis A, Richter T, Alessandrini F, Jakob T, Fuchs E, Kolb H, Kremmer E, Schaeble K, Rollinski B, Roscher A, Peters C, Meitinger T, Strom T, Steckler T, Holsboer F, Klopstock T, Gekeler F, Schindewolf C, Jung T, Avraham K, Behrendt H, Ring J, Zimmer A, Schughart K, Pfeiffer K, Wolf E, Balling R (2000) Genome-wide, large-scale production of mutant mice by ENU mutagenesis. *Nat Genet* 25: 444-7

Kurz T, Strauch K, Heinzmann A, Braun S, Jung M, Ruschendorf F, Moffatt MF, Cookson WO, Inacio F, Ruffilli A, Nordskov-Hansen G, Peltre G, Forster J, Kuehr J, Reis A, Wienker TF, Deichmann KA (2000) A European study on the genetics of mite sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 106: 925-932

Lee YA, Ruschendorf F, Windemuth C, Schmitt-Egenolf M, Stadelmann A, Nurnberg G, Stander M, Wienker TF, Reis A, Traupe H (2000) Genomewide scan in German families reveals evidence for a novel psoriasis-susceptibility locus on chromosome 19p13. *Am J Hum Genet* 67: 1020-4

Lee YA, Wahn U, Kehrt R, Tarani L, Businco L, Gustafsson D, Andersson F, Oranje AP, Wolkertstorfer A, Berg AV, Hoffmann U, Kuster W, Wienker T, Ruschendorf F, Reis A (2000) A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genet* 26: 470-3.

Sander T, Schulz H, Saar K, Gennaro E, Riggio MC, Bianchi A, Zara F, Luna D, Bulteau C, Kaminska A, Ville D, Cieuta C, Picard F, Prud'homme JF, Bate L, Sundquist A, Gardiner RM, Janssen GA, de Haan GJ, Kasteleijn-Nolst-Trenite DG, Bader A, Lindhout D, Riess O, Wienker TF, Janz D, Reis A (2000) Genome search for susceptibility loci of common idiopathic generalised epilepsies. *Hum Mol Genet* 9: 1465-72

Stober G, Saar K, Ruschendorf F, Meyer J, Nurnberg G, Jatzke S, Franzek E, Reis A, Lesch KP, Wienker TF, Beckmann H (2000) Splitting schizophrenia: periodic catatonia-susceptibility locus on chromosome 15q15. *Am J Hum Genet* 67: 1201-7.

Michels-Rautenstrauss KG, Mardin CY, Zenker M, Gusek-Schneider G, Rautenstrauss BW (2001), Primary Congenital Glaucoma (PCG): 3 case reports on novel mutations and combination of mutations in the GLC3A (CYP1B1) gene, *J Glaucoma* 10: 354-357.

Schmitt-Egenolf M, Windemuth C, Hennies HC, Albis-Camps M, von Engelhardt B, Wienker T, Reis A, Traupe H, Blasczyk R (2001) Comparative association analysis reveals that corneodesmosin is more closely associated with psoriasis than HLA-Cw\*0602-B\*5701 in German families. *Tissue Antigens* 57: 440-6.

## 2. Molekulare Aufklärung monogener Merkmale

Die Aufklärung der Ursachen genetisch bedingter Erkrankungen steht im Mittelpunkt der Forschung am Institut. Bei monogenen Merkmalen erlaubt die Positionsklonierung einen hypothesenfreien Ansatz zur Identifikation des zugrundeliegenden Defektes. Im Berliner Labor von Prof. Reis sind für eine Vielzahl von Erkrankungen bei Menschen aber auch bei der Maus die Loci erstmalig beschrieben und teilweise auch die zugrundeliegenden Gendefekte identifiziert und Genotyp-Phänotyp Korrelationen hergestellt worden. Die Publikationen im Berichtszeitraum spiegeln diese Aktivitäten wider. Aufbauend auf der Erfahrung mit diesen Methoden wird am Erlanger Institut nach einer Umbauphase nun diese Methodik neu auf eine Reihe von Phänotypen übertragen. Hierzu zählen u.a. das Johanson-Blizzard-Syndrom, verschiedene Skelettfehlbildungen sowie seltenere Fehlbildungs-Retardierungssyndrome.

### Gene discovery in mendelian traits

The unravelling of the causes of genetic disease is a prime theme of research at the institute. Positional cloning allows for identification of the underlying genetic defect without any prior pathophysiological hypothesis. In Prof. Reis' former laboratory in Berlin a large number of loci were firstly map and the causative genetic defect was identified for various disorders, both in humans and mice. The publication of these results has continued well into the period reported. Based on this experience and after a set-up phase this methodology is now being applied to several phenotypes at the institute, including Johanson-Blizzard-Syndrome, various translocation breakpoints as well as different skeletal malformation disorders.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. R. Bittner, Inst. für Anatomie, Universität Wien, Österreich

#### Finanzierung / Funding

Drittmittel, die in Berlin verbucht wurden, sind nicht aufgeführt.

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bittner RE, Anderson LV, Burkhardt E, Bashir R, Vafiadaki E, Ivanova S, Raffelsberger T, Maerk I, Hoger H, Jung M, Karbasiyan M, Storch M, Lassmann H, Moss JA, Davison K, Harrison R, Bushby KM, Reis A (1999) Dysferlin deletion in SJL mice (SJL-Dysf) defines a natural model for limb girdle muscular dystrophy 2B. *Nat Genet* 23: 141-2

Digweed M, Reis A, Sperling K (1999) Nijmegen breakage syndrome: consequences of defective DNA double strand break repair. *Bioessays* 21: 649-56

Jung M, Poepping I, Perrot A, Ellmer AE, Wienker TF, Dietz R, Reis A, Osterziel KJ (1999) Investigation of a family with autosomal dominant dilated cardiomyopathy defines a novel locus on chromosome 2q14-q22. *Am J Hum Genet* 65: 1068-77

Saar K, Al-Gazali L, Sztriha L, Rueschendorf F, Nur EKM, Reis A, Bayoumi R (1999) Homozygosity mapping in families with Joubert syndrome identifies a locus on chromosome 9q34.3 and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 65: 1666-71

Burger J, Fonknechten N, Hoeltzenbein M, Neumann L, Bratanoff E, Hazan J, Reis A (2000) Hereditary spastic paraplegia caused by mutations in the SPG4 gene. *Eur J Hum Genet* 8: 771-6.

Horn D, Krebsova A, Kunze J, Reis A (2000) Homozygosity mapping in a family with microcephaly, mental retardation, and short stature to a Cohen syndrome region on 8q21.3-8q22.1: redefining a clinical entity. *Am J Med Genet* 92: 285-92

Krebsova A, Hamm H, Karl S, Reis A, Hennies HC (2000) Assignment of the gene for a new hereditary nail disorder, isolated congenital nail dysplasia, to chromosome 17p13. *J Invest Dermatol* 115: 664-7.

Lee YA, Stevens HP, Delaporte E, Wahn U, Reis A (2000) A gene for an autosomal dominant scleroatrophic syndrome predisposing to skin cancer (Huriez syndrome) maps to chromosome 4q23. *Am J Hum Genet* 66: 326-30.

Varon R, Seemanova E, Chrzanowska K, Hnateyko O, Piekutowska-Abramczuk D, Krajewska-Walasek M, Sykut-Cegielska J, Sperling K, Reis A (2000) Clinical ascertainment of nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657del5, in three slav populations. *Eur J Hum Genet* 8: 900-2

Bayoumi R, Saar K, Lee YA, Nurnberg G, Reis A, Nur EKM, Al-Gazali LI (2001) Localisation of a gene for an autosomal recessive syndrome of macrocephaly, multiple epiphyseal dysplasia, and distinctive facies to chromosome 15q26. *J Med Genet* 38: 369-73.

Betz RC, Schoser BG, Kasper D, Ricker K, Ramirez A, Stein V, Torbergson T, Lee YA, Nothen MM, Wienker TF, Malin JP, Propping P, Reis A, Mortier W, Jentsch TJ, Vorgerd M, Kubisch C (2001) Mutations in CAV3 cause mechanical hyperirritability of skeletal muscle in rippling muscle disease. *Nat Genet* 28: 218-9.

Kochling J, Karbasiyan M, Reis A (2001) Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Currarino syndrome. *Eur J Hum Genet* 9: 599-605.

Maraschio P, Danesino C, Antoccia A, Ricordy R, Tanzarella C, Varon R, Reis A, Besana D, Guala A, Tiepolo L (2001) A novel mutation and novel features in Nijmegen breakage syndrome. *J Med Genet* 38: 113-7.

Varon R, Reis A, Henze G, von Einsiedel HG, Sperling K, Seeger K (2001) Mutations in the Nijmegen Breakage Syndrome gene (NBS1) in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer Res* 61: 3570-2.

## 3. Klinische und molekulare Syndromologie

Die klinische und molekulare Syndromologie beschäftigt sich mit den genetischen Ursachen von Fehlbildungs-/Retardierungssyndromen und der Korrelation zwischen genetischen Faktoren und verschiedenen klinischen Ausprägungsgraden. Voraussetzung hierfür ist die Klassifizierung und Neudefinition klinischer Entitäten. Einen Schwerpunkt stellten in diesem Zusammenhang Mikrodeletionssyndrome, insbesondere das Wolf-Hirschhorn-Syndrom (Deletion 4p16.3) und das DiGeorge-/Velocardiofaciale-Syndrom (Deletion 22q11.2) dar, für die neue Deletionsformen identifiziert werden konnten. Im Rahmen eines von der DFG geförderten Projektes werden genetische Faktoren gesucht, die zur Ausbildung eines kono-trunkalen Herzfehlers für sich oder in Assoziation mit Deletion

22q führen. Ein weiterer Schwerpunkt lag in der klinischen Abgrenzung und Identifizierung von Mutationen im Transkriptionsfaktor ZFX1B als molekularer Ursache des von uns als „Mowat-Wilson“-Syndrom erstmals benannten Dysmorphiesyndroms

Projektleiter: Dr. A. Rauch

### Clinical und molecular syndromologie

Clinical and molecular syndromology is concerned with genetic causes and molecular modifiers of mental retardation/malformation syndromes (MCA/MR). Prerequisites of the molecular work up are classification and delineation of clinical entities. A major topic of recent years was phenotype-genotype correlation in microdeletion syndromes, especially Wolf-Hirschhorn syndrome (deletion 4p16.3) and DiGeorge-/Velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). In the latter, possible genetic modifiers for the expression of congenital heart disease were investigated. A further main topic was the clinical and molecular delineation of a MCA/MR syndrome, which we firstly named the "Mowat-Wilson" syndrome.

Principal Investigator: Dr. A. Rauch

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. John M. Opitz, MD, University of Utah, Salt Lake City, U. S. A.

Prof. Peter Scambler, PhD, Institute of Child Health, London, G. B.

Prof. Bernice Morrow, PhD, Albert Einstein College of Medicine, New York, U. S. A.

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. A. Rauch

DFG, RA 833/4-1, "Molekulare Untersuchungen zur Pathogenese angeborener konotrunkaler Herzfehler"

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hofbeck M, Leipold G, Rauch A, Buheitel G, Singer H (1999) Clinical relevance of monosomy 22q11.2 in children with pulmonary atresia and ventricular septal defect, *Eur J Ped*, 158: 302-307.

Pfeiffer R A, Rauch A, Trautmann U, Dörr H G, Hiort O, Scherer G, Rösch G, Papadopoulos T, von der Hardt K, Lachmann E (1999) Defective sexual development in an infant with 46,XY,der(9)t(8;9)(q23.1;p23)mat. *Eur J Ped*, 158: 213-216.

Rauch A, Feindt K A, Leonard C O, Thompson J A, Hoffman R O, Creel D J, Opitz J M (1999) Previously apparently undescribed autosomal recessive MCA/MR syndrome with light-fixation, retinal cone dystrophy, and seizures - the M syndrome. *Am J Med Genet*, 82: 194-198.

Rauch A, Pfeiffer RA, Leipold G, Tigges M, Singer H, Hofbeck M (1999) A novel 22q11.2 microdeletion in DiGeorge syndrome. *Am J Hum Genet*, 64: 658-666.

Metcalf K, Rucka AK, Smoot L, Hofstadler G, Tuzler G, McKeown P, Siu V, Rauch A, Dean J, Dennis N, Ellis I, Reardon W, Cytrynbaum C, Osborne L, Yates JR, Read AP, Donnai D, Tassabehji M (2000) Elastin: mutational spectrum in supravalvular aortic stenosis. *Eur J Hum Genet* 8: 955-63.

Ozonoff S WB, Williams B, Rauch A, Opitz JM (2000) Behaviour Phenotype of FG Syndrome: Cognition, Personality, and Behaviour in Eleven Affected Boys. *Am J Med Genet*, 97: 112-118.

Rauch A, Schellmoser S, Kraus C, Dörr HG, Trautmann U, Altherr M, Pfeiffer RA, Reis A (2001) First known microdeletion within the Wolf-Hirschhorn syndrome critical region refines genotype-phenotype correlation. *Am J Med Genet*, 99: 338-342.

## 4. Tumorgenetik und Experimentelle Zytogenetik

### Molekulare Tumorzytogenetik

Ziel der molekularen Tumorzytogenetik ist die Entwicklung von Assays zur genetischen Tumorklassifizierung für eine Optimierung von Diagnostik und Prognostik. Zu Beginn des Berichtszeitraumes standen die Analysen genomischer Imbalancen mittels komparativer Genomhybridisierung (CGH) und ihrer klinischen und prognostischen Bedeutung bei hämatopoetischen Systemerkrankungen im Mittelpunkt der Untersuchungen. Des weiteren wurden in Kooperation mit der HNO-Klinik mittels neuartiger Dünnschnitt-Arrays, die diagnostische und prognostische Relevanz durch diese schnelle und rationelle Detektion von Mutationsprofilen erprobt. In einem weiteren Teilprojekt werden mittels CGH-Studien genomische Imbalancen in seltenen „Sondertumoren“ des Kopf-Hals-Bereichs gesucht. Zusätzlich konnten durch die Analyse der Beziehung zwischen genomischen Imbalancen in T-ALL-Zelllinien und Therapieresistenz mit dieser assoziierte Kandidatengene bzw. -regionen aufgedeckt werden.

### Experimentelle Zytogenetik und Mutagenese

In diesem Teilgebiet liegt der Schwerpunkt auf der Erprobung von neuen Assays zur Erfassung individueller Reaktionen auf mutagene Einflüsse physikalischer, chemischer und biologischer Natur („Population Monitoring“). Bei Patienten mit Repair-Defekterkrankungen (Ataxia telangiectasia, Nijmegen-Breakage-Syndrom) und deren heterozygoten Angehörigen konnte die hervorragende Eignung der Dreifarb-Chromosomen-Painting-Technik zur Heterozygoten-Diskriminierung nach In-vitro-Bestrahlung peripherer Lymphozyten gezeigt werden. Bei Probanden mit Niedrigdosis Strahlenbelastung konnte die Eignung dieser Technik zur Erfassung weit zurückliegender Mutagen-Belastungen demonstriert werden. In einem durch DAAD-Stipendien geförderten Kooperationsprojekt mit Mexiko wurde diese Technik auch erfolgreich zur Erfassung chromosomaler Veränderungen bei Patienten mit Taenia-solium-induzierter Zystizerkose eingesetzt. Eine soeben von der Deutschen Forschungsgemeinschaft für drei Jahre bewilligte Sachbeihilfe unterstützt experimentelle Untersuchungen über die Rolle von Telomer-DNA-Repeats bei der Entstehung Mutagen-induzierter Chromosomenaberrationen unter Berücksichtigung der Telomeraseaktivität verschiedener Typen von Zielzellen. Dabei soll auch die Bedeutung der Mutageneinwirkung auf die Telomerverkürzung geprüft werden.

Projektleiter: Prof. Dr. E. Gebhart

## Tumor genetics and experimental cytogenetics

### Molecular Tumor Cytogenetics

The work focussed on improving essays for early and differential diagnosis, but also to prognosis of solid tumors and leukemias. Initially, human leukemias were analysed by comparative genomic hybridisation (CGH) to reveal the presence of genomic imbalances and their clinical and prognostic relevance. Lately, our interest shifted to the analysis of head and neck cancer, i.e. the search for specific genetic changes in thin sections of head and neck tumors using interphase FISH. Thin section arrays (each containing sections of 10 tumors, of 10 tumor margins, and of 10 inconspicuous epithelia) were subjected to I-FISH with DNA probes of tumor-relevant genes or genomic sections previously found to be imbalanced in head and neck tumors. The study aimed at the detection of mutational patterns in the tumors examined which might be involved in tumor initiation and progression. Another part of this project is dedicated to the detection of genomic imbalances in adenocarcinomas and other rare entities of head and neck cancer. More recently patterns of genomic imbalances detected by CGH in T-ALL cell lines which were selected for specific resistances to antineoplastic therapies and in non-selected T-ALL cell lines are compared to detect DNA sections which may be of interest in the search for new candidate genes involved.

### Experimental Cytogenetics and Mutagenesis

The focus in this research area is on the development of new essays for the detection of individual reactions to physical, chemical or biological mutagenic effects. We could show the reliability of the three-colour-chromosome-painting technique for cytogenetic biomonitoring on groups of individuals with a presumed low radiation exposure. In a co-operative project with Mexico we were also able to identify chromosomal rearrangements using the same technique for screening cysticercosis-patients. In continuation of a previous cooperation with the University Clinic of Radiation Therapy the usefulness of the same technique was probed for the detection of radiosensitivity in homozygous and heterozygous carriers of Ataxia telangiectasia (AT) and Nijmegen breakage syndrome (NBS) mutations. AT heterozygotes were readily discriminated from controls and patients by their increased radiation reaction as measured by elevated chromosomal rearrangements. A new project supported by a grant of DFG addresses the role of telomeric DNA repeats in the process of the formation of chromosomal rearrangements and its dependence on the age of the examined cells using a specific PNA-FISH-technique. Beside new insights into the role of telomeric repeats in the process of aberration induction, this project inform on the action of mutagen exposure on telomere

shortening and thus on shortening of biological life time and on malignant transformation of affected cells.

Principal Investigator: Prof. Dr. E. Gebhart

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. R. Arutyunyan, Dept. Genetics, State University of Yerevan, Armenien  
Dr. L.A. Herrera, Instituto de Ciencias Biomedicas, UNAM, Mexico-City

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. E. Gebhart*  
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, „Vergleichende Genomhybridisierung (CGH)“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. E. Gebhart*  
Bundesamt f. Strahlenschutz (4128), „Stabile Chromosomenaberrationen als Biomarker für gesundheitliche Risiken“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. E. Gebhart*  
DFG, 295/13-1, „Rolle telomerischer DNA-Repeats bei der Auslösung chromosomaler Aberrationen durch chemische Mutagenese“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. E. Gebhart*  
DAAD, 3 monatige Stipendien für Prof. Dr. R. Arutyunyan, Armenien (1999) und Dr. L. A. Herrera, Mexico (2000)

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Döbler M, Schuh J, Kiesewetter F, Schell H, Liehr T, Gebhart E (1999) Deletion monitoring in skin tumors by interphase-FISH using band-specific DNA probes. *Int J Oncol* 14: 571-576.

Gebhart E, Liehr T (1999) Clonality determined by FISH of single cell aberrations in hematopoietic neoplasias. *Cancer Genet Cytogenet* 113: 193-194.

Bayerlein K, Rith T, Verdorfer I, Liehr T, Wolff E, Girod S, Gebhart E (2000) I-FISH control of CGH-detected gain of DNA sequence copy number in oral squamous cell carcinomas (OSCC). *Anticancer Res* 20: 427-432.

Gebhart E, Liehr T (2000) Patterns of genomic imbalances in human solid tumors. *Int J Oncol* 16: 383-399.

Gebhart E, Verdorfer I, Saul W, Trautmann U, Brecevic L (2000) Delimiting the use of comparative genomic hybridization in human myeloid neoplastic disorders. *Int J Oncol* 16: 1099-1105.

Herrera L, Ramirez T, Rodriguez U, Corona T, Sotelo J, Lorenzo M, Ramos F, Verdorfer I, Gebhart E, Ostrosky-Wegman P (2000) Possible association between *Taenia solium* cysticercosis and cancer: increased frequency of DNA damage in peripheral lymphocytes from neurocysticercosis patients. *Transact Roy Soc Trop Med Hyg* 94: 61-65.

Arutyunyan R, Neubauer S, Martus P, Dörk T, Stumm M, Gebhart E (2001) Inter-cellular distribution of aberrations detected by means of chromosome painting in cells of patients with cancer prone chromosome instability syndromes. *Experimental Oncology* 23: 23-28.

Brecevic L, Verdorfer I, Saul W, Trautmann U, Gebhart E (2001) The cytogenetic view of standard genomic hybridization (CGH): Deletions of 20q in human leukemia as a measure of the sensitivity of the technique. *Anticancer Res* 21: 89-92.

Gebhart E, Rösler W, Gramatzki M, Trautmann U (2001) FISH monitoring of 100 courses of human leukemias; The cytogenetic viewpoint. *Int J Oncol* 19: 617-623.

Herrera LA, Rodriguez U, Gebhart E, Ostrosky-Wegman P (2001) Increased translocation frequency of chromosomes 7, 11, and 14 in lymphocytes from patients with neurocysticercosis. *Mutagenesis* 16: 495-497.

Steinhart H, Bohlender J, Iro H, Jung V, Constantinidis J, Gebhart E, Pahl S, Urbschat S (2001) DNA amplification on chromosome 7q in squamous cell carcinomas of the tongue. *Int J Oncol* 19: 851-855.

Verdorfer I, Neubauer S, Letzel S, Angerer J, Arutyunyan R, Martus P, Wucherer M, Gebhart E (2001) Chromosome painting for cytogenetic monitoring of occupationally exposed and non-exposed groups of human individuals. *Mutation Res* 491: 97-109.

Verdorfer I, Brecevic L, Saul W, Schenker B, Kirsch M, Trautmann U, Helm G, Gramatzki M, Gebhart E (2001) CGH-aided unravelling of complex karyotypes in human hematopoietic neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet* 124: 1-6.



## 5. Hereditäre motorisch und sensible Neuropathien

Im Rahmen der Aufklärung molekularer Mechanismen der hereditären motorisch und sensiblen Neuropathien (HMSN) und der hereditären Neuropathien mit Neigung zu Druckläsionen (HNPP) konnte eine mögliche Beteiligung der ursprünglich in den CMT1A-REP Elementen lokalisierten Mariner Transposons (MITE Elemente) an einer Vielzahl chromosomaler Brüche gezeigt werden. Expressionsanalysen des hauptsächlich für die HMSN und die HNPP verantwortlichen Gens PMP22 ergaben ein bis dato nicht beschriebenes Transkript C, dessen Rolle derzeit geprüft wird. Für das Myelin Protein Zero (MPZ) konnte dessen intrazelluläre Lokalisation bis hin zur Membraninsertion mittels GFP-Fusionsprotein-konstrukten in vivo gezeigt werden. Ferner wurde ein Adhäsionstest mittels S2-Insektzellen als Mutationsassay entwickelt. Schließlich konnte durch eine genomweite Koppelungsanalyse ein neuer Locus für eine autosomal-rezessiv vererbte axonale Form der CMT (ARCMT2B) auf Chromosom 19 identifiziert werden. Die Positionsklonierung ist Gegenstand derzeitiger Forschungsaktivitäten.

Projektleiter: PD Dr. B. Rautenstraub

### Hereditary peripheral neuropathies

In the process of elucidation of the molecular basis of hereditary peripheral neuropathies we could show a possible role for the mariner transposon, which was initially localized in the CMT1A-REP elements on chromosome 17p11.2, for many chromosomal breakpoints except on the Y chromosome. Expression analysis of PMP22, the gene involved in the majority of peripheral neuropathies, revealed a novel transcript C, which is under further investigation. Furthermore, we could determine the intracellular localization and membrane insertion properties of selected mutant alleles of the myelin protein zero (MPZ)-protein using GFP fusion constructs, both in vivo as well as in insect-cell based adhesion tests. Finally, we mapped a novel locus for an autosomal recessive form of axonal Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 19q13.3 (ARCMT2B). A positional cloning effort is currently underway.

Principal Investigator: PD Dr. B. Rautenstraub

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Jorge Azofeifa, Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), San José, Costa Rica.

Prof. C. Van Broeckhoven, Neurogenetics Laboratory, Antwerpen, Belgium.

Prof. J. R. Lupski, Baylor College of Medicine, Houston, USA.

Prof. U. Suter, Institute of Cellbiology, ETH Zürich, Schweiz.

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. B. Rautenstraub  
DFG, Ra 683/1-3; 1-5, „Molekulargenetische Untersuchungen zur HMSN- und HNPP-Erkrankung“

Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. B. Rautenstraub

Wilhelm Sander-Stiftung 98.038.1/2, „Untersuchungen zur Amplifikation der 17p11.2 Region in Zusammenhang mit der Expression des PMP22 Gens“

Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. B. Rautenstraub

Dt. Ges. f. Muskelranke (DGM), „Positionelle Klonierung des ursächlichen Gens einer autos.-rezessiv vererbten Charcot-Marie-Tooth'schen Erkrankung des Typ 2“

Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. B. Rautenstraub

EU, SMT4-CT98-7515, "External quality assessment, Charcot-Marie-Tooth disease"

AAD und Boehringer Ingelheim Fonds, Ph. D. fellowship und Reisekosten für M. Sc. Alejandro Leal, Costa Rica

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hühne K, Park O, Liehr T, Rautenstraub B (1999) Expression Analysis of the PMP22 Gene in Glioma and Osteogenic Sarcoma Cell lines. *J Neurosci Res* 58: 624-631.

Liehr T, Kuhlenbäumer G., Wulf P, Taylor V, Suter U, Warner L, Lupski JR, Van Broeckhoven C, Claussen U, Rautenstraub B (1999) Regional localization of the human epithelial membrane protein genes 1, 2 and 3 (EMP1, EMP2, EMP3) to 12p12.3, 16p13.2 and 19q13.3. *Genomics* 58: 106-108.

Nelis E, Timmerman V, De Jonghe P, Van Broeckhoven C, Rautenstraub B (1999) Molecular genetics and biology of inherited peripheral neuropathies: a fast moving field. *Neurogenetics* 2: 137-148.

Reiter LT, Liehr T, Rautenstraub B, Robertson HM, Lupski JR (1999) Localization of mariner DNA Transposons in the Human Genome by PRINS. *Genome Res* 9: 839-843.

Ekici AB, Schweitzer D, Park O, Lorek D, Krüger G, Bathke KD, Heuß D, Kayser C, Grehl H, Rautenstraub B. (2000) Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies: Novel mutations in the Peripheral Myelin Genes Connexin 32 (Cx32), Peripheral Myelin Protein 22 (PMP22) and Peripheral Myelin Protein Zero (MPZ). *Neurogenetics* 3: 49-50.

Leonardis L, Zidar J, Rautenstraub B (2000) Specific genotypes can only partly explain the great variability in the Charcot-Marie-Tooth 1A disease phenotype. *Acta Myologica* 19: 61-68.

Seeman P, Mazanec R, Zidar J, Peterlin B, Hrusakova S, Ctvrtceckova M, Rautenstraub B (2000) Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT1A) and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP): Reliable detection of the CMT1A duplication and HNPP deletion using 8 microsatellite markers in 2 multiplex PCRs. *Int J Molec Med* 6: 421-426.

Ekici AB, Park O, Korinthenberg R, Grehl H, Rautenstraub B (2001) T>C transition in Codon 72 (TCG-CCG), S72P, a putative hotspot in PMP22, Hum Mutat, 17: 81

Hühne K, Rautenstraub B (2001) Transcriptional startpoints and methylation patterns in the PMP22 promoters of peripheral nerve, leukocytes and tumor cell lines. *Int J Mol Med*: 669-75.

Leal A, Morera B, Del Valle G, Heuss D, Kayser C, Berghoff M, Villegas R, Hernández E, Méndez M, Hennies HC, Neundörfer B, Barrantes R, Reis A, Rautenstraub B (2001) A Second Locus for an Axonal Form of Autosomal Recessive Charcot-Marie-Tooth Disease Maps to Chromosome 19q13.3. *Am J Hum Genet* 68: 269-274.

Liehr T, Reiter LT, Lupski JR, Murakami T, Claussen U, Rautenstraub B (2001) Regional localization of 10 mariner transposon like ESTs by means of FISH - evidence for a correlation with fragile sites. *Mamm Genome* 12: 326-328.

Naumann R, Mohm J, Reuner U, Kroschinsky F, Rautenstraub B, Ehninger G (2001) Early recognition of hereditary motor and sensory neuropathy type 1 (HMSN-1) can avoid life-threatening Vincristine Neurotoxicity. *Int J Hematol* 115: 323-5.

#### Anhang / Appendix

##### Berufungen / Appointments

Ballhausen, Wolfgang, Prof. Dr.rer.nat., Dr. med. habil., C3-Professur für Molekulare Gastroenterologische Onkologie (01.10.99)

##### Dissertationen / Doctorate theses

Schuh, Jürgen, Dr. med., Deletionssuche beim malignen Melanom mittels Interphase-Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung. (21. Dez. 1999)

Döbler, Martin, Dr. med., Interphasezytogenetische Deletionssuche an epithelialen Hauttumoren mittels banden-spezifischer DNA-Proben. (7. Dez. 1999)

Christ, Gabriele, Dr. med., Das Syndrom von Brachmann-De-Lange: Überlegungen zu Ätiologie und Pathogenese. (26. Nov. 1999)

Hofbeck, P., Dr. med., Interphase-FISH-Analysen an archivierten zytogenetischen Präparaten von colorectalen Carcinomen. (13. Okt. 1999)

Wettengel, Gerd V., Dr. med., Differenzierung zwischen Spitznävi und malignen Melanomen mit der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung. (18. Dez. 2000)

Haß, Juliette, Dr. med., Tuberous Sclerosis type 1: Three novel mutations detected in exon 15 by a combination of HDA and TGGE. (12. Dez. 2000)

Neubauer, Susann, Dr.rer.biol.hum., Prädiktiver Wert zytogenetischer und DNA-Veränderungen für erhöhte Strahlenempfindlichkeit? (11. Sept. 2000)

Abt, Gregor J.T., Dr. med., Nachweis strahleninduzierter DNA-Schäden in Tumor- und Normalzellen mittels alkalischer Einzelzell-Mikrogel-Elektrophorese ("Comet assay"). (22. Febr. 2000)

Park, Oksoon, Dr. rer. nat., Das periphere Myelin Protein 22 (PMP-22) alias „growth arrest specific gene 3 (GAS3): Gewinnung aus Tumorzelllinien und heterologe Expressionsstudien (13. Jan. 2000)

Behninger, Christine, Dr. med., Osteopathia striata with cranial sclerosis: Literature reappraisal argues for X-linked inheritance. (13. Nov. 2001)

Ekici, Arif, Dr. rer. nat., Hereditäre motorische und sensorische Neuropathie (HMSN): Mutationsanalyse der Kandidatengene sowie funktionelle Analyse des Myelin Protein Zero Gens (MPZ/P0) (2. Okt. 2001).

Wolff, Elke, Dr. med., Mutationsuche im TSC2 Gen unter Verwendung der Southern Blot Analyse. (17. Jan. 2001)

#### **Diplomarbeiten**

Heubeck, Bernd, Identifizierung und partielle Charakterisierung von neuen Vertretern der ALF-Genfamilie.

#### **Abgeschlossene Facharzausbildungen**

Rauch, Anita, Dr. med., Fachärztin für Humangenetik (5. April 2000)

#### **Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Gebhart, E., Prof. Dr. „Member of the Academy of Editors“ des International Journal of Oncology

Rautenstraub, B. PD Dr. Mitglied der Kommission zur Qualitätssicherung der genetischen Diagnostik des Berufsverbandes Humangenetik; Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Ges. für Muskelkranke (DGM) Europäisches Charcot-Marie-Tooth (CMT) Konsortium; International CMT working group, Teil der Muscular Dystrophy Association (MDA), USA

Reis, A., Prof. Dr. med. Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH)

#### **Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Pfeiffer, R., Prof. Dr., Verdienstkreuz am Bande der Bundesrepublik Deutschland, Juni 2001.

Pfeiffer, R., Prof. Dr., Verleihung der Ehrendoktorwürde durch die Universität Rennes, November 2000.

Gebhart, E., Prof. Dr., Ernennung zum Ehrenmitglied der Gesellschaft für Umwelt-Mutationsforschung (GUM), 23. Febr. 2000.

Rautenstraub, B., PD Dr., Verleihung des SANOFI-WINTHROP Myopathie-Preises für die Habilitationsleistung, DGM Jahrestagung, Göttingen (ausgewählt durch den wiss. Beirat der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke), 26. Sept. 1999.

#### **Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses**

Jahrestagung 1999 der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zusammen mit der Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik und der Société Française de Génétique Humaine; Nürnberg, 24. - 27.3.1999

3. TSC-Workshop: Genetik der Tuberösen Sklerose; Erlangen, 27.3.1999

Satellite Symposion on Ophthalmogenetics, Erlangen, 23. März 1999.



## Institut für Rechtsmedizin Lehrstuhl für Rechtsmedizin

Institute for Forensic Medicine  
Chair of Forensic Medicine

Universitätsstraße 22, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-22272  
Fax: ++49 (0)9131/85-22274  
E-Mail: peter.betz@recht.imed.uni-erlangen.de

### Ansprechpartner / Contact:

Priv. Doz. Dr. med. R. Hausmann  
Tel.: ++49 (0)9131/85-22884  
Fax: ++49 (0)9131/85-22274  
E-Mail: roland.hausmann@recht.imed.uni-erlangen.de

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Betz, Peter	Prof. Dr. med.	peter.betz@	-22272
Lötterle, Joachim	Prof. Dr. med.	joachim.loetterle@	-22273
Schellmann, Burghard	Prof. Dr. med.	burghard.schellmann@	-26015
Seidl, Stephan	Priv. Doz. Dr. med.	stephan.seidl@	-22253
Hausmann, Roland	Priv. Doz. Dr. med.	roland.hausmann@	-22884

### Forschungsschwerpunkte

- Neurotraumatologie – Forensische Wundaltersbestimmung
- Multizentrische Studie „Plötzlicher Säuglingstod (SID)“
- Individuelle Alkohol-Verteilungsfaktoren zur Berechnung von Blutalkoholkonzentrationen
- Evaluation des Alkoholmarkers Ethylglucuronid
- Entwicklung und Validierung von PCR-Multiplex-Systemen für die forensische Spuren- und Abstammungsbegutachtung
- Lungenmorphologie asphyktischer Todesfälle
- Nachweis von Psychopharmaka mittels SERS-Spektroskopie – Kopplung von HPLC und SERS
- Verkehrsmedizin/Toxikologie: Der „ToxiQuick“-Schnelltest zum Drogennachweis in Speichel

### Research Focus

- Neurotraumatology – Forensic wound age determination
- Multi-center survey „Sudden infant death (SID)“
- Individual ethanol distribution factors for the calculation of blood ethanol concentrations
- Evaluation of the ethanol marker ethyl glucuronide
- Development and validation of PCR multiplex systems for use in forensic stain analysis and paternity testing
- Lung morphology of asphyctic deaths
- Identification of psychoactive drug molecules utilizing SERS spectroscopy –linking of HPLC with SERS
- Traffic medicine/Toxicology: Evaluation of the „ToxiQuick“-test

## 1. Neurotraumatologie – Forensische Wundaltersbestimmung

Die Altersbestimmung traumatischer Hirnsubstanzdefekte stellt einen wesentlichen Aufgabenbereich der forensischen Neurotraumatologie dar. Grundlage solcher Untersuchungen ist der phasenhafte Ablauf der Wundheilung im Zentralnervensystem, der am Institut für Rechtsmedizin mit Hilfe immunhistochemischer Methoden systematisch untersucht wurde. In den letzten Jahren konzentrierte sich die Arbeit auf die Analyse zeitabhängiger Reaktionsmuster im Wundgebiet von corticalen Kontusionen nach gedecktem Schädel-Hirn-Trauma des Menschen. Durch Anwendung verschiedener monoklonaler Antikörper konnte dabei eine im bereits sehr frühen posttraumatischen Intervall einsetzende granulozytäre Reaktion (CD15) und eine sich daran anschließende, zeitlich gestaffelte Invasion verschiedener Leukozyten- und Lymphozytenpopulationen (LCA, CD3, UCHL-1) dargestellt werden. Ferner ließen sich durch Markierung von Mikroglia und Astrozyten (GFAP, Vimentin, Tenascin, alpha1-Antichymotrypsin, MIB-1) und durch Darstellung traumatisch induzierter vaskulärer Reaktionen (Faktor VIII, Tenascin, Thrombomodulin, MIB-1) verschiedene Phasen der reaktiven Gliose abgrenzen, die als Grundlage für die Altersbestimmung von Hirnkontusionen herangezogen werden können.

Projektleiter: PD Dr. med. R. Hausmann

## Neurotraumatology – Forensic wound age determination

The age determination of traumatically induced brain lesions is an essential part of the forensic neurotraumatology. Such investigations are based on the time-course of wound healing reactions in the central nervous system, which were investigated at the Institute of Legal Medicine immunohistochemically. In the last years, the research was focussed on characteristic alterations of cortical contusions after blunt human head injury. By use of different monoclonal antibodies an early polymorphonuclear reaction (CD15) as well as the chronological appearance of various leucocyte-populations and lymphocytic cells (LCA, CD3, UCHL-1) could be demonstrated. Furthermore, different stages of reactive glioses could be differentiated by labelling microglia and astrocytic cells (GFAP, vimentin, tenascin, alpha1-antichymotrypsin, MIB-1) as well as altered blood vessels (factor VIII, tenascin, thrombomodulin, MIB-1) adjacent to injured brain tissue. The time-dependent reactions of these parameters can be regarded as a tool for a forensic age determination of cortical contusions.

Principal Investigator: PD Dr. med. R. Hausmann

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hausmann R, Kaiser A, Lang C, Bohnert M, Betz P (1999) A quantitative immunohistochemical study on the time-dependent course of acute inflammatory cellular response to human brain injury. *Int J Legal Med* 112: 227-232

Hausmann R, Rieß R, Fieguth A, Betz P (2000) Immunohistochemical investigations on the course of astroglial GFAP expression following human brain injury. *Int J Legal Med* 113: 70-75

Hausmann R, Betz P (2000) The time course of vascular response to human brain injury - an immunohistochemical study. *Int J Legal Med* 113: 288-292

Hausmann R, Betz P (2001) Course of glial immunoreactivity for vimentin, tenascin and alpha1-antichymotrypsin after traumatic injury to human brain. *Int J Legal Med* 114: 338-342

## 2. Multizentrische Studie „Plötzlicher Säuglingstod (SID)“

Plötzliche und unerwartete Säuglingstodesfälle, bei denen auch eine Obduktion sowie eine Anamneseerhebung keine Erklärung der Todesursache liefern, werden als „Plötzliche Säuglingstodesfälle“ (SID=Sudden Infant Death) bezeichnet. Der plötzliche Säuglingstod stellt in Deutschland die häufigste Todesursache in der postneonatalen Phase im ersten Lebensjahr dar. Pathogenetisch für den SID wird ein komplexes Ursachengefüge vermutet. Die Studie dient der Identifizierung von Risikofaktoren mit dem Ziel, Präventionsempfehlungen für eine weitere Reduzierung der SID-Inzidenz zu erarbeiten. Unter der Leitung des Instituts für Rechtsmedizin der Universität Münster nehmen zahlreiche Institute aus ganz Deutschland an der Studie teil. Untersucht werden die Zusammenhänge zwischen epidemiologischen Befundmustern und den Ergebnissen der Obduktion nach einem Standardautopsieprotokoll einschließlich histomorphologischer sowie zahlreicher pathogenetischer Zusatzuntersuchungen (Neuropathologie des ZNS, PCR-Virusdiagnostik, Cotininbestimmung als Marker für die Nikotinbelastung des Säuglings, Aufbau einer Gewebebank, Anlage von Fibroblastenkulturen). Außerdem werden die Ergebnisse von Elterninterviews sowie medizinische Behandlungsunterlagen einbezogen. Projektleiter: Prof. Dr. Brinkmann\*, Prof. Dr. Jorch+, Prof. Dr. Keil\*, Prof. Dr. Köpcke\* (\*Univ. Münster, +Univ. Magdeburg), Sprecher der Projektleitung: Prof. Dr. Brinkmann. Projektleiter Studienzentrum Erlangen: Dr. med. U. Deml

## Multi-center survey „Sudden infant death (SID)“

Cases of sudden and unexpected infant death with lack of a defined cause of death as a result of a thorough autopsy or history are characterized as „Sudden Infant Death“ (SID). In Germany the SID is the most common cause of death in the postneonatal interval of the first year of life. A complex cluster of pathogenetical mechanisms is supposed. The aim of the survey is the acquirement of preventive recommendations to decrease the incidence of SID by means of identification of risk factors. Under the leadership of the

University of Muenster numerous Institutes of Legal Medicine from all over the Federal Republic of Germany are taking part in this project. The coherence of epidemiologic and post mortem findings applying a standardized autopsy protocol, including histomorphological as well as numerous pathogenetical investigations are carried out (neuropathology of the CNS, PCR-based viral diagnostic, investigation of cotinin as a marker of the exposition to nicotine, establishment of a tissue bank, fibroblast cultures). The results of interviews of parents and medical recordings are included.

Principal Investigators: Prof. Dr. Brinkmann\*, Prof. Dr. Jorch+, Prof. Dr. Keil\*, Prof. Dr. Köpcke\* (\*Univ. Münster, +Univ. Magdeburg), Speaker: Prof. Dr. Brinkmann.  
Principal Investigator Research Center Erlangen: Dr. med. U. Deml

#### Finanzierung / Funding

BMBF, 01E09401, Multizentrische Studie „Plötzlicher Säuglingstod (SID)“  
Laufzeit: 01.10.1998-30.04.2003

### 3. Individuelle Alkohol-Verteilungsfaktoren zur Berechnung von Blutalkoholkonzentrationen

In deutschsprachigen Ländern werden Blutalkoholkonzentrationen üblicherweise mit der Formel nach Widmark errechnet. Der Verteilungsfaktor  $r$  dieser Formel ist ein Korrekturfaktor zur Ermittlung des reduzierten Körpergewichtes. Er entspricht dem Verhältnis zwischen Gesamtkörperwasser- und Blutwassergehalt. Um die Zuverlässigkeit von Widmarks Modellgleichung zu erhöhen, wurden bei 256 Frauen und 273 Männern die Parameter Körpergewicht, Körpergröße, Blutwassergehalt und Gesamtkörperwassergehalt bestimmt. Der Quotient Körperwassergehalt zu Blutwassergehalt lag bei Frauen zwischen 0,44 und 0,80, bei Männern zwischen 0,60 und 0,87. Für beide Geschlechter wurden mittels linearer Regressionsanalyse Gleichungen gefunden, welche die Anwendung individueller, realistischerer Verteilungsfaktoren  $r_{FI}$  (für Frauen) und  $r_{MI}$  (für Männer) auch in Fällen gestatten, in denen nur Körpergröße und Körpergewicht bekannt sind. Wissenschaftliche Trinkversuche ergeben eine deutlich bessere Übereinstimmung zwischen berechneten und gemessenen Blutalkoholkonzentrationen, wenn  $r_{FI}$  oder  $r_{MI}$  an Stelle von starren Widmark-Faktoren, z.B. 0,6 für Frauen und 0,7 für Männer, Verwendung finden, und zwar unabhängig davon, ob ein sog. Resorptionsdefizit von 10% angenommen wird oder nicht. Weiterhin erlaubt die Anwendung der Widmark-Formel in Kombination mit  $r_{FI}$  bzw.  $r_{MI}$  eine exaktere Berechnung der Blutalkoholkonzentration aus Trinkmengenangaben, als die Formeln von Watson und Ulrich.

Projektleiter: PD Dr. med. S. Seidl

### Individual ethanol distribution factors for the calculation of blood ethanol concentrations

In German speaking countries blood ethanol concentrations (BEC) are usually calculated using the equation of Widmark. The distribution factor  $r$  of this equation is a correction factor needed to obtain a reduced body mass and corresponds to the ratio of total body water and blood water content. To enhance the reliability of Widmark's model equation, body weight, body height, blood water content and total body water of 256 women and 273 men were measured. The ratio of body water to blood water ranged from 0.44 to 0.80 in women and from 0.60 to 0.87 in men. For both sexes equations were developed by multiple regression analysis, allowing the determination of the individual, more realistic distribution factors  $r_{FI}$  (for females) and  $r_{MI}$  (for males) even when only body height and body weight are known. Drinking experiments revealed a clearly higher congruence of calculated and measured blood ethanol concentrations when  $r_{FI}$  or  $r_{MI}$  were used instead of rigid distribution factors, i.e. 0.6 for women and 0.7 for men, without or with assumption of a 10% so-called resorption deficit. Additionally, Widmark's equation in combination with  $r_{FI}$  or  $r_{MI}$  allows a more accurate prediction of blood ethanol concentrations than Watson's and Ulrich's equations.

Principal Investigator: PD Dr. med S. Seidl

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Alt A, Seidl S (1999) Ermittlung individueller Verteilungsfaktoren zur Berechnung von Blutalkoholkonzentrationen unter Berücksichtigung von Körpergröße und Körpergewicht. Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen, Heft M 111: 45-47

Seidl S, Jensen U, Alt A (2000) The calculation of blood ethanol concentrations in males and females. Int J Legal Med 114: 71-77

### 4. Evaluation des Alkoholmarkers Ethylglucuronid

Ethylglucuronid (EtG) ist ein nicht flüchtiger, wasserlöslicher, direkter Metabolit des Ethylalkohols, der durch Bindung des Ethanols an aktivierte Glucuronsäure entsteht. EtG stellt somit einen Alkoholkonsummarker dar, der noch einige Zeit nach vollständiger Ethanolelimination aus dem Körper nachgewiesen werden kann. Die Untersuchungen werden in Kooperation mit der Abteilung Rechtsmedizin und der Psychiatrischen Universitätsklinik Basel durchgeführt. In früheren Studien konnte EtG zunächst mit *t*-Butylglucuronid, später mit deuteriertem  $d_5$ -EtG als internen Standards im Harn von Alkoholikern bis zu 80 Stunden nach Beginn einer Entzugstherapie nachgewiesen werden. In weiteren Untersuchungen wurde die Wertigkeit von EtG bei Probanden der Fahreignungs-Oberbegutachtung, bei Patienten in der Alkohol-Entwöhnungsbehandlung und in der neurologischen Rehabilitationstherapie evaluiert. In Fortführung der früheren Untersuchungen wurde die Verteilung von EtG in verschiede-

nen Körpergeweben und Körperflüssigkeiten untersucht. Daneben gelang der Nachweis von EtG in Haarproben von Personen mit Alkoholmissbrauch.

Projektleiter: PD Dr. med. S. Seidl

### Evaluation of the ethanol marker ethyl glucuronide

Ethyl glucuronide is a non-volatile, water-soluble, direct metabolite of ethanol, which is transformed to EtG by conjugation with activated glucuronic acid to an extent to about 0.5%. EtG is a specific marker of alcohol consumption and can be detected for an extended time period after the complete elimination of alcohol from the body. The studies were performed in collaboration with the Department of Legal Medicine of the University of Ulm and with the Psychiatric University Clinic Basel (PD Dr. Seidl). We have shown, initially with *t*-butyl-glucuronide and later with  $d_5$ -EtG as internal standards, that EtG can be detected for up to 80h in the urine of alcohol-withdrawn patients. In further studies the value of EtG was demonstrated in expert assessments of driving ability, in in-patients at a "motivation station" after detoxification and in neuro-rehabilitation patients. In continuation of these former studies, we investigated the distribution of EtG in different body tissues and fluids and were successful in the detection of EtG in hair samples of persons with alcohol misuse.

Principal Investigator: PD Dr. med. S. Seidl

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Seidl S, Wurst F.M, Alt A (1999) Der Einsatz des Ethanolmetaboliten Ethylglucuronid (EtG) in der Fahreignungs-Oberbegutachtung. *Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen*, Heft M 111: 174-179

Wurst F.M, Kempter C, Seidl S, Alt A (1999) Ethyl glucuronide - a marker of alcohol consumption and a relapse marker with clinical and forensic implications. *Alcohol Alcoholism* 34: 71-77

Wurst F.M, Schüttler R, Kempter C, Seidl S, Gilg T, Jachau K, Alt A (1999) Can ethyl glucuronide be determined in post-mortem body fluids and tissues? *Alcohol Alcoholism* 34: 262-263

Alt A, Janda I, Seidl S, Wurst F.M (2000) Determination of ethyl glucuronide in hair samples. *Alcohol Alcoholism* 35: 313-314

Wurst F.M, Kempter C, Metzger J, Seidl S, Alt A (2000) Ethyl glucuronide, a marker of recent alcohol consumption with clinical and forensic implications. *Alcohol* 20: 111-116

Seidl S, Wurst F.M, Alt A (2001) Ethyl glucuronide - a biological marker for recent alcohol consumption. *Addiction Biology* 6: 205-212

## 5. Entwicklung und Validierung von PCR-Multiplex-Systemen für die forensische Spuren- und Abstammungsbegutachtung

Für die rechtsmedizinische Begutachtung von Spuren, die Identifizierung von Personen und die Vaterschaftsanalyse ist die Untersuchung der Erbsubstanz (DNA-Typisierung) eine inzwischen weit verbreitete Methode.

Für diese Untersuchungen wurden verschiedene Klassen von

Genorten charakterisiert, darunter solche Systeme, die aus sogenannten variable number of tandem repeats (VNTR-Systeme) bestehen und solche, die Wiederholungssequenzen von 2 bis 7 Basenpaaren (short tandem repeats) enthalten (STR-Systeme). Die simultane Vervielfältigung mehrerer solcher STR-Systeme mit der PCR-Methode (Multiplex-PCR) ist dabei besonders zeit- und materialsparend. Dennoch besteht innerhalb der Diskussion über die forensische Verwertbarkeit der DNA-Untersuchung insbesondere bezüglich populationsgenetischer Daten Klärungsbedarf. Um die Wahrscheinlichkeit zu ermitteln, mit der ein DNA-Profil einer zufällig ausgewählten Person mit demjenigen übereinstimmt, das an Beweismaterial nachgewiesen wurde, ist es notwendig, die Häufigkeit der jeweiligen Merkmalskombination innerhalb einer bestimmten Bevölkerungsgruppe zu kennen. Bisher gibt es für die meisten STR-Systeme nur entsprechende Datensätze für sehr große Populationen (z.B. für U.S.-Kaukasier oder Afro-Amerikaner) wobei Einflüsse, die durch die Substrukturierung innerhalb der Bevölkerung entstehen, unberücksichtigt bleiben. Aus diesem Grund arbeiten wir am Aufbau und an der Validierung einer Datenbank für Allelfrequenzen der DNA-Systeme D3S1358, VWA, FGA, TH01, TPOX, CSF1PO, D5S818, D13S317 und D7S820 im süddeutschen Raum. Diese Arbeit umfaßt die statistische Auswertung von Allelfrequenzen nach populationsgenetischen Gesichtspunkten und die Charakterisierung von bisher nicht beschriebenen Allelen.

Seit 1998 wird beim Deutschen Bundeskriminalamt an einer zentralen DNA-Analyse Datenbank gearbeitet, die genetische Profile von Straftätern und Verdächtigen enthält. Diese Datenbank soll einen molekulargenetischen Vergleich mit an Tatorten gesichertem Spurenmaterial erleichtern. Die Datenbank umfasst die Loci TH01, SE33, vWA, FGA, D21S11, D3S1358, D8S1179 und D18S51. Bislang existiert kein kommerziell erhältliches Analyse-System, das eine simultane Amplifikation all dieser Loci erlaubt. Aus diesem Grund und im Hinblick auf die in naher Zukunft größer werdende Zahl an zu analysierenden Proben entwickeln wir einen PCR-Multiplex-Kit, der eine zeitsparende, simultane Analyse aller geforderten Loci ermöglicht. Vor dem Hintergrund eine Änderung der Richtlinien für die Erstellung von Abstammungsgutachten muß dieses System auf 12 Loci, die auf mindestens 10 verschiedenen Chromosomen lokalisiert sind, ausgeweitet werden.

Projektleiter: Dr. rer. nat. Th. Lederer

## Development and validation of PCR multiplex systems for use in forensic stain analysis and paternity testing

DNA typing is a widely used tool for the examination of forensic stains, human identification and paternity testing. Different groups of DNA loci have been identified for use in forensic analysis, including those systems which contain

variable number of tandem repeats (VNTR-systems) and systems containing short tandem repeats (STR-systems). One of the most promising newer techniques involves simultaneous amplification of STR-loci with the PCR-method (multiplex PCR), because it can save time and material. Nevertheless much of the controversy about forensic use of DNA has involved population genetics. To assess the probability that DNA from a randomly selected person has the same DNA-profile as the evidence DNA, we need to know the frequency of that particular profile in the population. Until now, for most of the STR-systems, databases are available only for larger population groups (such as U.S. caucasian or african american), neglecting the possibility of effects based on population substructure. Therefore, we work on the establishment and validation of an allele frequency database for the south of Germany which includes the STR-systems D3S1358, vWA, FGA, TH01, CSF1PO, TPOX, D5S818, D13S317 and D7S820. This work includes statistical interpretation of allele frequencies based on general population genetics as well as the characterization of alleles which have not been identified yet.

Since 1998, the federal criminal police office of Germany (BKA) is establishing a central genetic database of offenders and suspects to facilitate comparisons with biological samples of criminal offences. The eight obligatory genetic loci of this database are TH01, SE33, vWA, FGA, D21S11, D3S1358, D8S1179 and D18S51. As there existed no commercially available kit comprising all these systems for coamplification, and with regard to the large numbers of samples expected for systematical analysis, we are developing new PCR multiplex systems which allow a simultaneous analysis of these loci. In the background of a change in guidelines for paternity testing this work has to be extended on altogether 12 loci located on at least 10 different chromosomes.

Principal Investigator: **Dr. rer. nat. Th. Lederer**

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hantschel M, Hausmann R, Lederer T, Martus P, Betz P (1999) Population genetics of 9 short tandem repeat (STR) loci - DNA typing using the AmpFISTR Profiler™ PCR Amplification Kit. *Int J Legal Med* 112: 393-5

Lederer T, Seidl S (2000) Die Bedeutung der mitochondrialen DNA bei der gerichtlichen Begutachtung von Mikrosproben. *Praxis der Naturwissenschaften - Biologie*, 49:14-17

Lederer T, Seidl S, Graham B, Betz P (2000) A New Pentaplex PCR System for Forensic Casework Analysis. *Int J Legal Med* 114: 87-92

Lederer T, Betz P, Seidl S (2001) DNA analysis of fingernail debris using different PCR multiplex systems: a case report. *Int J Legal Med* 114: 263-266.

## 6. Lungenmorphologie asphyktischer Todesfälle

Ein weiteres Forschungsprojekt stellte die morphometrische Analyse von Lungenveränderungen bei asphyktischen Todesfällen (Erwürgen, Erdrosseln, Erhängen) dar.

Mit Hilfe einer computergestützten Bildanalyse soll geprüft

werden, ob im Vergleich zu Kontrollfällen (isoliertes Schädel-Hirn-Trauma) signifikante Unterschiede in der Lungenmorphologie erfasst werden können. Vorteil dieses Verfahrens ist die Möglichkeit einer exakten und reproduzierbaren Messung eindeutig definierter morphologischer Parameter (Alveolenflächen, Septendicke). Bei einer ersten Fallanalyse im Rahmen einer medizinischen Dissertation konnten bereits bei einer relativ geringen Fallzahl z.T. signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden, die jedoch anhand höherer Fallzahlen noch verifiziert werden müssen. Die deutlichsten Unterschiede zeigten sich hierbei in der Dicke der Alveolarsepten, die in der Gruppe "Erhängen" am stärksten ausgeprägt war.

Ziel dieser Untersuchung ist es, weitere Parameter für die Routinediagnostik zu finden, die eine Unterscheidung zwischen den verschiedenen asphyktischen Todesarten ermöglichen.

Projektleiter: **Dr. med. H. Bock**

## Lung morphology of asphyctic deaths

A further research project presented the morphometric analysis of lung alterations in cases of asphyctic death (manual strangulation, strangulation by ligature, hanging). By use of a computer-based image analysis it is to be proofed, whether significant differences can be recorded in lung morphology compared to findings in a control group (isolated cranio-cerebral trauma). Advantage of this method is the possibility of an exact and reproducible measurement of clearly defined parameters (alveolar space, average thickness of the alveolar wall). At a first evaluation as part of a medical dissertation significant differences between these groups could be shown previously on relatively low number of cases. However, the results have to be proofed by investigating a higher number of cases.

The thickness of the alveolar wall showed the most distinct differences between the groups, which was most obviously in the group "hanging".

The purpose of this research project is to find further parameters for differentiating between the various forms of asphyctic death in forensic casework.

Principal Investigator: **Dr. med. H. Bock**

## 7. Nachweis von Psychopharmaka mittels SERS-Spektroskopie – Kopplung von HPLC und SERS

Als Nachweis für das Vorhandensein psychoaktiver oder anderer forensisch interessanter Substanzen werden vor allem die entsprechenden Massenspektren herangezogen. Als Meßgeräte dienen Massenspektrometer (MS) mit vorgeschaltetem gaschromatographischen (GC-MS) oder flüssigkeitschromatographischen (LC-MS) Trennsystem. Eine sichere Identifi-

zierung forensisch relevanter Verbindungen wäre prinzipiell auch durch schwingungsspektroskopische Meßmethoden (Infrarot- oder Raman-Spektroskopie) gewährleistet. Entsprechende Messungen werden jedoch einerseits durch die niedrige Konzentration interessierender Substanzen im jeweiligen Untersuchungsmaterial, andererseits durch die häufige Gegenwart fluoreszierender Verunreinigungen erschwert. Bei der SERS (Surface Enhanced Raman Scattering) Spektroskopie werden hingegen durch Wechselwirkung mit aktiven Oberflächen die Raman-aktiven Schwingungs-Moden vieler relevanter Moleküle mit einem hohen Faktor verstärkt, während Fluoreszenz-Effekte unterdrückt werden. So konnte die Eignung von SERS zur Identifizierung insbesondere von Amphetaminderivaten in illegalen Betäubungsmitteln (Speed, Ecstasy) bei Anwesenheit von Störsubstanzen (z.B. Streck-/Bindemitteln, Farbstoffen) gezeigt werden. Eine deutliche Erhöhung der Nachweisempfindlichkeit und -Selektivität wurde darüber hinaus durch die Kopplung von HPLC (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie) und SERS erreicht, die zudem für verschiedene Fragestellungen eine kostengünstige Alternative zur LC-MS erwarten läßt.  
Projektleiter: Dr. rer. nat. B. Schwarze

### Identification of psychoactive drug molecules utilizing SERS spectroscopy – linking of HPLC with SERS

As a reliable method to the identification of psychoactive substances in forensic samples confirms especially the mass spectroscopy in combination with gas chromatographic (GC-MS) or liquid chromatographic (LC-MS) separation systems. A verification of substances by vibrational spectroscopic methods (IR, Raman) is also ensured but measurements are often complicated by low concentrations of the analytes or disturbed by matrix effects such as unwanted fluorescence. In contrast, SERS (Surface Enhanced Raman Scattering) spectroscopy enables the detection of molecules in comparatively low concentrations by intensification of Raman active vibrational modes by interaction with active surfaces and simultaneously quenching of fluorescence. The suitability of the method could be demonstrated especially by identifying amphetamine derivatives in illicit drug samples (Speed, XTC) in presence of interfering substances (e.g. colors, matrix). Further increase of sensitivity and selectivity could be obtained by linking of SERS with High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Additionally this system could be a competitive alternative for using LC-MS.  
Principal investigator: Dr. rer. nat. B. Schwarze

#### Ausgewählte Publikation / Selected Publications

Sägmüller B., Schwarze B., Brehm G., Schneider S. (2001) Application of SERS spectroscopy to the identification of (3,4-methylenedioxy)amphetamines in forensic samples utilizing matrix stabilized silver halides. *Analyst* 126: 2066-2071

### 8. Verkehrsmedizin/Toxikologie: Der „ToxiQuick“-Schnelltest zum Drogennachweis in Speichel

Neben der Beeinflussung durch Alkohol gewinnt der Konsum illegaler Drogen wie Amphetamine, Cannabinoide, Heroin und Cocain zunehmende Bedeutung in verkehrsrechtlichen Fragen. Während alkoholisierte Verkehrsteilnehmer jedoch spätestens durch die Messung der Atemalkoholkonzentration relativ einfach, schnell und sicher im Rahmen einer polizeilichen Kontrolle entdeckt werden, ist eine Beeinflussung durch andere Drogen nicht immer ohne Weiteres erkennbar. Insbesondere seitens der Polizei werden daher, zumindest für die wichtigsten Drogen, praktikable Testmethoden gefordert. Die Entwicklung von Urinschnelltests wurde diesem Anspruch jedoch nur teilweise gerecht, da die Urinentnahme mit Schwierigkeiten verbunden ist (z.B. mangelnde Durchführbarkeit vor Ort oder leere Harnblase). Deshalb bieten unterschiedliche Hersteller inzwischen auch Speicheltests an. Im Bereich des Polizeipräsidiums Mittelfranken wird seit Anfang 2001 ein Pilotversuch mit einem Produkt der Fa. Biomar („ToxiQuick Drogenscreening“) zum Nachweis unterschiedlicher Betäubungsmittel bei Verkehrsteilnehmern durchgeführt. Dieser auf immunochemischen Reaktionen basierende Schnelltest kann durch Einhängen verschiedener Teststreifen für die jeweils zu bestimmenden Parameter in Speichel- oder Urinproben verwendet werden. Im Anschluß an den Test werden Blutproben entnommen, welche am Institut für Rechtsmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg chemisch-toxikologisch untersucht werden. In Zusammenarbeit mit dem Polizeipräsidium Mittelfranken erfolgt im Rahmen einer Studie ein Ergebnisvergleich sowie die weitere wissenschaftliche Auswertung.

Projektleiter: Dr. rer. nat. B. Schwarze

### Traffic medicine/Toxicology: Evaluation of the „ToxiQuick“-test

Among the influence of alcohol the consumption of illicit drugs like amphetamines, cannabinoids, heroin and cocaine becomes of increasing importance in road traffic and concerning points of law. Road users driving under the influence of alcohol can be detected quite easily and quickly by evidential breath analysis in roadside checkings, whereas the impairment caused by other drugs cannot always be recognized. Therefore, especially constabulary demands reliable methods to assure the intoxication at least for the most common narcotic drugs. The development of kits used in urine testing settles this claims just in part, as winning samples of urine may raise certain difficulties such as lack of feasibility due to an empty urinary bladder. In the meantime different producers offer kits that can be used in samples of saliva, which seems to be more handy. Since the beginning of 2001 in the area of the police



headquarter of Middle Franconia a pilot project with a product by Biomar Diagnostic Systems GmbH („ToxiQuick drugscreening) to prove the presence of narcotics in saliva of road users is carried out. This test is based on immunochemical reactions and works with a number of different stripes, according to the number of drugs that are supposed. These stripes can be put into samples of saliva or urine. Thereafter, samples of blood are taken for the purpose of a thorough toxicological investigation at the institute of legal medicine at the university of Erlangen-Nuremberg. The results gained in saliva are compared with those of blood. A scientific survey in cooperation with the police headquarter is implemented.

Principal investigator: Dr. rer. nat. B. Schwarze

#### **Finanzierung der aufgeführten Forschungsbereiche / Funding**

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. P. Betz*  
Zuwendung Dritter, Industrie

#### **Anhang / Appendix**

##### **Habilitationsverfahren**

Priv. Doz. Dr. med. Roland Hausmann: Morphologische Untersuchungen zur forensischen Altersbestimmung von Hirnkontusionen bei gedecktem Schädel-Hirn-Trauma des Menschen. 18.05.2000

##### **Dissertationen / Doctorate theses**

Brückner, Kerstin: Kognitive Funktionsstörungen bei niedrigen Alkoholisierungsgraden. Erlangen-Nürnberg, 21.12.1999

Bock, Horst: Forensische Anwendungsmöglichkeiten der computergestützten Bildanalyse am Beispiel der Lungenmorphologie asphyktischer Todesfälle. Erlangen-Nürnberg, 17. 07. 2001

##### **Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. Peter Betz

Mitglied des Fachbergergremiums im Gebiet Rechtsmedizin der Bayerischen Landesärztekammer

Delegierter der Dt. Gesellschaft für Rechtsmedizin im „European Council of Legal Medicine“

Reviewer-Tätigkeit für „Forensic Science International“ und „The Histochemical Journal“

Editorial Board "Rechtsmedizin"

Editorial Board "International Journal of Legal Medicine"

Priv. Doz. Dr. Roland Hausmann

Editorial Board "International Journal of Legal Medicine"

##### **Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses**

9. Frühjahrstagung - Region Süd - der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin, 26./27.05.2000, Nürnberg

##### **Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

HPLC HP1100 (Fa. Hewlett Packard)

Primarius-6 Säulenschaltung (Fa. Bio-Rad)

GC/MS 5973 (Fa. Hewlett Packard)

Autosampler GC (Fa. Hewlett Packard, Fa. Chromtech)



## Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin Lehrstuhl für Arbeits- und Sozialmedizin

Institute and Policlinic for Occupational, Social, and Environmental Medicine  
 Chair of Occupational and Social Medicine

Schillerstraße 25 und 29, D-91054 Erlangen  
 Tel.: ++49 (0)9131/85-22312  
 Fax: ++49 (0)9131/85-22317  
<http://www.arbeitsmedizin.uni-erlangen.de>  
 E-Mail: [Hans.Drexler@rzmail.uni-erlangen.de](mailto:Hans.Drexler@rzmail.uni-erlangen.de)

**Ansprechpartner / Contact:**  
 Dipl.-Ing. K.H. Schaller  
 Tel.: ++49 (0)9131/85-26127  
 Fax: ++49 (0)9131/85-22317  
 E-Mail: [KH.Schaller@rzmail.uni-erlangen.de](mailto:KH.Schaller@rzmail.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Drexler, Hans	Prof. Dr. med. <i>Vorstand des Institutes ab 17.04.2000 / Head of the Institute since 17.04.2000</i>	<a href="mailto:Hans.Drexler@rzmail.uni-erlangen.de">Hans.Drexler@rzmail.uni-erlangen.de</a>	-22312
Lehnert, Gerhard	Prof. Dr. med. Dr. h.c. <i>Vorstand des Institutes bis 16.04.2000 / Head of the Institute until 16.04.2000</i>		-26122
Raithel, Hans-Jürgen	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.		-26120
Angerer, Jürgen	Prof. Dr. rer. nat.	<a href="mailto:angerer@asumed.med.uni-erlangen.de">angerer@asumed.med.uni-erlangen.de</a>	-26131
Kraus, Thomas	Priv. Doz. Dr. med.	bis 26.09.2001	
Letzel, Stephan	Priv. Doz. Dr. med. Dipl.-Ing.	bis 31.08.2001	
Weber, Andreas	Priv. Doz. Dr. med.	bis 30.09.2000	
Wrbitzky, Renate	Priv. Doz. Dr. med.	bis 31.03.2000	

### Forschungsschwerpunkte

- Quantitative Erfassung von Gefahrstoffen in biologischem Material und deren Wirkungen in Arbeits- und Umweltmedizin
- Hautresorption von Gefahrstoffen in Arbeits- und Umweltmedizin
- Klinische Arbeits- und Umweltmedizin
- Beanspruchung durch psychomentele Belastungen

### Research Focus

- Quantitative assessment of hazardous substances in biological materials and their effects in occupational and environmental medicine
- Absorption of hazardous substances via skin in occupational and environmental medicine
- Clinical occupational and environmental medicine
- Effects caused by psychomental load at the workplace

## Vorwort

Arbeitsmedizin ist definiert als die Lehre von den Wechselbeziehungen zwischen Arbeit und Beruf einerseits, sowie dem Menschen, seiner Gesundheit und seinen Krankheiten andererseits. Die Definition basiert im wesentlichen auf dem Konzept von Belastung und Beanspruchung. Die Validierung der Belastung durch Gefahrstoffe und ihre Aufnahmepfade, wie z. B. durch Hautresorption aber auch die Quantifizierung von psychomentalen Belastungen sind deshalb Schwerpunkte der arbeitsmedizinischen Forschung. Als Beanspruchung bezeichnet man Veränderungen des Organismus, die durch diese Belastung hervorgerufen werden. Bei den ausgelösten Wirkungen reicht das Spektrum von biochemischen und biologischen Effekten über psychomentale Veränderungen, wie Herzfrequenzvariabilität oder Änderungen im psychosozialen Befinden bis hin zu klinisch manifesten Erkrankungen. Letztere werden jedoch durch eine gezielte Sekundärprävention vom Arbeitsmediziner bereits im Vorfeld erfasst (biochemische und biologische Wirkungen ohne Krankheitswert). Die aufgeführten Forschungsbereiche sind durch das klassische Belastungs-Beanspruchungskonzept charakterisiert und berücksichtigen den gesamten Bereich arbeitsplatzbedingter Belastungen. Dies in der Arbeitsmedizin validierte Konzept hat auch in der Umweltmedizin an Bedeutung gewonnen und die Erkenntnisse sind auf die Belange der Umweltmedizin übertragbar. Umweltmedizinische Fragestellungen sind deshalb mit steigender Tendenz weitere Schwerpunkte unserer wissenschaftlichen Arbeiten.

## Preface

Occupational medicine is defined through the teachings of exchange relationships between work and occupation on one hand, as well as the people, their health and diseases on the other hand. The definition is based on the concept of exposure and effect. The validation of exposure through hazardous substances and the routes of absorption, e.g. skin absorption but also the assessment of psychological stress are main topics for research in occupational medicine, at present. Effects indicate changes in the human organism which are caused through exposure. The spectrum of effects range from biochemical and biological effects to psychomental changes, heart frequency variations or changes in psychosocial health to clinical manifest diseases. The areas of research mentioned in the following are characterised by the classical stress and strain concept and consider the whole spectrum of occupationally caused load. This in occupational medicine validated concept gained importance also in environmental medicine. Environmental medical questions show increasingly significance in our scientific work.

## 1. Quantitative Erfassung von Gefahrstoffen in biologischem Material und deren Wirkungen in Arbeits- und Umweltmedizin

### Erfassung der Exposition und Beanspruchung – Biomonitoring, Methodenentwicklung

Im Bereich der arbeits- und umweltmedizinischen Toxikologie stellt das Biomonitoring eine Maßnahme der Individualprävention dar, bei der das Ausmaß der Gefahrstoffbelastung des Menschen und der daraus resultierenden gesundheitlichen Beanspruchung erfasst wird. Das Biomonitoring hat in Deutschland und in der Europäischen Union bei der arbeitsmedizinischen Vorsorge und in der Prävention einen hohen Stellenwert erlangt.

Das Biomonitoring beinhaltet die quantitative Erfassung der inneren Belastung durch die Bestimmung der Gefahrstoffe und deren Metabolite im biologischen Material (Belastungsmonitoring), es können aber auch Wirkungen des Schadstoffes auf dem Organismus gemessen werden (Biologisches Effektmonitoring). Immer mehr an Bedeutung gewinnt aus wissenschaftlicher Sicht das biochemische Effektmonitoring. Man versteht darunter im wesentlichen die Quantifizierung von Reaktionsprodukten mutagener Substanzen, die kovalent als Addukte an Makromoleküle wie Proteine und DNA gebunden sind.

Voraussetzung für das Biomonitoring sind empfindliche und spezifische analytische Verfahren, mit denen sich die verschiedenen Parameter in Körperflüssigkeiten bestimmen lassen. Die Entwicklung derartiger Methoden, insbesondere für das Adduktmonitoring, ist ein Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeiten an unserem Institut. Die Entwicklung neuer analytischer Methoden basiert auf dem Einsatz von Kombinationen der Chromatographie mit der Massenspektrometrie (GC/MS und LC/MS) sowie einer modernen Elementanalytik (GF-AAS und ICP/MS). Diese Forschung wird insbesondere durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert.

### Analytische und arbeitsmedizinische Beurteilung der Exposition – Qualitätssicherung, Grenzwertevaluierung

Ziel jeder arbeitsmedizinisch/umweltmedizinisch-toxikologischen Untersuchung ist ein ärztlicher Befund, der sich auf ein analytisch zuverlässiges Laborergebnis stützt. Dieses Laborergebnis muss mit den entsprechenden Ergebnissen anderer Laboratorien sowie den einschlägigen Referenz- und Grenzwerten (BAT-Wert, BL-Wert, EKA) vergleichbar sein. Die Voraussetzungen dafür müssen durch die Verwendung von dem Stand der Technik entsprechenden Analyseverfahren und die strikte Einhaltung einer Qualitätssicherung geschaffen werden.

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. haben wir das derzeit weltweit um-

fassenste externe Qualitätssicherungsprogramm zur Bestimmung von Biomonitoringparametern in Vollblut, Plasma und Urin entwickelt und organisieren derzeit das 29. externe Qualitätssicherungsprogramm. Es umfasst 102 Messparameter und es nehmen ca. 400 Laboratorien aus der gesamten Welt an diesem Programm teil. Das Programm findet eine weltweit breite Akzeptanz.

Neben der Bereitstellung analytisch zuverlässiger Befunde müssen dem Mediziner wissenschaftlich evaluierte biologische Grenzwerte zur Beurteilung des Befundes an die Hand gegeben werden. Die DFG hat deshalb eine Arbeitsgruppe der Arbeitsstoffkommission mit unabhängigen Wissenschaftlern zur Aufstellung von Grenzwerten etabliert. Die Leitung und Organisation dieser Arbeitsgruppe ist an unserem Hochschulinstitut installiert. Diese Tätigkeiten tragen wesentlich zum Erfolg des Biomonitorings in Deutschland und in den EU-Staaten bei.

### **Quantitative assessment of hazardous substances in biological materials and their effects in occupational and environmental medicine**

#### **Assessment of exposure and effect – biological monitoring, evaluation of methods**

In occupational/environmental-medical toxicology biological monitoring represents a measure of the individual prevention with which the exposure against hazardous substances of human beings as well as health effects resulting from this exposure can be assessed. In occupational medicine biological monitoring has attained high value in Germany and in the European Union for health surveillance examinations and in the prevention. Biological monitoring considers the quantitative assessment of the internal exposure by the determination of the hazardous substances and their metabolites in biological monitoring (dose monitoring). However effects of these hazardous substances on the human organism can also be measured (biological effect monitoring). The biochemical effect monitoring gains from a scientific point of view more and more important. This monitoring considers the determination of reaction products of mutagenic substances which are bound covalently as an adduct to macromolecules like proteins and DNA.

A prerequisite for biological monitoring are sensitive and specific analytical methods with which the various parameters can be determined in body fluids like blood and urine. The evaluation of such analytical methods particularly for the monitoring of adducts is a main topic of our scientific work. The development of analytical methods nowadays is based on the use of the combination of chromatographic techniques with mass spectrometry (GC/MS and LC/MS/MS) as well as on modern analytical

techniques for the determination of metals in body fluids (GF-AAS and ICP/MS). This research is sponsored particularly by the Deutsche Forschungsgemeinschaft.

### **Analytical and medical evaluation of exposure – quality assurance, establishment of biological threshold limits**

Aim of each occupational/environmental-toxicological examination is the establishment of a medical finding which is based on analytically reliable result. The result must be comparable with the corresponding results of other laboratories as well as with the relevant reference values and biological limit values (biological tolerance values at the workplace – BAT, biological guiding values – BLW, exposure equivalents to carcinogenic substances – EKA). The prerequisites of it must be achieved by the use of standard operational analytical procedures and the strict use of a quality assurance program. On the half of the German Society of Occupational and Environment Medicine e.V. we have organised an external quality assurance program for biological monitoring which is world-wide the most extensive. At present we are organising the 29<sup>th</sup> external quality assurance program. It comprises 102 analytes and around 400 laboratories from all over the world participate in this program.

Besides the availability of analytically reliable results scientifically evaluated biological threshold limit values must be provided for the physician. Therefore, the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) has established a working group within the Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area with independent scientists for the evaluation of biological limit values. This working group is located in our institute. These activities contribute essentially to the success of the biological monitoring in Germany and in the member states of the European Union.

#### **Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Prof. Dr. D. Lison, Brussels

Prof. Dr. L. Alessio, Brescia

Dr. H. Käfferlein, Triangle Park, NC

Prof. Dr. H. W. Rüdiger, Wien

Biological Exposure Indices Committee of the American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), Cincinnati, USA

Dr. P. Weber, Quebec

Dr. M. Pekari, Helsinki

#### **Finanzierung / Funding**

*Projektleiter / Principal Investigator: H. Drexler, J. Angerer*  
Marohn-Stiftung, Erlangen, „Untersuchung von DNA-Addukten in menschlichen Körperflüssigkeiten“  
Laufzeit: 01/2001-12/2002,

*Projektleiter / Principal Investigator: J. Angerer*  
DFG; AN 107/15-1 und /15-3, „Biochemisches Effektmonitoring bei beruflicher Belastung durch Dimethylformamid (DMF)“  
Laufzeit: 09/1997 - 03/2001 und 04/2001 - 03/2003

*Projektleiter / Principal Investigator: J. Angerer*  
Bayerische Forschungsförderung, München, „8-Hydroxy-2-deoxyguanosin im Urin als Biomarker des oxidativen Stress“  
Laufzeit: 11/1999-08/2001

*Projektleiter / Principal Investigator: J. Angerer*  
Forschungszentrum Karlsruhe, PUG U 97 009 und BWB 20007, „Belastung und Beanspruchung der Allgemeinbevölkerung durch Nitro- und Aminoaromaten“  
Laufzeit: 10/1997-09/2000 und 01/2001-12/2002

*Projektleiter / Principal Investigator: J. Angerer*  
DFG, AN 107/16-1, „Biologisches Monitoring von Phthalsäurediester-Belastungen“  
Laufzeit: 09/1999-02/2002

*Projektleiter / Principal Investigator: H. Drexler, J. Angerer*  
Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg, „Belastung und Beanspruchung durch aromatische Amine bei der Teeraufbereitung“

*Projektleiter / Principal Investigator: J. Angerer*  
Stiftung für Verhalten und Umwelt, VERUM, München, „Belastung der Allgemeinbevölkerung durch Pflanzenschutzmittel“  
Laufzeit: 09/1999 - 06/2002

*Projektleiter / Principal Investigator: J. Angerer*  
Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Bonn - St. Augustin, „Belastung und Beanspruchung des Menschen durch polykondensierte aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)“  
Laufzeit: 01/1999-09/2001

*Projektleiter / Principal Investigator: J. Angerer*  
DFG, AN 107/8-12 und /8-13, „Arbeitsgruppe Analytische Chemie der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft“  
Laufzeit: 02/1999-03/2001 und 04/2001-03/2003

*Projektleiter / Principal Investigator: G. Lehnert*  
DFG, LE 238/3-12, /3-13, /3-14, /3-15, /3-16, „Biologisches Monitoring - Objektivierung und Quantifizierung von Belastungen und Beanspruchungen (Effekte) in biologischem Material“

*Projektleiter / Principal Investigator: H. Drexler, K. H. Schaller, J. Angerer, D. Weltl*  
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V., „Externe Qualitätssicherung des Biomonitorings in Arbeits- und Umweltmedizin“

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Deutsche Forschungsgemeinschaft: Analysis of Hazardous Substances in Biological Materials. Vol. 1-7 (1985 - 2001) Angerer J, Schaller KH (Hrsg) Wiley VCH, Weinheim

Greim, H., Lehnert G. (Hrsg.): Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte (BAT-Werte). Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Wiley-VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1998 - 2001

Hardt J, Appl U, Angerer J (1999) Biological Monitoring of exposure to piri-mid-carb: hydroxypyrimidines in human urine. *Toxicol Lett* 107: 89-93

Käfferlein H U, Angerer J (1999) Determination of N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl) cysteine (AMCC) in the general population using gas chromatography-mass spectrometry. *J Environ Monit* 1: 465-469

Lehnert G, KH Schaller, J Angerer (1999) Report on the status of the external quality-control programs for occupational-medical and environmental-medical toxicological analyses in biological materials in Germany. *Int Arch Occup Environ Health* 72: 60-64

Gündel J, Schaller KH, Angerer J (2000) Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in a fireproof stone producing plant: biological monitoring of 1-hydroxypyrene, 1-, 2-, 3- and 4-hydroxyphenanthrene, 3-hydroxybenz(a)anthracene and 3-hydroxybenzo(a)pyrene. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 270-274

Weiß T, Ewers U, Flieger U, Angerer J (2000) Innere Belastung der Allgemeinbevölkerung mit Amino- und Nitroaromatischen Verbindungen. *Umweltmed Forsch Prax* 5 (2): 101-106

Heudorf U, Angerer J (2001) Metabolites of Pyrethroid Insecticides in Urine Specimens: Current Exposure in an Urban Population in Germany. *Environ Health Perspect*, Vol. 109 (3): 213-217

Käfferlein HU, Angerer J (2001) N-methylcarbamoylated valine of hemoglobin in humans after exposure to N,N-dimethylformamide: Evidence for the formation of methyl isocyanate? *Chem Res Toxicol* 14: 833 - 840

## 2. Hautresorption von Gefahrstoffen in Arbeits- und Umweltmedizin

Die Bedeutung der Hautresorption für die innere Belastung mit arbeits- und umweltrelevanten Gefahrstoffen wird in den letzten Jahren zunehmend beachtet. Mit einer speziellen Kennzeichnung hautresorbierbarer Gefahrstoffe warnen verschiedene arbeits- und umweltmedizinische Organisationen vor diesem Belastungspfad. Bei der Quantifizierung der Hautresorption ist man derzeit auf verschiedene, zum Teil nur schwer miteinander vergleichbare Modelle angewiesen. Im Vordergrund stehen dabei Tierversuche, wobei die Übertragbarkeit auf die Situation der menschlichen Haut oftmals fraglich ist. Da mit zurückgehender Luftbelastung an Arbeitsplätzen die Hautresorption mehr an Bedeutung gewinnt und da aufgrund der verbesserten analytischen Methoden hautresorbierbare Fremdstoffe auch bei nicht beruflich Exponierten nachweisbar sind, stellt die Hautresorption ein prioritäres Forschungsgebiet für die Fächer Arbeits- und Umweltmedizin dar.

Die wissenschaftlichen Projekte am Erlanger Institut, die auf die Hautresorption fokussieren, lassen sich in drei Gruppen gliedern. Erstens wird in Felduntersuchungen durch eine differenzierte Betrachtung der Daten des Ambient- und des Bio-Monitorings unter Berücksichtigung der Arbeitsplatzbedingungen der hautresorbierte Anteil qualifiziert erfasst. Zweitens werden mit verschiedenen in vitro-Modellen (statische Diffusionskammer, Mikrodialyse an frisch exzidierte menschlicher Haut) und mit in vivo-Modellen (Mikrodialyse an Probanden) die Einflussfaktoren auf die Hautresorption untersucht. Diese Projekte werden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie von der Europäischen Union umfangreich gefördert. Drittens beschäftigen wir uns mit der Bewertung der Hautresorption für die Festlegung arbeitsmedizinischer Grenzwerte im Rahmen der Tätigkeit für die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG. Die ad-hoc-Gruppe Hautresorption hat eine Systematik zur Markierung hautresorbierbarer Arbeitsstoffe entwickelt, die international viel beachtet wird. Die Arbeitsgruppe unter der Leitung von Prof. Drexler nimmt die entsprechenden Kennzeichnungen hautresorbierbarer Stoffe in Deutschland vor.

### Absorption of hazardous substances via skin in occupational and environmental medicine

The importance of skin absorption for internal exposure with hazardous substances relevant in the environment and in the workplace is considered during the last years increasingly. Specific labelling of chemical substances which can penetrate the skin with a skin notation by various occupational and environmental medical organisations call attention to this route of uptake. At present the assessment of skin penetration is based on different models which can

be compared only with difficulties. Primarily animal experiments are carried out but the transferability on the situation of the human skin is often doubtful. Compared to inhalative exposure at the workplace cutaneous absorption is of increasing importance in the field of research in occupational as well as in environmental medicine. Research projects carried out in our institute dealing with skin absorption can be divided in three groups. Firstly, in field studies the uptake which can be absorbed percutaneously is assessed qualitatively taking into account the workplace conditions. Secondly, on the basis of different in vitro models (static diffusion chamber, microdialysis on freshly excized human skin) and with in vivo models (microdialysis of volunteers) the influence factors for skin absorption are assessed. These projects are sponsored by the Deutsche Forschungsgemeinschaft and the European Union. Third, we are engaged in the evaluation of skin penetration for the establishment of occupational medical threshold limit values. Within this activity for the Commission for the Assessment of Hazardous Substances of the DFG an ad hoc group "skin absorption" has developed a systematic approach for the labelling of hazardous substances which can penetrate via human skin. The DFG working group headed by Prof. Drexler is responsible in Germany to label chemical substances with a skin designation.

#### **Internationale Kooperationen / International Collaborations**

SCOEL (Scientific Committee of Occupational Exposure Limits - EU)

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, USA)

#### **Finanzierung / Funding**

*Projektleiter / Principal Investigator: H. Drexler, K. H. Schaller, G. Korinth*  
EU, „Evaluierung und Prädiktoren einer Hautresorption von Gefahrstoffen“  
Laufzeit: 01/2001-12/2003

*Projektleiter / Principal Investigator: H. Drexler*  
DFG, DR 360/2-2, „Die Penetration von Gefahrstoffen durch die Haut in vivo am Beispiel von 2-Butoxyethanol und Toluol“  
Laufzeit: 03/2001 - 02/2003

*Projektleiter / Principal Investigator: H. Drexler*  
DFG, „Ad hoc-Arbeitsgruppe „Hautresorption“ der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft“

#### **Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Sartorelli P, Andersen HR, Angerer J, Corish J, Drexler H, Goen T, Griffin P, Hotchkiss SA, Larese F, Montomoli L, Perkins J, Schmelz M, van de Sandt J, Williams F (2000) Percutaneous penetration studies for risk assessment. *Environ Toxicol Pharmacol* 1;8:133-152

### **3. Klinische Arbeits- und Umweltmedizin**

Eine wichtige Aufgabe der Arbeitsmedizin ist es, physiologische und pathophysiologische Veränderungen weit im Vorfeld einer manifesten Erkrankung zu erfassen. Die Folgeschäden der Belastungen an Arbeitsplätzen vergangener Jahrzehnte, aus der erhebliche sozialmedizinische Probleme resultieren können, wie die asbestinduzierten Malignome der Atemwege zeigen, sind nach wie vor ein wissenschaftliches Betätigungsfeld der klinischen Arbeitsmedizin. Aktuelle Fra-

gestellungen ergeben sich immer dann, wenn neue Arbeitstechniken oder Arbeitsstoffe eingeführt werden. Beispielfhaft seien hier neue Schweißverfahren bei der Aluminiumverarbeitung oder die Umstellung auf alternative Lösemittel (als Ersatzstoffe für klassische Lösemittel), verbunden mit einer höheren Beanspruchung der Haut der exponierten Arbeitnehmer, genannt. Weiterhin stellen allergische Erkrankungen am Arbeitsplatz auch bei deutlich verbesserten arbeitsplatzhygienischen Bedingungen nach wie vor ein großes Problem dar. Ein wichtiger Schwerpunkt der klinischen Arbeitsmedizin am Erlanger Institut ist daher die Quantifizierung der Belastung und der Beanspruchung durch sensibilisierende Arbeitsstoffe.

Da der Arbeitsmediziner präklinischen Veränderungen besondere Beachtung schenken muss, werden neue sensitive diagnostische Verfahren wie die Aerosolmorphometrie oder die Analyse des Atemkondensates eingesetzt, um zu prüfen, ob sich hier diagnostische Vorteile bei beruflich bedingten Gesundheitsstörungen ergeben.

Im Bereich der klinischen Umweltmedizin wird, analog zu arbeitsmedizinischen Fragestellungen, die Exposition (Belastung) und die damit unter Umständen verbundenen Gesundheitsstörungen (Beanspruchung) quantifiziert und der Kausalzusammenhang kritisch geprüft. Hier kommt universitären Hochschulinstituten insbesondere die Aufgabe zu, schnell und adäquat zu reagieren, wenn in der Öffentlichkeit bei gegebenen Anlass hohe Belastungen, wie z. B. durch PCB in Schulen und daraus abgeleitete Kausalzusammenhänge postuliert werden.

### **Clinical occupational and environmental medicine**

An important task of occupational medicine is the assessment of physiological and pathophysiological changes far in the approach of manifest diseases. Diseases as a response to an exposure in workplaces of the last decades are still a scientific field of activity of clinical occupational medicine. For example substantial social-medical problems can result from asbestos-induced malignoms of the respiratory tract system. Current questions always arise when new technologies or working materials are introduced. Exemplarily new welding techniques used in the aluminium processing industry or the replacement of classical solvents by alternative solvents with a higher risk of skin irritations of the exposed employees are named. Furthermore allergically mediated diseases at the workplace also with clearly improved workplace-hygienic conditions still place a problem. Therefore, an important topic of clinical occupational medicine at our institute is the assessment of exposure and effect by sensitising working materials. Because the plant physician must give special attention to preclinical changes, new sensitive diagnostic procedures are used like the aerosolmorphometry or the analysis of the

breath condensate to examine whether diagnostic advantages arise by occupationally caused disorders. In the field of environmental medicine analogously to occupational medical questions exposure and effects must be assessed and the causal relationship must be proved critically. University institutes particularly have to offer fast and adequate approaches if in the public with given occasions high exposure to chemical agents are postulated, e. g. PCB exposure in schools and from it derived causal relationships .

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

University Hospital, Dept. of Occupational and Environmental Medicine, Lund, Schweden

Prof. John Parker, NIOSH und West Virginia University, Morgantown, USA

Prof. Yukinori Kusaka, Dept. of Environmental Health, Fukui Medical University, Japan;

Dr. Tapio Vehmas, Finnish Institute of Occupational Health, Finnland

Dr. Pierre A. Gevenois, Hospital Erasme, Universite Libre de Bruxelles

Prof. Marc Letourneux, Service de medicine du travail, Caen Cedex, Frankreich

Dr. Michael D. Crane, Radiology Department, Llandough Hospital, Glamorgan, Wales

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: S. Letzel*

Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Arbeitsgemeinschaft der Metall-Berufsgenossenschaften, „Aluminiumbedingte Erkrankungen im Bereich der Arbeitswelt“

Laufzeit: 01/1999-03/2004

*Projektleiter / Principal Investigator: H. J. Raithe, T. Kraus*

Siemens AG, UB Med, „Früherkennung berufsbedingter Lungenkreberkrankungen - Aussagemöglichkeiten der Volumetrie“

*Projektleiter / Principal Investigator: H. J. Raithe, T. Kraus*

Berufsgenossenschaft der Feinmechanik und Elektrotechnik, Köln; Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, HVBG, Bonn-Sankt Augustin, „Optimierung der Sekundärprävention bei asbeststaubassoziierten Mesotheliom- und Lungenkreberkrankungen“

Laufzeit: 01/2001-12/2004

*Projektleiter / Principal Investigator: H. Drexler, H. C. Broding*

Adolph-Rohrschneider-Stiftung, „Immunologisches Biomonitoring zur Risikoerfassung bei Exposition gegenüber sensibilisierenden Arbeitsstoffen“

*Projektleiter / Principal Investigator: H. Drexler*

EU, 2. Förderprogramm BIO Med II, „Respiratorische allergische und nicht allergische Sensibilisierung gegenüber niedermolekularen organischen Stoffen-organische Säureanhydride als experimentelle Modelle“

*Projektleiter / Principal Investigator: H. Drexler, G. Korinth*

Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG) und die Berufsgenossenschaft Druck und Papierverarbeitung, „Vergleichende Untersuchung zur Belastung und Beanspruchung am Arbeitsplatz durch Reinigungsmittel auf Mineralölbasis und auf pflanzlicher Basis unter besonderer Berücksichtigung akuter und chronischer Hauterkrankungen“

Laufzeit: 01/2000-12/2002

*Projektleiter / Principal Investigator: T. Kraus*

Ministry of Education, Science, Sports and Culture, Japan, "International CT Classification of Occupational and Environmental Respiratory Diseases"

*Projektleiter / Principal Investigator: T. Kraus*

HVBG, St. Augustin, ARGE Metall, „Toxizität von Aluminium-haltigen Schweißrauch im Bereich des Zentralen Nervensystems und der Atemwege - Teilprojekt HRCT“

*Projektleiter / Principal Investigator: T. Kraus*

Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, „Entwicklung und Erprobung eines EDV-gestützten standardisierten Befundungssystems für computertomographische Röntgenaufnahmen der Lunge“

*Projektleiter / Principal Investigator: S. Letzel*

Arbeitsgemeinschaft der Metall-Berufsgenossenschaften, „Arbeitsmedizinisch-toxikologische Bewertung von Schadstoffmessdaten aus dem Bereich von Eisengießereien“

Laufzeit: 1999-2001

*Projektleiter / Principal Investigator: H. Drexler*

Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, „Kardiovaskuläre Erkrankungen nach beruflicher Exposition gegenüber Schwefelkohlenstoff - Pilotstudie zur Prüfung der Machbarkeit einer historischen Kohortenstudie in Betrieben der ehemaligen DDR Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie“

Laufzeit: 07/2001-03/2002

*Projektleiter / Principal Investigator: H. Drexler, J. Angerer*

Bayerischen Staatsministerium für Gesundheit, Ernährung und Verbraucherschutz, München, „PCB-Studie an Schülern, Lehrern und Mitarbeitern der Georg-Ledebour-Schule in Nürnberg“

Laufzeit: 10/2001-07/2002

*Projektleiter / Principal Investigator: H. Drexler*

Gesellschaft Deutscher Chemiker, Sachverständigentätigkeit im Beratergremium umweltrelevanter Altstoffe der Gesellschaft Deutscher Chemiker

Laufzeit: 07/00-12/01

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Drexler H, Schaller K-H, Nielsen J, Weber A, Weihrauch M, Welinder H, Skerfving S (1999) Efficacy of hygienic measures in workers sensitised to acid anhydrides and the influence of selection bias on the results. *Occup Environ Med* 56: 202-205

Drexler, H., B. A. G. Jönsson, T. Göen, J. Nielsen, M. Lakemeyer, H. Welinder (2000) Exposure assessment and sensitisation in workers exposed to organic acid anhydrides. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 73: 228-234

Kraus T, KH Schaller, J Angerer, S Letzel (2000) Aluminium dust induced lung disease in the pyro-powder-producing industry - Detection by high-resolution computed tomography. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 61-64

Letzel, S., W. Hilla, K. Windorfer, J. Angerer, O. Gefeller, A. Pfahlberg, B. Wolf, B. Schaller, T. Kraus (2000) Untersuchungen von Lungenveränderungen bei Aluminiumschweißern. In: G. Schäcke und P. Lüth (Hrsg.): Dokumentationsband über die 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. in Berlin vom 15.-18. Mai 2000, 436-441

## 4. Beanspruchung durch psychomentele Belastungen

Der Strukturwandel in der Arbeitswelt führt zu einer Abnahme toxisch und physikalisch bedingter Gefährdungen und zu einer Zunahme psychomentele Belastungen mit steigender Morbidität an psychosomatische Erkrankungen. Dieser Bereich wird daher zu einem Betätigungsfeld der Arbeitsmedizin, das in den nächsten Jahren zunehmend an Bedeutung gewinnen wird. Erste Aktivitäten zeigten die Auswirkungen psychomentele Belastungen in bestimmten Berufsgruppen (Lehrer). Künftig werden in diesem Bereich ebenso wie bei toxischen Belastungen in der Vergangenheit prospektive Kohortenstudien und Querschnittsstudien erforderlich sein, um das Ausmaß der psychomentele Belastungen und Beanspruchungen zu quantifizieren. Nur dadurch wird die Bedeutung dieser Belastung für die Gesundheit des arbeitenden Menschen exakt abschätzbar sein.

### Effects caused by psychomentele load at the workplace

The structural change in the professional life leads to a decline of toxic and physical impacts and to an increase of psychomentele loads with rising morbidity in psychosomatic illnesses. Therefore, this area becomes a sphere of activity in occupational medicine which will gain increasing importance during the next years. Our first activities showed

the effects of psychomental loads in certain occupational groups (e. g. teachers). Future prospective cohort and cross sectional studies will be required in this area just as with toxic exposures in the workplace in the past to assess the size of the psychomental loads and demands. Only the importance of this load for the health of the workforce will thereby be accurately estimated.

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: A. Weber*  
Freistaat Bayern, VII 4-5124-3/2/95, Ministerium für Arbeit und Sozialordnung, Familie, Frauen und Gesundheit, „Sozialmedizinische Evaluation vorzeitiger Dienstunfähigkeit von Beamten“  
Laufzeit: 01/1996-12/1999

#### Anhang / Appendix

##### Berufungen / Appointments

Frau Prof. Dr. med. Renate Wrbitzky am 01.04.2000, Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung Arbeitsmedizin, Hannover

Herr Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. S. Letzel am 01.09.2001, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz

Herr Prof. Dr. med. T. Kraus am 27.09.2001, Institut für Arbeitsmedizin, RWTH Aachen

##### Dissertationen / Doctorate theses

Hardt Jochen, Dipl.-Chem., „Analytische Verfahren zur Bestimmung von Metaboliten insektizider Carbamate und Organophosphate im Harn: Entwicklung, Validierung und Anwendung im Rahmen arbeits- und umweltmedizinischer Untersuchungen“ (1999)

Helios Arne, cand. med., „Veränderungen der arbeitsmedizinisch-gutachterlichen Fragestellungen am Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg im Zeitraum von 1993 bis 1996 unter besonderer Berücksichtigung der Gesamtentwicklung seit dem Jahr 1965“ (1999)

Pfeiffer Angelika, cand. med., „Hals-Nasen-Ohrenärztliche Untersuchungen in einem Hochrisikokollektiv ehemals asbeststaubexponierter Personen“ (1999)

Quidenus Gernot, Dr. med., „Untersuchungen zur Quantifizierung des Arsen- und Selengehalts in Lungengewebsproben der Allgemeinbevölkerung“ (1999)

Rau Sebastian, cand. med., „Belastungen und Beanspruchungen bei Arbeiten in Überkopfhaltung“ (1999)

Schärtel Beate, Dr. med., „Kostenvergleich in einer arbeits- und umweltmedizinischen Ambulanz“ (1999)

Hidemann-Koca Kerstin, Dr. med., „Zum Verlauf der schriftlichen Prüfungsleistung im Ökologischen Stoffgebiet der 2. ärztlichen Prüfung in den Jahren 1985 bis 1998“ (2000)

Käfferlein Heiko Udo, Dipl.-Chem., „N,N-Dimethylformamide - biological and biochemical effect monitoring“ (2000)

Abou-el-ela Salwa, Dr. med., „2 Thio-Thiazolidin-4-Carbonsäure-Ausscheidung im Urin schwefelkohlenstoffexponierter Arbeiter in der Viskose-Industrie“ (2001)

Melf Nikolaus Alois, Dr. med., „Untersuchungen zur Latexallergie des medizinischen Personals am Universitätskrankenhaus Reina-Sofia von Córdoba (Spanien) unter Berücksichtigung von arbeitsmedizinischen Erfahrungen in Deutschland“ (2001)

Philippeit Gerda, Dipl.-Chem., „Bestimmung von Edelmetallen in humanen Körperflüssigkeiten - Anwendung und Entwicklung instrumentaler Analysemethoden“ (2001)

Schaller Barbara, cand. med., „Arbeitsmedizinische Untersuchungen zur Belastung und Beanspruchung der Atemwege durch aluminiumhaltige Schweißrauch“ (2001)

Schulten Klaus, Dr. med., „Querschnittsstudie zur Objektivierung der Belastung und Beanspruchung durch Blei bei Altdorfer Bürgern“ (2001)

Strunk Petra, Dipl.-Chem., „Entwicklung und Anwendung analytischer Verfahren zur Bestimmung von Proteinaddukten von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen im menschlichen Blut“ (2001)

#### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. Dr. med. H. Drexler  
Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe (BUA) der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh)

Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)

Leiter der ad-hoc Arbeitsgruppe "Hautresorption" der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG

Vorsitzender des Kuratoriums der Bay. Akademie für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Beraterkreis Umweltmedizin der Bundesärztekammer

Vorstandsmitglied der International Society of Environmental Medicine

Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft Berufs- und Umweltdermatologie

RKI-Kommission (Robert-Koch-Institut) Umweltmedizin

Wissenschaftlicher Beirat des Instituts für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund

Mitherausgeber: Dermatologie in Beruf und Umwelt

Editorial Board: Umweltmedizin in Forschung und Praxis

Editorial Board: International Journal of Hygiene of Environmental Health

Editorial Board: Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin

Prof. Dr. rer. nat. J. Angerer

Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)

Kommission Humanbiomonitoring des Umweltbundesamtes

Berufsverbände: International Society of Environmental Medicine

(Vorstandsmitglied)

Mitherausgeber: Umweltmedizin in Forschung und Praxis

Mitherausgeber: Analyses of Hazardous Substances in Biological Materials

Editorial Board: Journal of Chromatography B

Editorial Board: International Journal of Hygiene of Environmental Health

Prof. Dr. med. Dr. H. J. Raithele

Wiss. Beraterkreis der medizinischen Fachgesellschaften beim Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG) „Früherkennung von Lungenkrebs bei ehemals asbeststaubexponierten Arbeitnehmern“

Wissenschaftlicher Beraterkreis beim Berufsgenossenschaftlichen Institut für Arbeitsmedizin (BGFA) an der Ruhr-Universität Bochum

Prüfungsausschussvorsitzender bei der Bayerischen Landesärztekammer

Dipl.-Ing. K.H. Schaller

Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)

Int. Commission on Occupational Health - Scientific Committee on Occupational Toxicology

Biological Exposure Indices (BEI)-Committee der ACGIH, Cincinnati, USA

Mitherausgeber: Analyses of Hazardous Substances in Biological Materials

Associate Editor-in-Chief: International Archives of Occupational and Environmental Health

Editorial Board: Occupational Hygiene

#### Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin e.V. (DGAUM) in Erlangen vom 25. - 28.04.2001

#### Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Regelmäßige ärztliche Fortbildungsveranstaltungen in der Bayerischen Akademie für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, München

Regelmäßige ärztliche Fortbildungsveranstaltung zusammen mit dem Verband Deutscher Betriebs- und Werksärzte e.V., Landesverband Nordbayern

Einwöchige Seminare für Technische Aufsichtsbeamte in Zusammenarbeit mit der Berufsgenossenschaftlichen Zentrale für Sicherheit und Gesundheit (BGZ) des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften

#### Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Liquid Chromatography / Mass Spectrometry (LC/MS<sup>n</sup>)



## Institut für Medizinische Physik Lehrstuhl für Medizinische Physik

Institute for Medical Physics  
Chair of Medical Physics

Tel.: ++49 (0)9131/85-22310  
Fax: ++49 (0)9131/85-22824  
<http://www.imp.uni-erlangen.de>  
E-Mail: [info@imp.uni-erlangen.de](mailto:info@imp.uni-erlangen.de)

### Ansprechpartner / Contact:

Prof. Dr. habil. Willi A. Kalender, Ph.D.

Tel.: ++49 (0)9131/85-22310

Fax: ++49 (0)9131/85-22824

E-Mail: [willi.kalender@imp.uni-erlangen.de](mailto:willi.kalender@imp.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Kalender, Willi <i>Vorstand des Institutes / Head of the Institute</i>	Prof. Dr. habil., Ph.D	<a href="mailto:willi.kalender@imp.uni-erlangen.de">willi.kalender@</a>	-22310
Müller, Reinhold	Prof. Dr. rer. nat.	<a href="mailto:reinhold.mueller@imp.uni-erlangen.de">reinhold.mueller@</a>	-22394
Engelke, Klaus	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	<a href="mailto:klaus.engelke@imp.uni-erlangen.de">klaus.engelke@</a>	-22829
Kachelrieß, Marc	Priv.-Doz. Dr. rer. biol. hum.	<a href="mailto:marc.kachelriess@imp.uni-erlangen.de">marc.kachelriess@</a>	-22957

### Forschungsschwerpunkte

- Medizinische Bildgebung
- Computerunterstützte Chirurgie
- Medizinische Bildverarbeitung
- Strahlentherapie
- Osteoporoseforschung
- Dosimetrie und Strahlenschutz
- Bestimmung und Reduzierung der Patientendosis
- Qualitäts- und Risikomanagement

### Research Focus

- Medical Imaging
- Computer Assisted Surgery
- Medical Image Processing
- Radiation Therapy
- Osteoporosis Research
- Dosimetry and Radiation Protection
- Assessment and Reduction of Patient Dose
- Quality Control and Risk Management

Vier ausgewählte Bereiche werden im Folgenden beschrieben; ein aktueller Überblick über weitere Bereiche ist auf unserer homepage unter <http://www.imp.uni-erlangen.de> zu finden.

Four selected areas are described below; an updated review of all areas can be found at any time on our homepage <http://www.imp.uni-erlangen.de>.

## 1. Bildgebende Verfahren

Die Weiterentwicklung und der Einsatz bildgebender Verfahren in der medizinischen Diagnostik, der Therapieplanung und -unterstützung stellen den Schwerpunkt der Forschungsaktivitäten am IMP dar. Insbesondere die Arbeiten auf dem Gebiet der Computertomographie (CT) haben hohe Anerkennung gefunden, das Institut hat hier eine internationale Spitzenstellung erreicht. Die Grundlage hierfür stellte die jahrzehntelange Erfahrung des Institutsleiters auf diesem Gebiet dar, der neben vielen Originalbeiträgen zur CT auch das Verfahren der Spiral-CT entwickelte und international zum Durchbruch brachte. Das Institut besitzt ein eigenes modernes Ganzkörper-CT-Gerät, das in direkter Kooperation mit dem Hersteller, der Siemens AG Medical Solutions, betrieben wird und Modifikationen und Erprobung auch für den klinischen Betrieb erlaubt. Neue Arbeiten auf diesem Gebiet betreffen die Einführung von Mehrzeilen-Detektoren für noch schnellere Volumenaufnahmen, neue Verfahren zur Dosisreduktion bis hin zu einer Dosisautomatik und neue klinische Anwendungen.

Ein aktuelles Thema stellt dabei die Bildgebung am Herzen mit CT dar, wo insbesondere versucht wird, mit Subsekunden-Mehrschicht-Spiral-Computertomographie das Leistungsniveau der Elektronenstrahl-CT oder der schnellen MR zu überbieten.

Grundlagenarbeiten des Institutes betreffen neue Detekortechnologien für die Röntgendiagnostik, wobei neben der medizinischen Diagnostik auch die zerstörungsfreie Materialprüfung berücksichtigt wird. Hierfür wurde auch ein eigenes Mikro-CT-Gerät entwickelt, das CT mit einem Flächendetektor von 1024x1024 Detektorelementen in Kegelstrahlgeometrie erlaubt.

Kernspintomographie, Ultraschall und Positronenemissionstomographie ergänzen das Spektrum der Aktivitäten, wobei die CT/PET-Fusionsbildgebung einen weiteren Schwerpunkt bilden wird.

## Medical Imaging

Ongoing developments and applications of imaging modalities for medical diagnosis and therapy planning and support constitute a focus of the research activities at the IMP. The contributions to the area of computed tomography

have gained international acceptance, the Institute has reached a leading position in this field. This success is based on two decades of experience in this area; in addition to several other original contributions to the field of X-ray CT, Dr. Kalender introduced the method of spiral CT scanning and led it to its breakthrough. The Institute has its own modern whole-body CT scanner which is operated in direct cooperation with the manufacturer, Siemens AG Medical Solutions; it allows modifications and evaluation in clinical practice. The most recent activities focus on the introduction of multirow detectors for faster volume scanning, new approaches to dose reduction including efforts to establish an automatic exposure control and new clinical applications. A hot topic is imaging of the heart with subsecond multislice spiral CT where we try to exceed the performance of electron beam CT or fast MR. Basic research at the Institute aims at new detector technologies for x-ray imaging, where both medical diagnosis and non destructive material testing are taken into account. We developed a dedicated Mikro-CT apparatus which allows volume CT imaging with an area detector of 1024x1024 elements in cone-beam geometry. Magnetic resonance tomography, ultrasound and positron emission tomography complete the spectrum of activities, where CT/PET fusion imaging will form a special focus.

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. CA Mistretta, RJ Nickles, Dept. of Medical Physics, University of Wisconsin, Madison, WI, USA

Prof. S Napel, G Rubin, Department of Radiology, Stanford University, Palo Alto, CA, USA

### Finanzierung / Funding

**Projektleiter / Principal Investigator: Prof. W. Kalender**  
Bayerische Forschungsstiftung, Bayerischer Forschungsverbund für Medizinische Bildgebung und Bildverarbeitung (FORBILD); Projekt I.1 (AZ: 286/98), „Flächendetektoren für Computertomographen“.  
10/1998-09/2001

**Projektleiter / Principal Investigator: Prof. W. Kalender**  
Bayerische Forschungsstiftung, Bayerischer Forschungsverbund für Medizinische Bildgebung und Bildverarbeitung (FORBILD); Projekt I.2 (AZ: 286/98), „Voruntersuchungen zu einem Spezial-Schädel-CT-Scanner mit Flächendetektoren“.  
Laufzeit: 10/1998-09/2001

**Projektleiter / Principal Investigator: Prof. W. Kalender**  
Bayerische Forschungsstiftung, Bayerischer Forschungsverbund für Medizinische Bildgebung und Bildverarbeitung (FORBILD); Projekt I.4 (AZ: 286/98), „Erfassung von Bildqualität und individueller Personendosis“.  
Laufzeit: 10/1998-09/2001

**Projektleiter / Principal Investigator: Prof. W. Kalender**  
Bayerische Forschungsstiftung, AZ 262/98, „Bildgebung und Messung am Herzen mit Subsekunden-Spiral-CT“.  
Laufzeit: 6/1998-11/1999

**Projektleiter / Principal Investigator: Prof. W. Kalender**  
Bundesamt für Strahlenschutz, St.Sch 4136, „Ermittlung von Patientendosiswerten bei der CT und Maßnahmen zu deren Reduzierung.“  
Laufzeit: 09/1997-09/2000

**Projektleiter / Principal Investigator: Prof. W. Kalender, Dr. M. Kachelrieß**  
DFG, KA 1254/6-1, „Mikro-CT zur Untersuchung von Kleintieren in vivo“.  
Laufzeit: 11/2001-10/2003

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Kachelrieß M, Ulzheimer S, Kalender WA. (2000) ECG-correlated image reconstruction from subsecond multi-slice spiral CT scans of the heart. Med. Phys. 27: 1881-1902

Kachelrieß M, Schaller S, Kalender WA. (2000) Advanced single rebinning in cone-beam spiral CT. *Med. Phys.* 27: 754-772

Kalender WA. (2000) Computertomographie. Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen. Publicis MCD Erlangen, München

Kalender WA. (2000) Computed Tomography. Fundamentals, system technology, image quality, applications. Wiley & Sons, New York

Kachelrieß M, Watzke O, Kalender WA. (2001) Generalized multi-dimensional adaptive filtering for conventional and spiral single-slice, multi-slice, and cone-beam CT. *Med. Phys.* 28: 475-490

Kachelrieß M, Fuchs TOJ, Schaller S, Kalender WA (2001) Advanced single-slice rebinning for tilted spiral cone-beam CT. *Med. Phys.* 28: 1033-1041

## 2. Computerunterstützte Chirurgie

Das IMP arbeitet seit seiner Gründung im April 1995 intensiv im Bereich der computerunterstützten Chirurgie. Neben der Erprobung und Weiterentwicklung von Rapid Prototyping Verfahren, dem Erstellen von Kunststoffmodellen der menschlichen Anatomie für die Operationsplanung, Implantatdesign und andere Zwecke, liegen die Schwerpunkte nunmehr im Bereich der roboterunterstützten Chirurgie. In Zusammenarbeit mit der Firma ortoMaquet wurde 1996/97 der Prototyp für den ersten europäischen Operationsroboter zur Implantation von Hüftgelenksprothesen bereitgestellt und in der Erlanger Unfallchirurgie erprobt. Die weiteren Aktivitäten konzentrieren sich auf die gesamte untere Extremität, insbesondere auf die bildgestützte Planung und Durchführung von Kniegelenksimplantationen, aber auch auf den Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich und die Neuronavigation. Hierbei werden insbesondere auch Design und Optimierung von Individualimplantaten im Schädelbereich verfolgt. Diese Arbeiten erfolgen in Kooperation mit der CAS innovations AG, einem Spinoff des IMP.

### Computer Assisted Surgery

Since its foundation in April 1995 the Institute of Medical Physics has worked intensively in the field of Computer Assisted Surgery (CAS). Initially the validation and ongoing development of Rapid Prototyping (RPT) procedures, i.e. the generation of plastic models of the human anatomy for surgical planning and implant design purposes, was a main focus. By now, major activities are dedicated to robot-assisted surgery. In cooperation with ortoMaquet we developed the prototype for the first European surgical robot for implantation of hip endoprotheses in 1996/97, and we were engaged in its first evaluation in the trauma surgery clinic of Erlangen. Further activities focus on the complete lower extremities, especially image guided planning and surgery of knee joint implants, but also on maxillofacial surgery and neuronavigation. A particular focus are design and optimization of customized implants for the skull. These activities pursued in cooperation with CAS innovations AG, a spinoff of the IMP.

### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. W. Kalender*  
Bayerische Forschungsstiftung, Bayerischer Forschungsverbund für Medizinische Bildgebung und Bildverarbeitung (FORBILD); Projekt II.2. (AZ: 286/98), „Individual-Implantate für den Schädelbereich“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. W. Kalender*  
Bayerische Forschungsstiftung, „Entwicklung eines integrierten interdisziplinären gastroenterologisch-chirurgischen Interventions-Arbeitsplatzes.“  
Laufzeit: 01/1999-12/2000

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Petzold R, Zeilhofer H-F, Kalender WA (1999) Rapid prototyping technology in medicine - basics and applications. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 23: 277-284

Schneider J, Kalender WA. (2000) Die geometrische Genauigkeit der roboterassistierten THR-Chirurgie. *Orthopädische Praxis* 36: 756-761

Wolsiffer K, Kalender WA. (2000) Computerbasierte dreidimensionale Planung von Knieendoprothesen. Eine Machbarkeitsstudie. In: *Informatik Aktuell. Bildverarbeitung in der Medizin 2000 - Algorithmen, Systeme, Anwendungen.* Springer Verlag Berlin

Wolsiffer K, Kalender WA. (2000) Verfahren zur computerbasierten Planung für die Implantation von Knieendoprothesen. *Biomedical Journal* 56: 4-7

## 3. Medizinische Bildverarbeitung

Die Medizinische Bildverarbeitung stellt mit ca. zehn Mitarbeitern einen weiteren großen Bereich der Forschungsaktivitäten am Institut dar. Die entsprechenden Arbeiten zielen auf die Unterstützung der beiden erstgenannten Aktivitätsfelder. Unter Nutzung der Kenntnis der Bildgebungsverfahren und der Möglichkeiten zu ihrer Beeinflussung sollen verbesserte und effizientere Algorithmen entwickelt werden. Im Vordergrund stehen zur Zeit die 3D-Segmentierung des Gesichtsschädels und des Bewegungsapparates zur Planung operativer Eingriffe, wobei neben der Operationsplanung und -führung und dem Design von Individualimplantaten, also der computerunterstützten Chirurgie (s. CAS), auch die Bestimmung von anatomischen und funktionellen oder biomechanischen Parametern angestrebt wird (s. Osteoporoseforschung). Die 3D-Segmentierung der Thoraxorgane, hier insbesondere des Bronchialbaums, stellt ein weiteres Arbeitsgebiet dar.

Auch Visualisierungsverfahren werden bearbeitet, hier ist vorrangig die virtuelle Endoskopie zu nennen. In Kooperation mit dem Institut für Diagnostische Radiologie in Erlangen wurde das Verfahren der virtuellen Zisternoskopie entwickelt. Dieses Verfahren erlaubt dem Neuroradiologen und dem Neurochirurgen auf der Basis von CT- oder MR-Angiographien eine bessere präoperative Beurteilung der Hirngefäße und damit eine sicherere Therapieentscheidung.

### Medical Imaging Processing

About ten colleagues are actively involved in research in the field of Medical Imaging Processing at the Institute. This mainly serves to support activities in the two above mentioned fields. The knowledge of the principles of imaging modalities and of the possibilities to influence their

characteristics is employed to develop improved and more efficient algorithms. Presently, 3D segmentation of the craniofacial anatomy and of the skeleton for planning and supporting surgical interventions is the most topical field of activity. In addition to planning and guiding of surgery and the design of customized implants, i.e. computer-assisted surgery, we also try to determine anatomic and functional or biomechanic parameters (osteoporosis research). 3D segmentation of thoracic organs, in particular the bronchial tree, constitutes a further field of activity. Visualization methods represent another field, with a focus on virtual endoscopy. In cooperation with the Institute of Diagnostic Radiology we developed a new procedure of virtual cisternography. This procedure allows the neuroradiologist and the neurosurgeon improved pre-operative evaluation of the intracranial vasculature based on CT or MR angiography and thereby a safer therapeutical decision.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Napel, Rubin, Department of Radiology, Stanford University, Palo Alto, CA, USA

Prim. H. Böhm-Jurkovic, Department of Neuroradiology, Oberösterreichische Landesnervenklinik, Linz/Austria

#### Finanzierung / Funding

Bayerische Forschungsförderung, Bayerischer Forschungsverbund für Medizinische Bildgebung und Bildverarbeitung (FORBILD); Projekt I.5 (AZ: 286/98), „Grundlagenuntersuchungen zu Bildqualität und Dosis bei CT“  
Laufzeit: 10/1998–09/2001

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Blank M, Kalender WA. (1999) Perspective volume rendered motion: gaining insights virtually. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 23: 285–291

Fellner C, Schlaier J, Fellner F, Held P, Blank M, Schwerdtner J, Brawanski A, Kalender WA. (1999) Functional MR imaging of the motor cortex in healthy volunteers and patients with brain tumours: Qualitative and quantitative results. *Röntgenpraxis* 52: 3–14

Blank M, Kalender WA. (2000) Konstruktion und Einsatz eines virtuellen anthropomorphen Phantoms des Bronchialbaums. *Der Radiologe* 3: 240–245

## 4. Osteoporoseforschung

Die Osteoporoseforschungsgruppe widmet sich z. Zt. hauptsächlich den folgenden Forschungsfeldern: (a) der Konstruktion eines Kegelstrahl-Mikro-CT ( $\mu$ CT)-Gerätes zur Untersuchung der Knochenstruktur, (b) der Durchführung der EFOPS Studie (Erlanger Fitness Osteoporose Präventionsstudie), und (c) dem Entwurf und der Implementierung eines Software-Paketes für die Analyse der Wirbelsäule und der unteren Extremitäten.

Am IMP wurde ein neues Kegelstrahl- $\mu$ CT-System für die zerstörungsfreie dreidimensionale Untersuchung der Knochenstruktur entwickelt. Der Scanner ist ausgestattet mit einer modernen Mikrofokusröhre, so dass eine sehr hohe räumliche Auflösung erzielt werden kann. In ersten Tests wurde eine isotrope Auflösung besser als 10  $\mu$ m erreicht. Dedizierte schnelle Kegelstrahl-Rekonstruktionsalgorithmen wurden entwickelt, wodurch komplizierte mechanische Justiervor-

gänge der Proben entfallen und signifikante Kostenreduzierung bei zukünftigen  $\mu$ CT-Scannern möglich sind. Der erste Scanner wird in Zusammenarbeit mit der Osteoporoseforschungsgruppe am Klinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin erprobt. Auf der Grundlage dieser Erfahrungen wird ein neuer  $\mu$ CT-Scanner gemeinsam mit industriellen Partnern entwickelt.

Die EFOPS Studie ist ein interdisziplinäres Projekt innerhalb der Universität Erlangen unter Federführung des IMP. Überprüft werden soll die Hypothese, dass regelmäßiges, körperliches Training den Knochenschwund in der frühen Postmenopause bei Frauen verhindern bzw. signifikant reduzieren kann. Der wesentliche Aspekt des Trainings ist die Stärkung der Muskelkraft und als Folge die Steigerung der Knochendichte. EFOPS ist eine offene kontrollierte Studie, an der 100 Frauen in der Trainingsgruppe teilnehmen und 50 in der Kontrollgruppe. Beide Gruppen erhalten entsprechend einer Ernährungsanalyse zusätzlich Kalzium und Vitamin D. Zielpunkte der dreijährigen Studie sind die Knochenmineraldichte der Wirbelsäule, der Hüfte und des Unterarms ebenso wie die maximale Kraft jener Muskelgruppen, die auf Wirbelsäule und Femur wirken. Die Zwei-Jahres Ergebnisse zeigen je nach Körperregion eine Kraftzunahme von 20–40% in der Trainingsgruppe und keine Veränderung in der Kontrollgruppe. Die Knochendichte stieg in der Trainingsgruppe abhängig von Messort um bis zu 3%, während sie in der Kontrollgruppe um 2–6% abnahm.

SpineShape ist ein PC-basiertes Programm zur Analyse von Wirbelkörperfrakturen auf der Basis von digitalisierten Röntgenfilmen. Verglichen mit der bisherigen filmbasierten Analyse bietet die digitale Beurteilung der Wirbelsäule signifikante Vorteile: Bildverarbeitung kann genutzt werden, um die Bildqualität zu steigern, automatisierte, benutzerunabhängige, morphometrische Analysealgorithmen können entwickelt und Analyseergebnisse reevaluiert werden. Die Software wird zu Beginn des Jahres 1999 in einer Multicenter-Studie, durchgeführt von der Osteoporoseforschungsgruppe des Klinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin, erprobt. Am Design war auch die Osteoporoseforschungsgruppe an der University of California at San Francisco (USCF) beteiligt. Die laufenden Arbeiten konzentrieren sich auf die Entwicklung von benutzerunabhängigen Verfahren zur Frakturbeurteilung.

### Research on osteoporosis

The Osteoporosis Research Group is presently involved in three major research activities: (a) the construction of a cone beam mikro-CT ( $\mu$ CT) system for the investigation of bone structure, (b) the EFOPS study (Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study), and (c) the design and implementation of software tools for analysis of the spine and lower extremities.

The IMP has developed a novel cone beam  $\mu$ CT system for

the non-destructive three-dimensional investigation of trabecular bone architecture. The scanner is equipped with a state of the art micro-focus x-ray source which allows for ultrahigh spatial resolution. In initial tests an isotropic resolution of better than 10µm has been achieved.

Dedicated fast cone-beam reconstruction algorithms have been developed which obviate complicated mechanical alignment procedures of the sample and may contribute to significant cost reductions in future µCT scanners. The first scanner undergoes an evaluation in collaboration with the Osteoporosis Research Group at the Klinikum Benjamin Franklin of the Freie Universität Berlin. Based on this experience, a new µCT scanner is currently under joint development with industrial partners.

The EFOPS study is an interdisciplinary osteoporosis project within the University of Erlangen under the leadership of the IMP. It is designed to test the hypothesis that a rigorous regular exercise can prevent or significantly reduce bone loss in early postmenopausal women. A major training aspect is the increase in muscle force that subsequently will increase bone strength. The EFOPS study is an open controlled study with 100 women recruited for the training group and 50 for the control group. Both groups are supplemented with calcium and Vitamin D according to a nutritional analysis. Two years results show significant increases of static forces (+20 – 40%) and bone density (up to 3%) in the training group. In the control group static forces remained unchanged whereas bone density significantly decreased by 2 – 6%.

SpineShape is a PC-based tool for vertebral fracture analysis on digitized spinal x-ray films. Compared to the standard film-based analysis the digital spinal fracture assessment offers significant advantages: Image processing routines can be used to enhance image quality, automatic, operator-independent morphometric analysis algorithms can be devised, and analysis results can be reevaluated. So far automated vertebral fracture morphometry and semiautomatic fracture grading can be performed. The software will be evaluated in a large multi-center drug trial carried out by Osteoporosis Research Group at the Klinikum Benjamin Franklin of the Freie Universität Berlin in the beginning of 1999. Design input was also provided by the Osteoporosis Research Group of the University of California at San Francisco (UCSF). Current efforts focus on the development of operator independent procedures for fracture assessment.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. H. K. Genant, Osteoporosis Research Group, Univ. of California at San Francisco, USA

Prof. J. D. Laredo, Hospital Lariboisière, Assistance Publique, Hopitaux de Paris

#### Finanzierung / Funding

Bayerische Forschungsförderung, Bayerischer Forschungsverbund für Medizinische Bildgebung und Bildverarbeitung (FORBILD); Projekt I.3. (AZ: 286/98), „Mikro-CT (µCT) zur dreidimensionalen Analyse von Gewebeproben in der Medizin und zur zerstörungsfreien Materialprüfung technischer Komponenten“  
Laufzeit: 10/1998-09/2001

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Engelke K, Karolczak M, Lutz A, Seibert U, Schaller S, Kalender WA. (1999) Mikro-CT. Technologie und Applikationen zur Erfassung von Knochenarchitektur. *Der Radiologe* 39(3): 203-212

Prevrhal S, Engelke K, Kalender W. (1999) Accuracy limits for the determination of cortical width and density: the influence of object size and CT imaging parameters. *Phys. Med. Biol.* 44: 751-764

Engelke K, Hahn M, Takada M, Vogel M, Ouyang X, Delling G, Genant HK. (2001) Structural analysis of high resolution MR images of the calcaneus compared to stained grindings. *Calcif Tissue Int* 68: 163-171.

Engelke K, Süß C, Kalender WA. (2001) Stereolithographic models simulating trabecular bone and their characterization by thin-slice- and micro-CT. *Eur. Radiol.* 11: 2026-2040

Karolczak M, Schaller S., Engelke K., Lutz A, Taubenreuther U, Wiesent K, Kalender W. (2001) Implementation of a cone-beam reconstruction algorithm for the single-circle source orbit with embedded misalignment correction using homogeneous coordinates. *Med Phys* 28: 2050-69.

#### Finanzierung ohne Bindung an die aufgeführten Projekte / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. R. Müller*  
DFG, MU 843/3-1 u. /3-2, „Implementierung eines Differential Pencil Beam Algorithmus für Protonen in ein kommerzielles Bestrahlungssystem“  
Laufzeit: 08/1997-05/2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. W. Kalender*  
GRK Dreidimensionale Bildanalyse

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. W. Kalender*  
Bayerische Forschungsförderung, AZ: 322/99, „Nichtinvasive CT-Koronarangiographie und funktionelle Untersuchungen am Herzen mit Subsekunden-Spiral-CT“  
Laufzeit: 01/2000-07/2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. W. Kalender*  
Bayerisches Staatsministerium für Wirtschaft, Verkehr und Technologie, TP83/01-IB/k-908, Integrales System zur computergestützten Planung, Simulation und Therapie. Teilprojekt: „Grundlagenarbeit im Bereich der digitalen Bildverarbeitung“  
Laufzeit: 05/2001-12/2003

Bayerische Forschungsförderung, DPA-16/99, Stipendium für L.T. Muresan  
Laufzeit: 10/1999-09/2002

Bayerische Forschungsförderung, DPA-24/01, Stipendium für C.T. Leidecker  
Laufzeit: 12/2001-11/2004

#### Anhang / Appendix

##### Habilitationen

Dr. rer. nat. Klaus Engelke, „Neue Methoden zur Verbesserung der Abschätzung des Osteoporoserisikos unter besonderer Berücksichtigung der Knochenstrukturbestimmung“(17.09.1999)

##### Dissertationen / Doctorate theses

Dr. rer. biol. hum. Gero Schnütgen, "Qualitätsmanagement bei der Software-Entwicklung in Medizinischer Physik und Technik" (27.07.1999)

Dr. rer. biol. hum. Ralf Petzold, "Computerunterstützte Chirurgie in der Hüftendoprothetik" (29.09.1999)

Dr. rer. biol. hum. Jörg Schneider, "Risikomanagement in der Medizintechnik – Methodik zur Überprüfung der geometrischen Genauigkeit CT-basierter Verfahren der computer-unterstützten Chirurgie" (05.06.2000)

Dr. rer. biol. hum. Kerstin Wolsiffer, "Analyse und Entwicklung von Methoden zur computerbasierten Planung für die Implantation von Knieendoprothesen" (08.06.2000)

Dr. rer. biol. hum. Jörg Freund, "Periprothetische Densitometrie und Morphometrie am Femur mittels Röntgen-Computertomographie in vivo" (16.02.2001)

Dr. rer. biol. hum. Stefan Ulzheimer, "Cardiac Imaging with X-ray Computed Tomography: New Approaches to Image Acquisition and Quality Assurance" (25.06.2001)

Dr. rer. biol. hum. Bernhard Schmidt, "Dosisberechnungen in der Computertomographie" (25.06.2001)

Dr. rer. biol. hum. Claudia Fellner, „Untersuchungen zur Bildqualität in der Magnetresonanztomographie: Ein Vergleich aktueller Sequenzen und Geräte" (04.12.2001)

Dr. rer. biol. hum. Andreas Lutz, „Untersuchungen zur Bildqualität bei Mikro-CT an Kleintieren mit hoher Niedrigkontrast- und Ortsauflösung" (21.12.2001)

Dr. rer. biol. hum. Oliver Watzke, „Metallartefaktreduktion in der Computertomographie" (21.12.2001)

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. W. Kalender

Visiting Professor, Department of Medical Physics, University of Wisconsin, Madison

Distinguished Visiting Professor, Department of Radiology, Stanford University  
Member of the International Commission on Radiation Units and Measurement (ICRU)

Chairman of the Erlangen Physics & Medicine Society (Societas Physico Medica Erlangensis, founded in 1808)

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses**

5th / 6th International Workshop on "Rapid Prototyping in Medicine & Computer-Assisted Surgery" vom 14. - 16.10.1999 / 11. - 13.10.2001

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Ganzkörper-Röntgen-Computertomograph (Siemens SOMATOM Sensation 16)

Flächendetektor-Mikrocomputertomograph (Eigenbau)

Ganzkörper-Knochendichte-Meßgerät (Hologic QDR 4500)



## Institut für Experimentelle Medizin Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I (Bindegewebsforschung)

Institute for Experimental Medicine  
Chair of Experimental Medicine I (Connective Tissue Research)

Glückstr.6, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-29100  
Fax: ++49 (0)9131/85-26341  
E-Mail: kvdmark@molmed.uni-erlangen.de

**Ansprechpartner / Contact:**  
Prof. Dr. K. von der Mark  
Tel.: ++49 (0)9131/85-29100  
Fax: ++49 (0)9131/85-26341  
E-Mail: kvdmark@molmed.uni-erlangen.de

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Klaus von der Mark <i>Lehrstuhlinhaber / Chairman</i>	Prof. Dr. rer.nat.,	kvdmark@	-29100
Wolfgang Bielke,	Dr. rer. nat.	wbielke@	-29102
Rupert Hallmann	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	rhallman@	-29101
Helga von der Mark	Dr. rer.nat.	hvdmark@	-29124
Ernst Pöschl,	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	epoeschl@	-29102
Holm Schneider Priv.-Doz. Dr. med.		hschneid@	-29318
Viktor Wixler	Ph.D.	vwixler@	-26925

### Forschungsschwerpunkte

- Mechanismen der Differenzierung, Hypertrophie und Degeneration im Knorpel
- Transgene Tiermodelle zur Analyse der in vivo Funktion von Matrixproteinen
- Molekulare Mechanismen von Zell-Zell und Zell- Matrix Interaktionen
- Präklinische Untersuchungen zum Konzept der Gentherapie in utero

### Research Focus

- Mechanism of cartilage differentiation, hypertrophy, and degeneration in osteoarthritis
- Analysis of the in-vivo function of proteins by transgenic models
- Molecular Mechanisms of cell-cell- and cell-matrix-interactions
- Preclinical Investigations of the Concept of Gene Therapy in utero

## 1. Mechanismen der Differenzierung, Hypertrophie und Degeneration im Knorpel

Während des Umbaus der knorpeligen Anlagen der Röhrenknochen, der Rippen und Wirbel zu Knochen durchlaufen Chondrocyten einen mehrstufigen Differenzierungsprozess, ausgehend von mesenchymalen Vorläuferzellen über hyaline, proliferative und hypertrophe Chondrocyten, der mit der Apoptose der hypertrophen Chondrocyten und Ersatz durch endochondralen Knochen endet. Ein ähnlicher Prozess läuft bei der Knorpeldegeneration in der Osteoarthritis ab. Die Entwicklung hypertropher Chondrocyten der fötalen Wachstumszone ist begleitet durch die Synthese von Markerproteinen der Kalzifizierung, von osteogenen Wachstumsfaktoren (cbfa1/runx2, Osterix), spezifischer Matrixmoleküle (Typ X Kollagen) und Matrix-metalloproteasen. Die beteiligten Zellen und ihre spezifischen Genprodukte stehen im Mittelpunkt des Forschungsbereiches 1.

### Struktur und Funktion des Typ X Kollagens im hypertrophen Knorpel

Typ X Kollagen besitzt die Eigenschaft, durch Selbstaggregation oder Interaktionen mit anderen Makromolekülen ein komplexes interstitielles Strukturnetzwerk zu bilden. Die supramolekulare Struktur dieses Kollagens im hypertrophen Knorpel ist jedoch noch nicht geklärt. In elektronenmikroskopischen Studien in Zusammenarbeit mit Dr. U. Schlötzer-Schrehardt (Augenklinik, FAU) und Dr.F.Ortolani (Universität Udine) konnte zum erstenmal die Bildung eines hexagonalen Netzwerkes in dreidimensionalen Kulturen von hypertrophen Chondrocyten dargestellt werden. Zur weiteren Analyse der Netzwerkbildung in vitro wurden verschiedene Mutanten des Kollagen X in eukaryontischen Zellen rekombinant produziert, in vitro zu Netzwerken rekonstituiert und durch Elektronenmikroskopie sichtbar gemacht werden. Die Aggregation wurde sowohl durch Deletion der N-terminalen Domäne (NC2), als auch die Mutation eines Cystein Restes (Cys592Arg) der C-terminalen NC1-Domäne, die in einem Patienten mit metaphysärer Dysplasie Typ Schmid (SMCD) gefunden wurde, verhindert. Damit konnte erstmals demonstriert werden, daß SMCD Mutationen in der NC1 Domäne des Typ X Kollagens nicht nur die intramolekulare Assemblierung der Tripelhelix und damit Störungen der Sekretion bewirken, sondern auch die extrazelluläre Bildung von Netzwerken inhibieren können.

Mitarbeiter: K.Wagner, J.-M. Baik, E.Pöschl, K.von der Mark

### Genregulation der knorpelspezifischen Makromoleküle Typ X Kollagen und Aggrekan in der Skelettentwicklung und Arthrose

Die Differenzierung von Chondrocyten in der fötalen Wachstumszone wird durch ein komplexes System entweder positiv (Thyroxin, BMPs) oder negativ wirkender Faktoren (Parathor-

mon, PTHrP, Indian hedgehog, Sox-9) reguliert. Zur Aufklärung der Mechanismen der hypertrophen Chondrocyten-differenzierung wurde deshalb eine Methode entwickelt, Zellen aus dem Knorpel der fötalen Wachstumszone in distinkte Populationen unterschiedlicher Größe, Differenzierungszustand und spezifischer Expressionsmuster aufzutrennen. Damit gelang es durch subtraktive Klonierungsmethoden, differenziell exprimierte Gene zu identifizieren, die an spezifischen Signalkaskaden beteiligt sind.

Mitarbeiter: J.Weisser, M.Schmidl., E.Pöschl, N.Henning, K.von der Mark

Aufschluss über die Mechanismen der hypertrophen Differenzierung von Chondrocyten erwarten wir vor allem durch die Analyse der Regulation der Expression von Typ X Kollagen, dem wichtigsten Marker von hypertrophen Chondrocyten. Sowohl die hypertrophe Differenzierung von Chondrocyten als auch die spezifische Expression von Typ X Kollagen werden durch die aminoterminalen Fragmente von PTH und PTHrP supprimiert. Unsere Ergebnisse zeigen, dass in die Suppression der Genexpression der Faktor c-fos involviert ist. Durch transiente Transkriptionsstudien des humanen COL10A1 Promoters wurde ein starkes Enhancerelement identifiziert, das eine spezifische Stimulierung der Transkription in hypertrophen Chondrocyten bewirkt. Sowohl PTHrP-responsive, als auch TRE-Elemente sind an der Regulation des COL10A1 Gens beteiligt. Weitere cis-aktive Elemente und transaktive Faktoren werden durch in vivo Footprinting, Analyse DNase-hypersensitiver Bereiche und die Verwendung transgener Ansätze derzeit analysiert.

Mitarbeiter: S.Gebhard, S.Riemer, F.Beier,E.Pöschl, K.von der Mark

Die Identifizierung Osteoarthritis-relevanter Gene durch die Analyse der Expressionsmuster von gesunden und arthrotischen Chondrocyten ist das Ziel des BMBF Leitprojekts, Diagnose und Therapie der Osteoarthritis. In einem Teilprojekt werden dabei die Mechanismen der spezifischen und krankheits-relevanten Regulation der Expression verschiedener Gene, besonders des Aggrekan Gens, in Chondrocyten eingehender zu studieren.

Mitarbeiter: E.Pöschl.T.Aigner

### Gentherapeutische Ansätze zur Induktion der Knorpelregeneration in experimentellen Arthrosemodellen

Osteoarthritis ist durch eine fortschreitende Destruktion des Gelenkknorpels gekennzeichnet, die im allgemeinen als nicht aufhaltbar und irreversibel angesehen wird und schließlich oft Bewegungsunfähigkeit und Gelenkersatz durch Endoprothesen zur Folge hat. Wir untersuchen deshalb an einem Arthrose-Tiermodell, ob durch die Übertragung von Wachstumsfaktorgenen eine Gelenkknorpelregeneration möglich ist. Dies soll einerseits durch Stimulation der Knorpelmatrix-



synthese mit Hilfe von Wachstumsfaktoren wie IGF-I, andererseits durch Induktion der Chondrogenese aus Knorpelvorläuferzellen mittels Faktoren der BMP-Familie erreicht werden. Eine direkte Applikation der Proteine in arthrotische Gelenke ist wenig sinnvoll, da sie durch die Synovialmembran rasch resorbiert werden, weshalb die längerfristige Verfügbarkeit der Faktoren im Gelenk nur durch die Übertragung entsprechender cDNAs erreicht werden kann. Wir haben adenovirale Vektoren hergestellt und konnten zeigen, dass primäre murine und humane Fibroblasten und Chondrozyten nach Infektion mit IGF-I- und BMP-2-Vektoren über einen Zeitraum von mehreren Wochen biologisch wirksame Dosen an IGF-I bzw. BMP-2 sezernieren. Die Injektion von BMP-2-Vektoren oder damit infizierten Fibroblasten in Kniegelenke von Mäusen bewirkte bei hohen Viruskonzentrationen ausgeprägte Knorpel-neubildungen im gesamten Gelenkraum. Direkte Vektorinjektionen in den Gelenkspalt führten allerdings im Gegensatz zur Injektion ex-vivo-infizierter Zellen zu einer Verschleppung des Adenovirus in andere Organe sowie zu deutlichen Immunreaktionen gegen den Vektor. Künftig wird deshalb der Ansatz der mittelbaren Genexpression durch Injektion von syngenen, Wachstumsfaktor-cDNA übertragenden Fibroblasten verfolgt. Als Arthrosemodell werden neben STR/1N-Mäusen mit spontan entstandener Osteoarthritis auch Ratten verwendet, bei denen definierte Knorpelläsionen mechanisch erzeugt wurden.

Mitarbeiter: H. Schneider, K. Gelse, Q.-J. Jiang, K. von der Mark

### Mechanism of cartilage differentiation, hypertrophy, and degeneration in osteoarthritis

During cartilage-bone remodelling in long bones, ribs, and vertebrae, chondrocytes undergo a stepwise differentiation process, starting from mesenchymal precursor cells through hyaline chondrocytes and hypertrophic cells, ending with apoptosis of hypertrophic cells and replacement by endochondral bone. Previously we have shown that similar differentiation events occur during cartilage degeneration in osteoarthritis. Hypertrophic chondrocytes of the fetal growth plate regulate cartilage-bone remodelling by synthesizing alkaline phosphatase, osteogenic differentiation factors, specific matrix proteins (type X collagen) and matrix metalloproteases (MMP9, MMP13). Research activities in the department focus on this cell type and its specific gene products.

### Structure and function of type X collagen in hypertrophic cartilage.

Like other macromolecules of the extracellular matrix, type X collagen is able to form large extracellular structural networks by self-assembly and interaction with other matrix components. Type X collagen has been shown to assemble in

vitro into a regular hexagonal meshwork, but whether such structures occur in hypertrophic cartilage is still unclear. Therefore, we try to define the extracellular architecture of type X collagen in hypertrophic cartilage in situ, and to identify the domains, responsible for assembly into higher structures. In an electronmicroscopical study in collaboration with Dr.U.Schlötzer-Schrehardt (Dept. of Ophthalmology, FAU) and Dr. F.Ortolani (University of Udine, Italy), we were able to demonstrate for the first time the formation of a hexagonal network in three-dimensional agar cultures of hypertrophic chondrocytes. For in vitro studies, various type X collagen variants were produced as recombinant proteins containing mutations and deletions in the terminal globular domains, reconstituted in vitro into network structures and visualized by electronmicroscopy. We could show that either the deletion of the N-terminal NC-2 domain or the introduction of a single Cys592Arg mutation in the C-terminal NC-1 domain, as found in a patient affected with Schmid type metaphyseal chondrodysplasia (SMCD), prevented the assembly of type X aggregates. This shows that SMCD mutations of type X collagen may not only affect tripelhelix formation and secretion, but also the extracellular assembly of networks.

Investigators: K. Wagner, E. Pöschl, J.-M.Baik, U. Schlötzer-Schrehardt, K. von der Mark

### Gene regulation of the cartilage-specific macromolecules type X collagen and aggrecan in skeletal development and osteoarthritis.

Chondrocyte differentiation in the fetal growth plate is regulated in a complex manner by positive regulatory factors including thyroxin and BMPs and negative factors such as PTHrP, Indian hedgehog or Sox-9. In order to define the hypertrophic differentiation pathway, methods were developed to fractionate cells from fetal bovine growth plates, yielding distinct populations differing in size, differentiation and expression profile. Differentially expressed genes were identified by using the subtractive suppression hybridization PCR and at least one of these genes may be involved in specific signaling events in cartilage.

Investigators: J. Weisser, M. Schmidl, K. von der Mark

By investigating the collagen type X gene (COL10A1) expression we expect further information concerning the mechanisms of chondrocyte differentiation to hypertrophic cells. Differentiation as well as COL10A1 expression are inhibited by parathyroid hormone and PTH-related peptide (PTH, PTHrP). Transient transfection studies of reporter gene constructs of the COL10A1 gene in hypertrophic chondrocytes defined a strong enhancer region as well as short cis-acting elements (PTHrP-responsive element, TRE site) involved in the specific and regulated expression of the gene. Our results indicate that the PTHrP-induced inhibition

of collagen X expression involves the factor c-fos. Further cis-regulatory DNA elements and trans-active factors will be identified and characterized by the analysis of DNase-hypersensitive sites, in vivo footprinting and the use of transgenic technology.

Investigators: S. Gebhard, E. Pöschl, S. Riemer, K. von der Mark

The special BMBF programm "Diagnosis and therapy of osteoarthritis" is focused on the identification of genes and signaling pathways involved in the pathogenesis of the disease. One detail project analyzes the specific regulation of aggrecan, the major proteoglycan of cartilage in order to define disease-associated mechanisms involved in the onset and progression of osteoarthritis.

Investigators: E. Pöschl, T. Aigner

## Induction of articular cartilage regeneration and chondrogenesis from mesenchymal stem cells by gene transfer

Osteoarthritis is a frequent disease characterised by progressive destruction of articular cartilage. This painful process results in the functional impairment of joints and is commonly considered to be irreversible. To date there is no effective therapy available to stop the destruction of the joint, and patients can only be helped by surgical joint replacement. We are investigating, therefore, whether the transfer of growth factor genes can induce regeneration of articular cartilage in an animal model of degenerative joint disease. Growth factors, like IGF-I and BMP-2 have been shown to stimulate the synthesis and deposition of extracellular matrix components by chondrocytes as well as the chondrogenesis from mesenchymal stem cells. The application of growth factor proteins in form of soluble proteins is hindered by delivery problems, since proteins applied to the joint cavity are re-absorbed quickly by the synovial membrane. Transfer of appropriate cDNAs, however, appears as a reliable method to achieve a sustained availability of the therapeutic protein. We constructed adenoviral vectors carrying IGF-I- and BMP-2 cDNA and evaluated these vectors on primary murine and human chondrocytes and fibroblasts, which secreted biologically relevant levels of IGF-1 or BMP-2 for several weeks following gene delivery. Both the direct injection of BMP-2 vectors and the administration of vector-infected cells into mouse knee joints induced the formation of new cartilage in the periarticular mesenchyme. In contrast to the cell-mediated approach, direct virus administration resulted in inadvertent vector spread to other organs and in a strong immune reaction against the virus. Therefore, current studies are focussed on the cell-mediated gene transfer approach by transplantation of syngeneic fibroblasts infected ex vivo, using STR/1N-mice with spontaneous osteoarthritis or rats with mechanically induced joint lesions

as animal models.

Investigators: H. Schneider, K. Gelse, Q.-J. Jiang, K. von der Mark

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Charles Coutelle, Imperial College School of Medicine, London, England  
Dr. B. DeCrombrughe, and Dr. V. Lefebvre, MD Anderson Cancer Center, Houston  
Fulvia Ortolani, Dept. of Histology and Embryology, University of Udine, Italy  
Dr. Javier Turnay, Universidad Complutense, Madrid, Spanien  
Prof. Guo Xiong, Medical University of Xi'an, P.R. China

### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: K. von der Mark, E. Pöschl  
DFG, Ma 534/12-1,2, „Regulation der Knorpelzellendifferenzierung und enchondralen Ossifizierung“

Projektleiter / Principal Investigator: K. von der Mark, E. Pöschl  
DFG, SFB 473 / A2, „Regulation der Transkription des COL10A1 Gens durch Parathormon und Thyroxin“

Projektleiter / Principal Investigator: E. Pöschl, K. von der Mark  
BMBF TP Pöschl, „Leitprojekt: Diagnose u. Therapie der Osteoarthritis: Regulation des AggrecanGens“

Projektleiter / Principal Investigator: K. von der Mark  
BMBF IZKF, Teilprojekt D3, „Induktion der Chondrogenese von mesenchymalen Stammzellen durch gentherapeutische Verfahren“

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Boos N, Nerlich AG, Wiest I, von der Mark K, Ganz R, Aebi M. (1999). Immunohistochemical analysis of type-X-collagen expression in osteoarthritis of the hip joint. *J Orthop Res.* 17: 495-502

Schneider U, Breusch SJ, von der Mark K. (1999). Current status of autologous chondrocyte transplantation *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 137: 386-92

Wagner K, Pöschl E, Turnay J, Baik J, Pihlajaniemi T, Frischholz S, von der Mark K. (1999). Coexpression of alpha and beta subunits of prolyl 4-hydroxylase stabilizes the triple helix of recombinant human type X collagen. *Biochem J.* 3: 907-11.

Gelse K, Jiang Q-J, Aigner T, Ritter T, Wagner K, Pöschl E, von der Mark K, Schneider H. (2001) Fibroblast-mediated delivery of growth factor cDNA into mouse joints induces chondrogenesis but avoids the disadvantages of direct viral gene transfer. *Arthr Rheumat* 44: 1943-1953

Turnay J, Olmo N, Lizarbe MA, von der Mark K. (2001). Changes in the expression of annexin A5 gene during in vitro chondrocyte differentiation: influence of cell attachment. *J Cell Biochem.* 84: 132-42.

Weisser J, Rahfoth B, Timmermann A, Aigner T, Brauer R, von der Mark K. (2001). Role of growth factors in rabbit articular cartilage repair by chondrocytes in agarose. *Osteoarthritis Cartilage.* 9: 48-54.

## 2. Transgene Tiermodelle zur Analyse der in vivo Funktion von Matrixproteinen

### In vivo Funktion von Kollagen IV

Basalmembranen repräsentieren komplexe Aggregate unterschiedlicher Matrixproteine (Kollagen IV, Laminine, Nidogene, Perlekan), wobei die Isoformen von Kollagen IV das wesentliche strukturgebende Element bilden. Sechs genetisch unterschiedliche Untereinheiten wurden bisher identifiziert ( $\alpha 1$ - $\alpha 6$ ), die unterschiedliche Heterotrimeren und distinkte Netzwerke bilden können. Die Isoform  $\alpha 2\alpha 2$  ist in den meisten Geweben zu finden, während die Ketten  $\alpha 3$ - $\alpha 6$  eine gewebespezifische Expression (Niere, Lunge, Haut) zeigen. Um die Rolle der wichtigsten Isoform  $\alpha 1_2\alpha 2$  während der Entwicklung der Maus zu zeigen, wurde deshalb erstmals ein Mausmodell mit inaktiviertem Col4a1/Col4a2 Genen durch

homologe Rekombination in ES-Zellen generiert (Knock-out). Kollagen IV defiziente Embryos sind überraschenderweise in der Lage, die frühen Phasen der Embryogenese zu durchlaufen und Basalmembran-ähnliche Strukturen trotz des Fehlens von Kollagen IV auszubilden. Erst später (Tag 10-11) sterben die Embryos ab, weil die Struktur und Stabilität vieler Basalmembranen verändert sind und funktionelle Anforderungen nicht mehr erfüllt werden. Zudem treten noch weitere Veränderungen auf, wie Wachstumsstörungen, neuronale Auswüchse oder Veränderungen der Plazenta. Die derzeitigen Arbeiten konzentrieren sich auf die Beschreibung der molekularen Ursachen der Defekte. Die spezifischen Funktionen einzelner Proteine im Kontext einer Basalmembran lassen sich im Vergleich mit anderen Knock-out Modellen definieren.

Mitarbeiter: E. Pöschl, U. Mayer

### In vivo Funktion des Annexins A5

Annexine repräsentieren eine große Familie strukturell verwandter Proteine, die fast im gesamten Tier- und Pflanzenreich in vielfältigen Isoformen gefunden werden. Gemeinsam ist allen Annexinen ein Aufbau aus repetitiven, konservierten Strukturelementen sowie eine hohe Affinität für Phospholipidmembranen in Gegenwart von  $\text{Ca}^{2+}$  Ionen. Annexinen wurde die Beteiligung an vielen Prozessen, wie Ionen-transport, Signaltransduktion, Vesikeltransport, Koagulation, Apoptose oder Kalzifizierung zugeschrieben, dennoch blieb bisher die Funktion der einzelnen Mitglieder weitgehend unklar. Dies gilt in exemplarischer Weise für das Prototyp Mitglied der Familie, Annexin A5. Zur Klärung der *in-vivo* Funktion von Annexin A5 wurde deshalb das entsprechende Gen in der Maus durch homologe Rekombination inaktiviert. Die Analyse des Phänotyps wird erstmals zeigen, welche Konsequenzen der Verlust des Annexin A5 Proteins hat und welche *in vivo* Funktionen damit verknüpft sind.

Mitarbeiter: B. Brachvogel, K. von der Mark, C. Hofmann, E. Pöschl

### Analysis of the *in-vivo* function of proteins by transgenic models

#### In vivo Function of Collagen IV

Basement membranes are composed by a complex arrangement of distinct families of matrixproteins (collagen IV, laminins, nidogens, perlecan) with collagen IV representing the major structure-defining element. Six genetically distinct subunit chains have been identified  $\alpha 1$ - $\alpha 6$ , arranged in different heterotrimeric collagen IV and involved in distinct network structures. The ubiquitous isoform  $\alpha 1/\alpha 2$  is found in many tissues, whereas the subunits  $\alpha 3$ - $\alpha 6$  are expressed in a tissue-specific manner (kidney, lung, epidermis). In order to define the *in-vivo* role

of the dominating isoform  $\alpha 12\alpha 2$  during the embryonal development of mouse, we generated a knock-out model by inactivating the corresponding genes after homologous recombination in ES-cells. Distinct from previous predictions, embryos with homozygous deficient alleles are able to implant in the uterus, develop up to day 10-11 of embryogenesis and even form basal laminas. At later stages embryonal lethality is observed, due to changes in the structure, stability and function of basal laminas. Additional defects include growth retardation, neuronal ectopias as well as changes in the placenta. Therefore, it will now be possible to define molecular functions of individual components in basement membranes in combination with other knock-out models.

Investigators: E. Pöschl, U. Mayer

#### In vivo Function of Annexin A5

Annexins represent a large family of structurally related proteins, found in most animals and plants in many distinct isoforms. Common to all members is their repetitive, structurally conserved protein core as well as their ability to interact with phospholipids in the presence of calcium ions. Annexins are potentially involved in processes such as coagulation, inflammation, ion transport, signalling processes, vesicle transport, apoptosis or calcification. However, the *in vivo* functions are still under debate. This is true also for the prototype member of the family, annexin A5. In order to define the *in vivo* functions of annexin A5, we generated a knock-out mouse by disrupting the *Anxa5* gene by homologous recombination in ES-cells. Surprisingly, mice heterozygous as well as homozygous for the mutated allele were vital, fertile and revealed no obvious phenotype. A detailed analysis will show, however, whether the deficiency of annexin A5 causes a modified phenotype or loss of function may be compensated by other members of the annexin family.

Investigators: B. Brachvogel, K. von der Mark, E. Pöschl

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. U. Mayer, Wellcome Trust Centre for Cell-Matrix Research, Manchester, GB  
Prof. S.E. Moss, Institute of Ophthalmology, University College, London, GB

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: E. Pöschl, C. Hofmann, K. von der Mark  
DFG, Po 340/4-1,2, "In-vivo Funktionsanalyse von Annexin A5 in der frühen Embryonal-entwicklung, Knorpelmineralisierung und Entzündung"

### 3. Molekulare Mechanismen von Zell-Zell und Zell- Matrix Interaktionen

#### Die Rolle des Blutgefäßendothels in der Entzündung

Bei Interaktionen von Endothelzellen mit Blutzellen werden ein Reihe von Adhäsionsmolekülen differentiell exprimiert, die von entscheidender Bedeutung für die Regulation der Infiltration von Leukocyten bei Entzündungsprozessen sind. Zur Aufklärung der Mechanismen der Endothelzell-Leukocyteninteraktion wurden eine Reihe von monoklonalen Antikörper gegen murines E-Selectin produziert, einem Adhäsionsmolekül, das für die Anhaftung von Leukocyten an die Gefäßwand im Entzündungsprozess mitverantwortlich ist. Die Antikörper unterscheiden sich in der Fähigkeit, die Adhäsion von Granulocyten und T-Lymphocyten an aktivierte, kultivierte Endothelzellen der Maus zu blockieren, wobei einzelne die Extravasation der Leukocyten in den Entzündungsherd in Modellen wie der rheumatoiden Arthritis oder DTH Reaktion der Haut vollständig inhibieren können. Mit Hilfe von E-Selectin Chimären und einer genauen Epitopkartierung konnte gezeigt werden, dass die verschiedenen Antikörper distinkte Regionen des E-Selectin Moleküls erkennen, wie der funktionell wichtigen Lectindomäne, oder komplexe Epitope in den CR1 und CR2-Domänen. Zur Bestimmung der Bindungsepitope wurden Deletionsmutanten des E-Selectins mittels eines Infektionssystems in murinen Endothelzellen exprimiert, deren endogene Selectingene inaktiviert waren. Funktionelle Studien zur Adhäsion von Granulocyten und von histiocytären Leukocyten an diese Endothelien zeigten, daß diese Leukocytenpopulationen unterschiedliche Bereiche der transgenen E-Selectin Moleküle zur Bindung nutzen. Diese Informationen über die Interaktion von Leukocyten mit dem E-Selectin der Endothelzellen sollen zur Entwicklung von Methoden eingesetzt werden, die Auswanderung von Leukocyten in überschießenden Entzündungsreaktionen selektiv zu begrenzen.

Mitarbeiter: R. Hallmann, M. Hammel, B. Krüger, F. Mesak, O. Zilles

#### Ligandenbindung and Signalwege des Lamininbindenden Integrins $\alpha7\beta1$

Die extrazelluläre Matrix ist nicht nur Träger biomechanischer und struktureller Eigenschaften, sondern kontrolliert über spezifische zelluläre Matrixrezeptoren, die Integrine, wichtige Zellfunktionen wie Proliferation, Differenzierung, Migration und Genexpression. Im Zentrum steht dabei die Rolle des Basalmembranproteins Laminin in der Regulation der Zellmigration, in der Entwicklung und Regeneration des Skelettmuskels und andererseits dem Lamininrezeptor  $\alpha7\beta1$  Integrin, der für die Interaktion von Skelettmuskelzellen mit Basalmembranen eine wesentliche Rolle spielt. In Zusam-

menarbeit mit Dr. U. Mayer (MPI Biochemie, Martinsried) konnten wir zeigen, dass  $\alpha7$ -defiziente Mäuse eine normale Entwicklung der Skelettmuskulatur durchlaufen, jedoch später eine progressive Muskeldystrophie entwickeln.

Das Integrin  $\alpha7\beta1$  tritt in mehreren cytoplasmatischen und extrazellulären Splicevarianten auf, die während der Entwicklung differenziell exprimiert werden. Um die Spezifität und Affinität der extrazellulären Varianten X1 und X2 zu untersuchen, wurden erstmals lösliche  $\alpha7\beta1$  Komplexe rekombinant hergestellt und ihre Bindungseigenschaften *in vitro* getestet. Die X1 und X2 Varianten der Ektodomäne zeigen deutlich unterschiedliche Affinitäten gegenüber verschiedenen Laminin Isoformen. Dieser Ansatz ermöglichte erstmals die Charakterisierung der Spezifitäten von Splicevarianten eines Integrins *in vitro* und ermöglicht in Zukunft die detaillierte Lokalisierung von Bindungsdomänen auf diesem Integrin.

Mitarbeiter: H. von der Mark, E. Pöschl, O. Wendler, L. Sorokin, K. von der Mark

Um intrazelluläre Signalwege des  $\alpha7\beta1$  Integrin Rezeptors zu definieren, wurde die Methode des Hefe 'Two-Hybrid' Systems zur Identifizierung von Bindungspartner der  $\alpha7A$  Splicevariante eingesetzt. Als Bindungspartner fanden sich mehrere LIM-Domänen Proteine (FHL2, FHL3, PINCH, Testin3) und Proteine wie SWAP70 oder Def6, wobei die stärkste Wechselwirkung mit der  $\alpha7A$  Variante das LIM-Domänen Protein FHL2 zeigte. Sowohl die Überexpression von  $\alpha7A$ , als auch FHL2 in Maus Myoblasten, induziert eine Beschleunigung der Zellfusion, die Bildung von Myotuben, die schnellen Suppression des Zellzyklus-regulatorischen Proteins Cyclin D1 und eine Erhöhung der Synthese spezifischer Marker der terminalen Differenzierung. Zudem sind in proliferierenden Myoblasten beide Proteine in fokalen Kontakten kolokalisiert, während sie im reifen Muskelgewebe im Sarkolemma und den Z-Scheiben von Muskelfibrillen zu finden sind. Diese Ergebnisse zeigen, dass die  $\alpha7A$ /FHL2 Wechselwirkung eine wichtige funktionelle Bedeutung in Muskelzellen hat.

Mitarbeiter: V. Wixler

#### Intrazelluläre Netzwerke der Notch-Rezeptor vermittelten Signaltransduktion

Notch Gene kodieren für eine Familie von Transmembranrezeptoren, die an der Regulation vieler Differenzierungsprozesse beteiligt sind, wie bei der Differenzierung von Stammzellpopulationen während der Muskelentwicklung oder Hämatopoese. Zusätzlich konnten wir eine neuartige, anti-apoptotische Wirkungsweise der aktivierten, humanen Variante von Notch-1 in T-Zellen zeigen, wodurch die Expansion bestimmter Zellpopulationen reguliert werden kann. Zur Zeit untersuchen wir die Wechselwirkung zwischen Notch und verschiedenen intrazellulären Signalwegen. Es konnten mehrere Verbindungen zwischen Notch- und NF- $\kappa$ B-abhän-

gigen Signalwegen bei der Aktivierung immunkompetenter Zellen unter dem Einfluss proinflammatorischer Stimuli (TNF- $\alpha$ bakterielle Lipopolysaccharide) festgestellt werden. Mit Hilfe geeigneter Zelllinien und eines transgenen Maus-systems, das NF- $\kappa$ B abhängige Expression auf einfache Weise detektiert, wird der Einfluss von Notch, aber auch löslicher Formen rekombinanter Notch-Liganden (Jagged-1, Delta-1), auf NF- $\kappa$ B-abhängige Entzündungsprozesse untersucht. In einem weiteren Ansatz untersuchen wir die Ubiquitin-abhängige, posttranslationale Regulation des Notch-1 Proteins und seinen Einfluss auf die Differenzierung von Myoblasten. Erste Ergebnisse deuten auf spezifische Verknüpfungen zwischen der Notch- und Integrin-vermittelten Signaltransduktion durch spezielle Linkermoleküle und die c-Abl Kinase.  
Mitarbeiter: W. Bielke, I. Dittert, A. Dobierzewska, C. Zdarsky, K. Kammler

## Molecular Mechanisms of cell-cell- and cell-matrix-interactions

### The Role of the Blood Vessel Endothelium in inflammation

Cell surface proteins of blood vessel endothelium play a decisive role in regulating leucocyte homing and infiltration during inflammatory processes. In order to elucidate the role of selectin in adhesion of leukocytes to endothelium, we established a panel of monoclonal antibodies directed against mouse E-selectin, which is important during the process of leukocyte extravasation. All antibodies block the adhesion of both granulocytes and T-lymphocytes to cultivated endothelial cells in vitro. In a series of collaborative studies utilizing inflammation models in vivo, like rheumatoid arthritis and DTH reaction in the skin, antibodies blocked the infiltration of lymphocytes into the site of inflammation to different extents. In contrast, we could show that the adhesion of leukocytes to the blood vessel wall is independent of E-selectin in models of experimental autoimmune encephalitis and in a cornea inflammation model. Utilizing E-selectin chimeras and epitope mapping we have shown that all four antibodies have similar affinities for the E-selectin molecule, but recognize different sites on the molecule, like a linear epitope in the functionally important lectin domain, or complex epitopes on the CR1- and CR2-domains. We developed a new retroviral infection system to express E-selectin mutants in mouse endothelial cells, derived from knockout mice deficient in endogenous E-selectin expression. Functional studies for granulocyte and histiocyte adhesion to these endothelial cells showed that these different leukocytes bind to different parts of the E-selectin molecule. We intend to use this information on the interaction of leukocytes with E-selectin on blood vessel

endothelium to develop new strategies for the inhibition of leukocyte extravasation in overshooting inflammatory reactions in vivo.

Investigators: R. Hallmann, M. Hammel, B. Krüger, F. Mesak, O. Zilles

### Ligand binding and signalling pathways of the laminin receptor $\alpha$ 7 $\beta$ 1 integrin

The extracellular matrix (ECM) is not only responsible for the biomechanical and structural properties of tissues, it also controls important cellular functions such as proliferation, differentiation, cytoskeleton, cell migration and gene expression via specific cellular matrix receptors, like integrins. We focused on the role of laminin, a large glycoprotein of basement membranes, in the regulation of cell migration during development and regeneration of skeletal muscle as well as the laminin specific integrin  $\alpha$ 7 $\beta$ 1, mainly detected in muscle tissues. Previously we could show in collaboration with Dr. U.Mayer (MPI Biochemistry, Martinsried), that the  $\alpha$ 7-deficient mice displayed a novel form of a severe, progressive muscular dystrophy, although muscle development seems to be normal.

The integrin  $\alpha$ 7 $\beta$ 1 is found in several cytoplasmic and extracellular splice variants, which are differentially expressed during development of skeletal and heart muscle. The extracellular variants result from the alternative splicing of exons X1 and X2, corresponding to a segment within the putative ligand binding domain. In order to analyse the affinity of the X1/X2 variants for different laminin isoforms, soluble  $\alpha$ 7 $\beta$ 1 complexes were prepared by recombinant expression of the extracellular domains. Interestingly, the alternative splice variants revealed highly specific affinities to different laminin isoforms. The method will now enable the detailed mapping of specific binding regions on this integrin.

Investigators: H. von der Mark, E. Pöschl, I. Williams, O. Wendler, L. Sorokin., K. von der Mark

In order to define signaling pathways of the muscle specific  $\alpha$ 7 $\beta$ 1 integrin receptor we used the yeast two-hybrid technology for the identification of binding partners of the  $\alpha$ 7A splice form. We identified several LIM domain-containing proteins, FHL2, FHL3, PINCH and testin3, as well as non-LIM-containing proteins, SWAP70 and Def6. The LIM-domain protein FHL2 revealed the strongest binding properties to  $\alpha$ 7A integrin. The recombinant expression in mouse myoblasts indicated that FHL2 as well as  $\alpha$ 7A integrin subunits promote myoblast fusion, subsequent myotube formation, accelerated differentiation of myoblasts, downregulation of cyclin D1 protein and upregulation of specific markers of myogenic differentiation. In proliferating myoblasts FHL2 and  $\alpha$ 7 $\beta$ 1 integrin are colocalized in focal adhesion structures,

whereas in mature muscle tissue both proteins were localized on sarcolemma and Z-discs of muscle fibers, thus further supporting the functional importance of  $\alpha 7$ /FHL2 interaction in muscle tissue.

Investigator: V. Wixler

### Intracellular Networks of Notch-Receptor Mediated Signaling

The Notch genes encode a family of transmembrane receptors involved in the determination of cell fate decisions during many developmental events, like the regulation of precursor- and/or stem-cell populations contributing to myogenesis or hematopoiesis, respectively. We demonstrated a novel, anti-apoptotic role for the human form of activated Notch-1 in T-cells, which may serve as a fundamental mechanism for the control of the expansion of cell-populations. The group is investigating the crosstalks between the Notch-pathway and other mediators of intracellular signal transduction. Thus, activation of members of the NF $\kappa$ B family serve as a pivotal event for the activation of competent cells of the immune system under the influence of proinflammatory stimuli, like TNF- $\alpha$  or bacterial lipopolysaccharide (LPS). Several interesting links have been described between the Notch-and the NF $\kappa$ B signal transduction pathways, suggesting the existence of a complex signaling during pro-inflammatory stimulation of cells of the immune system. A transgenic mouse system, detecting NF $\kappa$ B dependent reactions, was used to analyze the influence of Notch, as well as soluble forms of recombinant Notch-ligands (Jagged-1, Delta-1) on NF $\kappa$ B dependent, acute inflammatory processes. In an alternative system, we are studying aspects of Notch-regulated differentiation in myoblasts, by analyzing the ubiquitin-dependent posttranslational regulation of Notch as well as its influence on the activity of integrins. In this context, a potential link between Notch-signal transduction and integrin dependent activation via specific linker molecules and the c-Abl kinase is suggested.

Investigators: W. Bielke, I. Dittert, A. Dobierzewska, C. Zdarsky, K. Kammler, K. von der Mark

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. E.C. Butcher, Stanford University, USA (R.Hallmann).  
Dr. K. Kishimoto, Boehringer Ingelheim, USA (R.Hallmann)  
Prof. Dr. J. Raper, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA (R.Hallmann)  
Dep. of Anatomy, University Western Australia, Perth (R.Hallmann)  
Miranda Grounds, University of Western Australia, Perth (K.von der Mark)  
Dr. U. Mayer, Wellcome Trust Centre for Cell-Matrix Research, Manchester, GB

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigators: K. von der Mark, E. Pöschl*  
DFG, SFB 263, Projekt B9, „Regulation der Zellmigration auf Laminin  $\alpha 7$   $\beta 1$ -Integrin vermittelte Signalkaskaden“  
*Projektleiter / Principal Investigator: R. Hallmann*  
DFG, SFB 423, Projekt A3, „Regulation der Expression der Endothelzell-Antigene MECA-32 und Endoglin im normalen und im entzündeten Glomerulus“  
*Projektleiter / Principal Investigator: R. Hallmann*  
DFG, SFB 423, Projekt A3, „Analyse von Zytokin- und Adhäsionsmolekülen bei der Behandlung chronischer entzündlicher Prozesse“

*Projektleiter / Principal Investigator: R. Hallmann*  
DFG, GRK 592, Lymphozyten: Differenzierung, Aktivierung und Deviation

*Projektleiter / Principal Investigator: R. Hallmann*  
DFG, GRK 750, Vasculäre Schäden an Herz und Nieren

*Projektleiter / Principal Investigator: R. Hallmann*  
Fa. Boehringer Ingelheim, „Inhibition der Leukozyten Adhäsion durch Semaphorine“

*Projektleiter / Principal Investigator: W. Bielke*  
BMBF, IZKF, Projekt 24, „Einfluss der Notch-vermittelten Signaltransduktionskaskaden auf die Aktivierung und Apoptose phagozytärer Zellen“

*Projektleiter / Principal Investigator: W. Bielke, K von der Mark*  
Sander Stiftung, „Charakterisierung Notch- und Integrin-abhängiger Signaltransduktionskaskaden während der Entwicklung v. Skelettmyoblasten“

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

- Birgit M. Jehn, Wolfgang Bielke, Warren Pear and Barbara A. Osborne (1999). Protective Effects of Notch-1 on TCR-induced Apoptosis. *Journal of Immunology* 162: 635-638.
- Kruse A, Merchant MJ, Hallmann R, Butcher EC. (1999) Evidence of specialized leukocyte-vascular homing interactions at the maternal/fetal interface. *Eur. J. Immunol.* 29: 1116-1126.
- Hallmann R, Savigni DL, Morgan EH, Baker E. (2000) Characterization of iron uptake from transferrin by murine endothelial cells. *Endothelium* 7: 135-147.
- Schoeber S, Mielenz D, Echtermeyer F, Hapke S, Pöschl E, von der Mark H, Moch H, von der Mark K (2000) The role of extracellular and cytoplasmic splice domains of alpha7-integrin in cell adhesion and migration on laminins. *Exp Cell Res* 255: 303-13.
- Sorokin LM, Maley MA, Moch H, von der Mark H, von der Mark K, Cadalbert L, Karosi S, Davies MJ, McGeachie JK, Grounds MD (2000) Laminin alpha4 and integrin alpha6 are upregulated in regenerating dy/dy skeletal muscle: comparative expression of laminin and integrin isoforms in muscles regenerating after crush injury. *Exp Cell Res* 256: 500-14.
- Wixler V, D Geerts, E Laplantine, D Westhoff, N Smyth, M Aumailley, A Sonnenberg, M Paulsson (2000) The LIM-only protein DRAL/FHL2 binds to the cytoplasmic domain of several alpha and beta integrin chains and is recruited to adhesion complexes. *J Biol Chem.* 275: 33669-78.
- Hammel M, Weitz-Schmidt G, Krause A, Moll T, Vestweber D, Zerwes H, Hallmann R. (2001) Species-specific and conserved epitopes on mouse and human E-selectin important for leukocyte adhesion. *Exp Cell Res* 269: 266-274.
- Mielenz D, Hapke S, Pöschl E, von der Mark H, von der Mark K (2001) The integrin alpha 7 cytoplasmic domain regulates cell migration, lamellipodia formation, and p130CAS/Crk coupling. *J Biol Chem.* 276: 13417-26.
- Sixt M, Engelhardt B, Pausch F, Hallmann R, Wendler O, Sorokin LM. Endothelial cell laminin isoforms, laminins 8 and 10, play decisive roles in T-cell recruitment across the BBB in experimental autoimmune encephalomyelitis model (EAE). *J. Cell Biol.* 153: 933-945.
- Sixt M, Hallmann R, Wendler O, Scharffetter-Kochanek K, Sorokin, LM. (2001) Cell Adhesion and Migration Properties of beta 2-Integrin Negative Polymorphonuclear Granulocytes on Defined Extracellular Matrix Molecules. Relevance for Leukocyte Extravasation. *J Biol Chem* 276: 18878-18887.
- Wolf D, Hallmann R, Sass P, Sixt M, Küsters S, Fregien B, Trautwein C, Tiegs G. (2001) TNF  $\alpha$ -induced Expression of Adhesion Molecules in the Liver is Under the Control of Tumor Necrosis Factor Receptor 1 - Relevance for Murine Immune Hepatitis. *J Immunol* 166: 1300-1307.

## 4. Präklinische Untersuchungen zum Konzept der Genterapie in utero

Eine Reihe von Erbkrankheiten, die bereits zum Geburtszeitpunkt mit erhöhter Morbidität und Mortalität einhergehen, wird nur durch Behandlung *in utero* heilbar sein. Pränatale somatische Genterapie böte eine Möglichkeit, den Krankheitsausbruch zu verhindern, und wäre einfacher durchzuführen als zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Geburt. Ein breites Spektrum von Zielzellen, insbesondere expandierende Stammzellpopulationen, ließe sich mit minimal-invasiven

Methoden erreichen, und die funktionelle Unreife des fötalen Immunsystems mag eine lebenslange Immuntoleranz des transgenen Proteins gestatten. Wir untersuchen dieses Konzept in zwei sich ergänzenden Projekten.

### **Evaluierung einer pränatalen Gentherapiestrategie für die Behandlung des Morbus Herlitz (H-JEB)**

Der Morbus Herlitz (H-JEB), eine durch Fehlen des Basalmembranproteins Laminin-5 verursachte erbliche Form der Epidermolysis bullosa, geht von Geburt an mit einer rasch die gesamte Hautoberfläche erfassenden Blasenbildung und Ablösung der Epidermis einher. Sehr häufig sind auch die Schleimhäute des Oropharynx und sogar die Trachea betroffen. Die Patienten leiden neben rezidivierenden Wundinfektionen an massiven Protein- und Eisenverlusten, die Wundheilungs- und Gedeihstörungen sowie eine therapierefraktäre Anämie zur Folge haben. Gegenwärtig ist keine spezifische Therapie verfügbar, und die meisten Patienten versterben noch im Säuglingsalter an einer Sepsis. Die Mehrzahl der Fälle ist auf Mutationen im LAMB3-Gen zurückzuführen, das die  $\beta$ -Kette des Laminin-5-Moleküls kodiert, und kann pränatal diagnostiziert werden. Gentransfer in utero in das den Foeten umgebende Fruchtwasser erscheint als sehr einfache Möglichkeit, die gesamte Haut sowie die Schleimhäute des Oropharynx, der oberen Atemwege und des Darms als Zielgewebe einer Gentherapie zu erreichen, insbesondere die noch leicht zugänglichen epidermalen Stammzellen. Unsere Vorarbeiten mit einem Markergen haben gezeigt, dass dies bei Mäusen gelingt. Wir haben verschiedene Vektoren hergestellt, die eine dauerhafte Expression von LAMB3-cDNA in Keratinozyten ermöglichen und in Gegenwart von Fruchtwasser stabil sind. Diese Vektoren sollen pränatal an einem H-JEB-Mausmodell evaluiert werden. Ein Erfolg dieses Vorhabens könnte neue Wege zur kurativen Behandlung weiterer erblicher Defekte der extrazellulären Matrix bahnen.  
Mitarbeiter: Q.-J. Jiang, H. Schneider

### **Entwicklung von Strategien zur Vermeidung der Bildung von Gerinnungsfaktor-inaktivierenden Antikörpern bei Hämophilie-Patienten**

Hämophilie (Mangel an den Gerinnungsfaktoren VIII oder IX), eine geschlechtsgebunden-rezessiv vererbte Erkrankung, erfordert den lebenslangen Ersatz des fehlenden Faktors, um die Funktionsfähigkeit des Blutgerinnungssystems zu gewährleisten. Die häufigen Gaben an Gerinnungsfaktor sind belastend, sehr teuer und oft nicht ausreichend, lebensbedrohliche Blutungen völlig zu vermeiden. Außerdem ist dabei die Bildung von inhibitorischen Antikörpern gegen den supplementierten Gerinnungsfaktor zu einem Hauptproblem geworden. Solche Antikörper haben wir routinemäßig in Zusammenarbeit mit der Kinderklinik charakterisiert. Der pränatale Gentransfer böte einen neuen Ansatz, die Bildung von

Gerinnungsfaktor-inaktivierenden Antikörpern zu vermeiden, da die funktionelle Unreife des fötalen Immunsystems eine lebenslange Immuntoleranz des transgenen Proteins gestatten sollte, und könnte auch katastrophale perinatale Blutungskomplikationen, z. B. Gehirnblutungen, verhindern helfen. Wir haben deshalb begonnen, diesen Behandlungsansatz an einem Mausmodell der Hämophilie B (Faktor IX-Defizienz) zu untersuchen. Dabei verwenden wir Faktor IX-cDNA übertragende Vektoren, die auf Adenovirus-assoziierten Viren basieren und die wir prä- oder postnatal auf verschiedene Weise normalen und Hämophilie B-Mäusen verabreichen. In diesen Studien werden neben der Immunantwort auf den transgenen Gerinnungsfaktor auch Ausmaß und Dauer therapeutischer Effekte und die Vektorausbreitung nach pränataler Applikation analysiert.

Mitarbeiter: C. Mühle, M. Jakob, H. Schneider

### **Preclinical Investigations of the Concept of Gene Therapy in utero**

A number of genetic disorders presenting with significant morbidity already at birth will require treatment *in utero*. Prenatal gene therapy may allow prevention of the onset of such diseases and may be much easier to perform than any postnatal treatment. A broad range of somatic cells, in particular expanding stem cell populations, could be accessed with limited invasion, and the functional immaturity of the fetal immune system may permit lifelong immune tolerance of transgenic proteins. This concept is being investigated in two complementary projects.

### **A Prenatal Approach to Gene Therapy of Herlitz Junctional Epidermolysis Bullosa**

Herlitz junctional epidermolysis bullosa (H-JEB), a fatal hereditary disease caused by the absence of the epidermal basement membrane protein laminin-5, presents from birth with widespread skin blistering and peeling away of the epidermis. Usually the oropharyngeal mucosa and even the trachea are also involved. Chronic infection combined with loss of protein and iron, in addition to poor feeding, contributes to impaired wound healing and refractory anaemia. At present, there is no specific therapy for H-JEB, and most patients die early in infancy from overwhelming infection. In the majority of H-JEB cases, mutations in the LAMB3 gene encoding the  $\beta$ 3 chain of laminin-5 are responsible for the phenotype. A DNA-based prenatal diagnosis has been established. Gene therapy in utero may be simple to perform, because our previous studies showed that marker gene vectors injected into the amniotic cavities of mice reach not only the whole surface of the fetal skin including epidermal stem cells, but also the oropharyngeal mucosa, the upper airways and the gut of the fetus, representing the target tissues for the treatment of Herlitz

disease. Prenatal gene transfer to patients with H-JEB may therefore completely prevent the disease manifestation. We have constructed different vectors carrying LAMB3-cDNA, which are stable in amniotic fluid and allow for permanent gene transfer to keratinocytes. These vectors will be evaluated *in vivo* by administration into the amniotic cavity of normal and LAMB3-deficient mice. If successful this approach may prove a promising model for the curative treatment of a variety of heritable extracellular matrix diseases.

Investigators: Q.-J. Jiang, H. Schneider

## Development of Strategies to Avoid the Formation of Inhibitory Antibodies Against the Supplemented Clotting Factor in Haemophiliacs

Haemophilia (deficiency of clotting factor VIII or IX), a sex-linked recessively inherited disease, requires life-long supplementation of the non-functional clotting factor to restore an active blood clotting cascade. This treatment is very expensive, inconvenient and often insufficient to prevent life-threatening bleeding episodes completely. Furthermore, the formation of inhibitory antibodies against the supplemented clotting factor has become a main problem. Such antibodies have been characterised routinely in collaboration with the Children's Hospital of our university. Prenatal gene therapy may be more promising than any postnatal treatment, since the immaturity of the fetal immune system may permit life-long immune tolerance of the transgenic protein. Gene transfer *in utero* may also prevent catastrophic perinatal bleeding complications such as intracranial haemorrhage. Therefore, we have chosen a factor IX-deficient mouse model to explore the feasibility of gene therapy *in utero* using adeno-associated virus (AAV) vectors. We constructed a number of AAV vectors carrying human factor IX cDNA and are currently evaluating these vectors on normal and factor IX-deficient mice by different modes of prenatal and postnatal application. These studies are investigating the immune responses to the transgenic clotting factor, the extent and duration of therapeutic effects, and the vector distribution following prenatal application with particular attention to the possibility of inadvertent germ line alterations.

Investigators: C. Mühle, M. Jakob, H. Schneider

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. C. Coutelle (Imperial College School of Medicine, London, England)

Dr. G. Meneguzzi (INSERM U385, Nizza, Frankreich)

Dr. A. M. Douar (Genethon II, Evry, Frankreich)

### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: H. Schneide  
ELAN-Fond, 00.01.24.1, „Entwicklung eines AAV-Vektors für die pränatale Gentherapie des Morbus Herlitz“

Projektleiter / Principal Investigator: H. Schneider  
ELAN-Fond, 00.09.28.1, „Bestimmung des Risikos unbeabsichtigter Keimbahnveränderungen bei prä- und postnatalem Gentransfer mit Adeno-assoziierten Viren“

Projektleiter / Principal Investigator: J. Park, H. Schneider  
ELAN-Fond, 01.04.12.1, „Induktion ektopter Knochenbildung aus Knochenmarkstammzellen mit Hilfe eines adenoviralen Vektors“

Projektleiter / Principal Investigator: H. Schneider  
IEB-DEBRA eV., „Entwicklung neuer Therapieansätze für die Behandlung des Morbus Herlitz“

Projektleiter / Principal Investigator: H. Schneider, J. Klinge  
Wyeth-Pharma GmbH, „Charakterisierung von Inhibitoren bei Hämophilie-Patienten“

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Schneider H, Adebakin S, Themis M, Cook T, Douar AM, Pavirani A, Coutelle C (1999) Therapeutic concentrations of human factor IX in mice after gene delivery into the amniotic cavity: A model for the prenatal treatment of haemophilia B. *J Gene Med* 1: 424-432

Themis M/Schneider H, Kiserud T, Cook T, Adebakin S, Jezzard S, Hanson M, Pavirani A, Forbes S, Rodeck C, Coutelle C (1999) Successful expression of  $\beta$ -galactosidase and factor IX transgenes in fetal and neonatal sheep after ultrasound-guided percutaneous adenovirus vector administration into the umbilical vein. *Gene Ther* 6: 1239-1248

Yokosaki Y, Matsuura N, Sasaki T, Murakami I, Schneider H, Higashiyama S, Saitoh Y, Yamakido M, Taooka Y, Sheppard D (1999) The integrin  $\alpha 9 \beta 1$  binds to a novel recognition sequence (SVYGLR) in the thrombin-cleaved amino-terminal fragment of osteopontin. *J Biol Chem* 274: 36328-36334

Jost PJ, Harbottle RP, Knight AM, Miller AD, Coutelle C, Schneider H (2001) A novel peptide, THALWHT, for the targeting of human airway epithelia. *FEBS Lett* 489: 263-269

### Anhang / Appendix

#### Habilitationen

PD.Dr.med.Holm Schneider 2001, Strategien für die Gentherapie in utero. (2001)

Dissertationen / Doctorate theses

D. Mielenz, „Mechanismus des Integrin  $\alpha 7$ -vermittelten Zellwanderung auf Laminin“ (1999)

M.Hammel, „Multiple Bindestellen für Leukocyten auf dem Endothel-Adhäsionsmolekül E-Selektin“ (2001)

K. Wagner, „Rekombinante Produktion, Aufreinigung und biochemische Charakterisierung verschiedener Typ X Kollagenvarianten“ (2001)

B.Brachvogel, „Inaktivierung des Anxa5 Gens in der Maus - Analyse der Genexpression und Funktion“ (2001)

#### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. Klaus von der Mark

Ges. fuer Bindegewebsforschung (Präsident)

Int.Soc. Matrix Biology

Editorial Board: Cell Biology and Histochemistry

Editorial Board: Differentiation

Editorial Board: Experimental Cell Research

Editorial Board: J.Cell Biochemistry

Editorial Board: Matrix Biology

Editorial Board: Osteoarthritis & Cartilage

PD Dr. Rupert Hallmann

Adhesion Molecules in Immunology Study Group, German Society for Immunology (Founding Member)

Werner-Risau-Prize Committee for Excellence in Endothelial Cell Biology (President)

PD Dr. Ernst Pöschl

Int.Soc. of Matrix Biology



PD Dr. Holm Schneider  
European Society of Gene Therapy  
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Gentherapie  
Ärztlicher Beirat der Interessengemeinschaft der Epidermolysis bullosa (DEBRA eV)

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses**

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft fuer Bindegewebsforschung; Erlangen, 13.-15. April 2000 (Organisator: K.von der Mark)

Durchführung der Jahrestagung des SFB423, Nierenschäden: Pathogenese und regenerative Mechanismen, im neuen Nikolaus-Fiebiger-Zentrum, Erlangen 27./28. Oktober 2000 (Organisator: R.Hallmann)

Organisation und Durchführung des Internationalen Kolloquiums des SFB 423 in Stolzenroth, Deutschland, 22. - 23. Juni 2001 (Organisator: R.Hallmann)

**Forschungsrelevante Grossgeräte / Research Equipment**

Biacore 2000 System (1999)

Konfokales Lasermikroskop (Leica TCS SP 2) (2000)



## Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II (Molekulare Tumorforschung)

Chair of Experimental Medicine II (Molecular Tumor Research)

Glückstrasse 6, D-91054 Erlangen  
 Tel.: ++49 (0)9131/85-29110  
 Fax: ++49 (0)9131/85-29111  
 E-Mail: [jbehrens@molmed.uni-erlangen.de](mailto:jbehrens@molmed.uni-erlangen.de)

**Ansprechpartner / Contact:**  
**Prof. Jürgen Behrens**  
 Tel.: ++49 (0)9131/85-29110  
 Fax: ++49 (0)9131/85-29111  
 E-Mail: [jbehrens@molmed.uni-erlangen.de](mailto:jbehrens@molmed.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Jürgen Behrens <i>Lehrstuhlinhaber / Chairman</i>	Prof. Dr. rer. nat.	<a href="mailto:jbehrens@molmed.uni-erlangen.de">jbehrens@</a>	-29109
Claudia Mierke	Dr. rer. nat.	<a href="mailto:cmierke@molmed.uni-erlangen.de">cmierke@</a>	-29114
Martin Reichel	Dr. rer. nat.	<a href="mailto:mreichel@molmed.uni-erlangen.de">mreichel@</a>	-29112
Martin Sachs	Dr. rer. nat.	<a href="mailto:msachs@molmed.uni-erlangen.de">msachs @</a>	-29112
Jean Schneikert	Dr. rer. nat.	<a href="mailto:jschneik@molmed.uni-erlangen.de">jschneik@</a>	-29114

### Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Onkologie des Wnt-Signalwegs
- Regulation der Cadherin-vermittelten Zell-Zelladhäsion
- Molekulare Determinanten der Tumormetastasierung
- Funktionelle Genomik bei Colon- und Nierenkarzinomen

### Research Focus

- Molecular oncology of the Wnt signal transduction pathway
- Regulation of cadherin-mediated cell-cell adhesion
- Molecular determinants of tumor metastasis
- Functional genomics of colon and kidney carcinomas

## 1. Molekulare Onkologie des Wnt-Signalwegs

Der Wnt Signalweg reguliert verschiedene Prozesse während der Embryonalentwicklung und kann zur Tumorentstehung führen. Wnts bilden eine Familie von sezernierten Glykoproteinen und binden an „seven-transmembrane-span“ Rezeptoren der Frizzled-Familie. Intrazellulär blockiert die Wnt Signalkaskade den Abbau von  $\beta$ -Catenin in Proteasomen und bewirkt dadurch die Anreicherung von  $\beta$ -Catenin im Zytoplasma. In den vergangenen Jahren haben wir zwei Hauptschritte im Wnt Signalweg aufgeklärt. Zum einen konnten wir zeigen, dass  $\beta$ -Catenin in den Zellkern wandert und die Expression von Wnt Zielgenen verändert, indem es mit Transkriptionsfaktoren der LEF-1/TCF Familie interagiert. Zum anderen konnten wir die Gerüstkomponente Conductin identifizieren, die den Abbau von  $\beta$ -Catenin in Proteasomen induziert und damit Wnt-Weg inhibiert. Conductin bindet gleichzeitig an  $\beta$ -Catenin, die Serin/Threonin Kinase GSK3 $\beta$  und an den Tumorsuppressor APC (adenomatöse Polyposis Coli). In diesem Komplex phosphoryliert GSK3 $\beta$   $\beta$ -Catenin, was zur Ubiquitylierung und zum darauf folgenden Abbau von  $\beta$ -Catenin in Proteasomen führt. Das Wnt Signal inhibiert die GSK3 $\beta$  im Conductin-Komplex und führt somit zur Stabilisierung von  $\beta$ -Catenin. Auf Grund dieser Ergebnisse gehen wir davon aus, dass Conductin oder das damit verwandte Axin die Wnt Signalübertragung kontrollieren, indem sie die notwendigen Komponenten für die Induktion des  $\beta$ -Catenin Abbaus zusammenbringen. APC ist ein essentieller Co-Faktor in diesem Prozess. APC bindet an  $\beta$ -Catenin über verschiedene Interaktionsdomänen und könnte daher als molekulare Falle wirken, die  $\beta$ -Catenin an den Conductin Degradationskomplex weiterleitet. In kolorektalen Tumoren führen Mutationen von APC oder der Serin/Threonin Phosphorylierungsstellen im  $\beta$ -Catenin selber zur Stabilisierung von  $\beta$ -Catenin und lösen dadurch ein konstitutives Signal im Zellkern aus. Solche  $\beta$ -Catenin Mutationen finden sich in einer Vielzahl anderer Tumorarten (Lebertumore, Hauttumore), so dass die aberrante Aktivierung des Wnt Signalwegs ein Hauptmechanismus der onkogenen Transformation in verschiedenen Tumorarten darstellt.

### „Hot spots“ der Interaktion von $\beta$ -Catenin mit LEF-1, Conductin und APC

Wir haben unterschiedliche Punktmutanten von  $\beta$ -Catenin hergestellt, die dessen Bindung an LEF-1/TCF, Conductin oder APC aufheben. Die durch diese Mutanten definierten Aminosäuren liegen in unterschiedlichen Bereichen an der Oberfläche der Armadillo-repeat Superhelix von  $\beta$ -Catenin. Mit Hilfe dieser Mutanten konnten wir zeigen, dass die Bindung von Conductin an  $\beta$ -Catenin essentiell für den Abbau von  $\beta$ -Catenin ist und dass APC als Kofaktor in diesem Prozess funktioniert, der die Aktivierung des Conductin-Komplexes bewirkt. Zukünftig wollen wir weitere Faktoren durch Hefe 2-Hybrid Screens identifizieren, die an Conductin oder APC

binden und diese Regulation vermitteln. Dadurch erhoffen wir auch, Grundlagen für therapeutische Strategien zur Induktion des  $\beta$ -Catenin Abbaus zu erarbeiten.

### Negative Rückkopplung im Wnt Signalweg durch Conductin

In situ-Hybridisierungs-Analysen zeigen, dass Conductin in verschiedenen embryonalen Geweben, die durch Wnt Faktoren reguliert werden, exprimiert ist. Wir haben einen monoklonalen Antikörper gegen Conductin hergestellt, um die Expression von Conductin in humanen Tumorzelllinien und -geweben durch Western blotting zu analysieren. Wir fanden hohe Expression in Kolonkarzinomen, Hepatoblastomen und Lungenkarzinomen, die eine TCF/ $\beta$ -Catenin abhängige Gentranskription zeigen, wohingegen in anderen Tumorarten nur geringe Mengen an Conductin nachzuweisen waren. Die Conductin Expression in Kolonkarzinomzellen wurde durch dominant-negatives TCF, welches das Wnt-Signal blockiert, herunterreguliert. In anderen Zelllinien mit niedriger Conductin-Expression wurde Conductin durch Aktivierung des Wnt-Signalwegs (z.B. durch Wnt-1 Behandlung) dagegen hochreguliert. In Min-Mäusen, in denen APC heterozygot mutiert vorliegt und die nach einem Verlust der Heterozygotie Dünndarmtumore entwickeln, konnte gleichfalls ein Hochregulieren von Conductin bereits in frühen adenomatösen Stadien beobachtet werden. Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse, dass Conductin selbst ein Zielgen des Wnt-Signalwegs ist, welches offenbar als Teil eines negativen Rückkopplungsmechanismus durch TCF/ $\beta$ -Catenin Komplexe hochreguliert wird. Durch diesen Mechanismus kann eine Feinabstimmung des Wnt-Signals erfolgen (J. Behrens).

### Molecular oncology of the Wnt signal transduction pathway

Wnt signaling regulates various developmental processes and can lead to cancer formation. Wnts are a family of secreted glycoproteins that bind to frizzled seven-transmembrane span receptors. Intracellularly, the Wnt signaling cascade blocks degradation of  $\beta$ -catenin in proteasomes and thereby leads to accumulation of  $\beta$ -catenin in the cytoplasm. In the past years we have contributed to the elucidation of two main steps in the pathway. First, we could show that  $\beta$ -catenin transmits Wnt signals to the nucleus by interacting with LEF-1 which is a member of the LEF-1/TCF family. Second, we could identify a new component, conductin, which promotes proteasomal degradation of  $\beta$ -catenin and thereby inhibits Wnt signaling.

Conductin and its relative axin act as scaffolding components that simultaneously bind to  $\beta$ -catenin, the serine/threonine GSK3 $\beta$ , and the tumor suppressor gene product APC (adenomatous polyposis coli). In this complex

GSK3 $\beta$  phosphorylates  $\beta$ -catenin at serine and threonine residues, which leads to ubiquitination and subsequent degradation of  $\beta$ -catenin in proteasomes. It is suggested that conductin controls Wnt signaling by assembling the essential components of the  $\beta$ -catenin degradation pathway. APC is an essential co-factor for conductin-mediated degradation of  $\beta$ -catenin. APC binds to  $\beta$ -catenin via multiple interaction domains and may act as a molecular trap that targets  $\beta$ -catenin to the conductin-based degradation complex. In colorectal tumors that express wild-type APC and in other tumor types (hepatoblastoma, prostate cancer, skin tumors) mutations of  $\beta$ -catenin have been observed that delete the serine/threonine target residues of GSK3 $\beta$  and lead to stabilisation of  $\beta$ -catenin. Thus, aberrant activation of the Wnt signaling pathway is considered a major oncogenic mechanism for many tumor types.

### Hot spots of $\beta$ -catenin for interactions with LEF-1, conductin and APC

We have generated point mutants of  $\beta$ -catenin that distinctly affect its binding to LEF-1/TCF, conductin, and APC. The important amino acid residues form separate surface clusters along the armadillo repeat superhelix of  $\beta$ -catenin. By using these mutants we could show that binding of conductin to  $\beta$ -catenin is essential for  $\beta$ -catenin degradation. Furthermore, APC acts as a co-factor of conductin in this process and binding of APC to conductin activates the latter. In the future we will identify additional co-factors of conductin and APC that control degradation of  $\beta$ -catenin by yeast two hybrid screens. These studies will hopefully lay the groundwork for designing strategies for therapeutic intervention.

### Negative feedback regulation of the Wnt signal transduction pathway through conductin

In situ hybridization analysis shows that conductin is expressed in various embryonal tissues known to be regulated by Wnts, such as the developing brain, mesenchyme below the epidermis, lung mesenchyme, and kidney. We have raised a monoclonal antibody to conductin to analyze its expression in human tumor cell lines and tissue samples by Western blotting. Interestingly, we found high levels of conductin in colon carcinomas, hepatoblastomas, and lung carcinomas, which all show TCF/ $\beta$ -catenin dependent gene transcription. In other tumors and in normal tissues only low levels of conductin were observed. Conductin expression was downregulated in colon carcinoma cell lines after expression of a dominant-negative mutant of TCF-4 which blocks Wnt signaling. Moreover, conductin was upregulated by activation of the Wnt pathway after transient expression of the intermediate component dishevelled, or by treatment of target cells with

supernatants containing Wnt-1 protein. In min mice, which carry a mutation in the APC gene and thus develop intestinal tumors after loss of heterozygosity, conductin was shown to be upregulated in the earliest adenomatous lesions. Together our results suggest a feedback loop by which the amount of conductin is elevated upon stabilization of  $\beta$ -catenin. This mechanism may account for the high levels of conductin observed in tumor samples and may allow fine tuning of the Wnt signaling pathway (J. Behrens).

## 2. Regulation der Cadherin-vermittelten Zell-Zelladhäsion

Cadherine sind Zell-Zelladhäsionsmoleküle, die in verschiedenen Geweben für homophile Zellinteraktion verantwortlich sind. Das epitheliale E-Cadherin ist essentiell für die Ausbildung von Zelljunctionen und den Erhalt der epithelialen Polarität. Wir haben gefunden, dass die Funktion und Expression von E-Cadherin in Karzinomen verloren geht, was zur Invasivität der Tumorzellen führt. Durch Promotoranalysen konnten wir das negativ-regulatorische E-Pal Element identifizieren, über das die Herunterregulierung von E-Cadherin in dedifferenzierten Karzinomen erfolgt. Andere Gruppen konnten zeigen, dass transkriptionelle Repressoren der snail/slug Familie an die E-Pal Sequenz binden. Um weitere Regulatoren der E-Cadherin Expression zu finden, etablieren wir gegenwärtig ein retrovirales Expressionsklonierungssystem. Es sollen damit Gene identifiziert werden, die die E-Cadherin Expression in E-Cadherin-negativen Zellen stimulieren (M. Reichel, V. Stemmer).

### Signaltransduktion durch Cadherine

Die Expression von E-Cadherin bewirkt nicht nur starke Zell-Zelladhäsion sondern induziert auch Veränderungen im Zellverhalten, wie z.B. reduzierte Zellwanderung, Wachstumsinhibition und die Modulation des Zytoskeletts. Einige dieser Effekte beruhen auf Veränderungen in der Genexpression. Wir haben mit Hilfe des „Tet on“-Expressionssystems fibroblastoide L-Zelllinien etabliert, die induzierbar E-Cadherin exprimieren (F. Kuphal, J. Behrens in Zusammenarbeit mit B. Hillen, Lehrstuhl für Mikrobiologie, Universität Erlangen). In der Abwesenheit des Tetracyclin Agonisten, Doxycyclin, exprimieren diese Zellen kein E-Cadherin, haben eine fibroblastoide Morphologie und zeigen keine ausgeprägten Zell-Zellkontakte. Die Behandlung der Zellen mit Doxycyclin induziert die Expression von exogenem E-Cadherin und führt zur Ausbildung von Zell-Zellaggregaten und Zell-Zellkontakten. Wir haben dieses System benutzt, um Gene zu identifizieren, die differentiell in E-Cadherin exprimierenden und nicht exprimierenden Zellen transkribiert sind. Die Analyse erfolgte mittels Affymetrix DNA Microarrays und führte zum Nachweis einer Reihe von Genen, die durch die Induktion von E-Cadherin entweder hoch- oder herunterreguliert werden.

## Regulation of cadherin-mediated cell-cell adhesion

Cadherins are a family of cell-cell adhesion molecules that establish homophilic cell interactions in a variety of tissues. The epithelial E-cadherin is essential for junction formation and development of epithelial cell polarity. We have shown that E-cadherin function or expression is frequently downregulated in carcinomas, leading to invasiveness of the tumor cells. We have analyzed the E-cadherin promoter and identified a negative regulatory element, E-pal, which is responsible for the downregulation of E-cadherin transcription in dedifferentiated carcinoma cells. Recently, others have shown that the E-pal sequence is the binding site for slug/snail transcriptional repressors. To analyze further regulators of E-cadherin expression we are currently establishing an retroviral-based expression cloning system to screen for cDNAs that upregulate E-cadherin in E-cadherin negative cell lines (M. Reichel, V. Stemmer).

## Signal transduction by cadherins

Expression of E-cadherin not only generates strong cell-cell adhesion but also induces various changes in cellular behavior, including alterations in cell motility, invasiveness and cytoskeletal architecture. Some of these changes are likely to involve alterations in gene expression. We have established fibroblastoid cell lines that express E-cadherin in an inducible fashion by using the "Tet on" expression system (F. Kuphal, J. Behrens in collaboration with B. Hillen, Dept. of Microbiology, University Erlangen). In the absence of the tetracycline agonist, doxycycline, the cells lack expression of E-cadherin, they grow in a fibroblast-like fashion and do not exhibit prominent cell-cell contacts. Treatment of these cells with doxycycline induces expression of exogenous E-cadherin and leads to the formation of cell aggregates and establishment of cell-cell contacts. We have used this system to identify genes that are differentially transcribed in E-cadherin expressing and non-expressing cells by using Affymetrix Genchips. Several genes have been identified that are either up- or downregulated following induction of E-cadherin and are currently being further analyzed.

## 3. Molekulare Determinanten der Tumormetastasierung

Die Metastasierung von Tumorzellen ist ein komplexer Prozess und beinhaltet mehrere aufeinanderfolgende Schritte, wie den Verlust der Zell-Zellkontakte, die Wanderung von Zellen durch extrazelluläre Matrix, die Intravasation bzw. Extravasation von Blut- und Lymphgefäßen, und schliesslich das Wachstum der Tumorzellen im Zielorgan. Der Prozess der Extravasation von Tumorzellen, d.h. das Durchdringen der Endothelzellwand ist bisher molekular noch wenig verstan-

den. Wir haben ein Zellkultursystem etabliert, um die Interaktion der Tumorzellen mit Endothelzellen und die transendotheliale Migration zu analysieren. Dazu wurden humane Nabelschnurendothelzellen auf Kollagengelen bis zur Konfluenz kultiviert und dann mit verschiedenen Tumorzelllinien kokultiviert. Die Transmigration der Tumorzellen wurde mikroskopisch durch Nachweis von invasiven Tumorzellen im Kollagengel verfolgt. Auf Grund dieser Untersuchungen können wir drei Klassen von Tumorzelllinien unterscheiden: I) solche, die an das Endothel adhären und transmigrieren, II) solche, die zwar adhären, aber nicht transmigrieren, und III) Zellen, die weder adhären noch transmigrieren. Mit Hilfe dieses Modells werden wir untersuchen, welche Adhäsionsmoleküle an der Transmigration beteiligt sind. Dazu werden wir eine Katalog der exprimierten Adhäsionsrezeptoren erstellen und deren Rolle durch blockierende Antikörper und cDNA Transfektion analysieren. Ausserdem werden wir die in den Endothelzellen durch Tumorzellen ausgelösten Veränderungen der Genexpression mittels DNA Microarrays bestimmen (C. Mierke).

## Molecular determinants of tumor metastasis

The metastatic cascade is composed of various consecutive steps, which include the breakage of cell-cell contacts, migration of cells into extracellular matrix, intravasation and extravasation of blood or lymph vessels, and finally growth of disseminated tumor cells in the target organ. Little is known of the molecular basis of extravasation, i.e. the transmigration of tumor cells through the endothelium. We have established a cell culture system to analyze the interaction of tumor cells with endothelial cells and to study the process of transendothelial migration. For this, human umbilical vein endothelial cells were cultured on collagen gels until confluency and then cocultured with a variety of different tumor cell lines. Transmigration of tumor cells was scored by microscopical detection of invasive tumor cells within the collagen gel. On the basis of these observations we can distinguish three classes of tumor cell lines: (I) those that adhere to the endothelium and transmigrate, (II) those that adhere to the endothelium but do not transmigrate, and (III) those that neither adhere nor transmigrate. Using this model, we will analyze the molecular basis of transmigration of tumor cells by (a) defining a catalogue of adhesion receptors present on the invasive vs non invasive tumor cells using DNA microarrays, (b) treatment of invasive tumor cells with anti-adhesive antibodies, and transfection of non invasive tumor cells with candidate cell adhesion receptors, and (c) analyzing the effects of tumor-endothelial cell interaction on the gene expression pattern in endothelial cells using DNA microarrays (C. Mierke).

## 4. Funktionelle Genomik von Kolon- und Nierenzellkarzinomen

In diesen neuen Projekten wollen wir mittels DNA Microarrays Genexpressionsmuster von Kolon- und Nierenzellkarzinomen erstellen, um so für die Tumorbiologie und den klinischen Verlauf relevante Gene zu identifizieren. Das Kolontumorprojekt ist Teil des Nationalen Genomforschungsprojektes und wird in Zusammenarbeit mit unserer Gruppe an mehreren klinischen Institutionen am Universitätsklinikum Erlangen durchgeführt (siehe Bericht „Nationales Genomforschungsnetzwerk“)

Das Nierentumorprojekt wird in Zusammenarbeit mit der Urologischen Klinik am Waldkrankenhaus Erlangen in unserer Gruppe durchgeführt (PD Dr. Z. Akcetin). Bisher haben wir Expressionsprofile von mehreren Nierenzellkarzinomen mit denen von normalem Nierengewebe durch Affymetrix GenChip Analysen verglichen und bereits verschiedene Gene identifiziert, die in Tumoren spezifisch hoch- oder herunterreguliert sind (M. Sachs, J. Behrens).

### Functional genomics of colon and kidney carcinomas

This is a new project dealing with the use of DNA microarray analysis to define genes relevant for tumor biology and clinical outcome. While the colon tumor project is a collaborative effort with the National Genome Research Network, and mainly carried out by several clinical groups (see report), the renal carcinoma project is mainly worked out in our group in close collaboration with the Urology department at the Waldkrankenhaus (PD Dr. Z. Akcetin). So far we have established expression profiles of several kidney tumor samples and compared them to those of normal kidney tissue by Affymetrix GenChip analysis. We could already detect various genes up- or downregulated in tumors and are currently extending this analysis (M. Sachs, J. Behrens).

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Professor H. Clevers, University Utrecht, The Netherlands

#### Finanzierung / Funding

DFG, SFB 366, Teilprojekt C6/YE7, „β-Catenin (Armadillo) als Regulator von Signaltransduktionsprozessen, Regulation der β-Catenin-vermittelten Signaltransduktion durch Conductin und mSWI3“  
Laufzeit: bis 30.06.2001

DFG, SFB 473, Teilprojekt C9, „Regulation der β-Catenin-vermittelten Transkription durch Conductin, APC und den SWI/SNF Komplex“  
Laufzeit: bis 31.12.2003

BMBF, Nationales Genomforschungsnetz- Genomnetz Krebs, Standort Erlangen, Teilprojekt 1 und Central Facility 2, Förderkennzeichen 01GS102 und 01GS0152  
Laufzeit: 01.06.2001 bis 31.12.2003

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Behrens, J. (1999) Cadherins and catenins: role in signal transduction and tumor progression. *Cancer Metastasis Rev.* 18: 15-30.

Ghadimi, B.M., Behrens, J., Hoffmann, I., Birchmeier, W., and Schlag, P.M. (1999) Immunohistochemical analysis of E-cadherin, α-, β-, and γ-catenin expression in colorectal cancer: implications for cell adhesion and signaling. *Europ. J. Cancer* 35: 60-65.

Behrens, J. (2000) Control of beta-catenin signaling in tumor development. *Ann N Y Acad Sci.* 910: 21-33.

Behrens, J. (2000) Cross-regulation of the Wnt signalling pathway: a role of MAP kinases. *J Cell Sci.* 113: 911-9.

Hülsken, J., Behrens J. (2000) The Wnt signalling pathway. *J. Cell. Sci.* 113: 3545.

Steinhilber, U., Badock, V., Bauer, A., Behrens, J., Wittman-Liebold, B., Dorken, B., Bommert, K. (2000) Apoptosis-induced cleavage of beta-catenin by caspase-3 results in proteolytic fragments with reduced transactivation potential. *J. Biol. Chem.* 275: 16345-53.

Seidensticker, M. J., Behrens J. (2000) Biochemical interactions in the Wnt pathway. *Biochim. Biophys. Acta.* 1491: 68-82.

von Kries, J.P., Winbeck, G., Asbrand, C., Schwarz-Romond, T., Sochnikova, N., Dell'Oro, A., Behrens, J., Birchmeier, W. (2000) Hot spots in beta-catenin for interactions with LEF-1, conductin and APC. *Nat Struct Biol.* 7: 800-7.

Dahmen, R.P., Koch, A., Denkhaus, D., Tonn, J.C., Sorensen, N., Berthold, F., Behrens, J., Birchmeier, W., Wiestler, O.D., Pietsch, T. (2001) Deletions of AXIN1, a component of the WNT/wingless pathway, in sporadic medulloblastomas. *Cancer Res.* 61: 7039-43.

#### Anhang / Appendix

##### Dissertationen / Doctorate theses

Ralph Wirtz, Interaktion der Wnt-Signalkomponente β-Catenin mit dem SWI/SNF Komplex und deren Bedeutung im Krebsgeschehen rhabdoider Tumore“ Universität Bonn. (2001)

##### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. J. Behrens  
University of Liverpool (examination Master Degree)  
University of Utrecht (examination PhD)  
Dutch Cancer Research Fund (grant reviews)  
Scientific Advisory Board "Sixth International Congress of the Metastasis Research Society"

##### Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

1999, Preis der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften „Monika-Kutzner-Preis für experimentelle Krebsforschung“

2000, Gerhard-Domagk-Preis für experimentelle Krebsforschung

2000, Emil-Salzer-Preis für Krebsforschung verliehen durch das Deutsche Krebsforschungszentrum



## Institut für Biomedizin des Alterns Lehrstuhl für Innere Medizin V (Gerontologie)

Institute for Biomedicine of Aging  
 Chair of Medicine V (Gerontology)

Heimerichstr. 58, D-90419 Nürnberg

Tel: ++49 (0)911-30 00 50

Fax: ++49 (0)911-30 00 525

E-Mail: sieber@klinikum-nuernberg.de

Medizinische Klinik 2, Klinikum Nürnberg Nord

Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1, D-90419 Nürnberg

Tel: ++49 (0)911-398 2435

Fax: ++49 (0)911-398 2117

Ansprechpartner / Contact:

Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Mühlberg

Tel.: ++49 (0)911/398 3478

Fax: ++49 (0)911/398 2192

E-Mail: muehlberg@klinikum-nuernberg.de

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Sieber, Cornel	Prof. Dr. med.	sieber@klinikum-nuernberg.de	0911/398 2435
<i>Vorstand des Institutes seit 01.12.2001 / Head of the Institute since 01.12.2001</i>			
Platt, Dieter	Prof. Dr. med.	d.platt@gerontologie.med.uni-erlangen.de	09126/7892
<i>Vorstand des Institutes bis 30.09.2001 / Head of the Institute until 30.09.2001</i>			
Mühlberg, Wolfgang	Priv.-Doz. Dr. med.	muehlberg@klinikum-nuernberg.de	0911/398 3478

### Forschungsschwerpunkte

- Klinische Pharmakologie und unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Alter
- Klinische Toxikologie im Alter
- Veränderungen von Laborwerten im Alter
- Stoffwechsel und Ernährung im Alter
- Altern auf molekularer, zellulärer und Organebene
- Gehirnalterung

### Research Focus

- Clinical pharmacology and adverse drug effects in old age
- Clinical toxicology in old age
- Changes of biochemical data in old age
- Lipid metabolism and therapy of dyslipidemias in old age
- Age-associated changes on the molecular, cellular and organ level
- Brain Aging

## Vorbemerkung

Am Lehrstuhl für Innere Medizin V (Gerontologie) sind unter der gemeinsamen Leitung von Prof. Dr. C. Sieber folgende Institutionen integriert:

- Institut für Biomedizin des Alterns der Universität Erlangen-Nürnberg
- Medizinische Klinik 2 des Klinikums Nürnberg Nord
- Toxikologische Intensivstation der Medizinischen Klinik 2 (Itd. Oberarzt: Dr. J. Horn)
- Geriatrische Tagesklinik der Medizinischen Klinik 2 (Itd. Oberarzt: Dr. J.-D. Summa)
- Giftinformationszentrale der Medizinischen Klinik 2 (Itd. Oberarzt: PD Dr. W. Mühlberg)

## 1. Klinische Pharmakologie und Arzneimittelnebenwirkungen im Alter

Die Arbeitsgruppe Klinische Pharmakologie und Arzneimittelnebenwirkungen im Alter unter der Leitung von **Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Mühlberg** (Klinische Forschung und Pharmakokinetik/-dynamik) und **Dr. rer. nat. Wolfram Rieck** (Pharmakologische Analytik) ging aus einem von der Stiftung Volkswagenwerk geförderten Forschungsprojekt hervor. Schwerpunkt der Forschung sind klinische Studien zur Pharmakokinetik und -dynamik von Arzneimitteln bei multimorbiden geriatrischen Patienten.

Gegenstand einer klinischen Phase-III-Studie bei älteren multimorbiden Patienten war die Pharmakokinetik und -dynamik von Cefditoren, einem neuen Cephalosporin der 3. Generation (**Priv.-Doz. Dr. W. Mühlberg, Dr. W. Rieck, Dr. R. Güler, Prof. Dr. D. Platt**).

Auffallende Unterschiede im Vergleich zu jungen gesunden Probanden fanden sich bei der mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeit der älteren Patienten, die mit 4,38 ( $\pm 4,0$ ) Stunden fast vier mal so lang war (Werte der gesunden Probanden: zwischen 1,05 ( $\pm 0,14$ ) und 1,43 ( $\pm 0,36$ ) Stunden). Auch die AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) von Cefditoren war bei den geriatrischen Patienten mit 18,11 ( $\pm 11,0$ ) mcg/ml\*h etwa doppelt so hoch: die entsprechenden Werte schwankten bei den gesunden Probanden zwischen 6,71 ( $\pm 2,37$ ) und 10,02 ( $\pm 2,22$ ) mcg/ml\*h.

Die mittlere Halbwertszeit und die AUC von Cefditoren waren bei den geriatrischen Patienten nicht nur verlängert bzw. erhöht, auch die Variabilität der Einzelwerte war größer (die Halbwertszeit variierte um den Faktor 8, die AUC um den Faktor 9). Die von uns beobachteten Korrelationen von Halbwertszeit und AUC mit der (errechneten) Creatinin-Clearance lassen die Vermutung zu, daß diese Unterschiede durch eine altersabhängig (oder krankheitsbedingt) verminderte Nierenfunktion verursacht sein könnten.

In einer weiteren Studie (**Dr. W. Rieck, Priv.-Doz. Dr. W. Mühlberg, M. Matzke, Prof. Dr. D. Platt**) untersuchten wir bei älteren Patienten die vergleichende Pharmakokinetik und -dynamik von Ciprofloxacin und Ofloxacin unter besonderer

Berücksichtigung der cerebralen Nebenwirkungen (gemessen anhand evozierter Potentiale). Im Vergleich zu gesunden jungen Probanden war die mittlere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) bei den geriatrischen Patienten für Ciprofloxacin und für Ofloxacin um den Faktor 3 erhöht. Ein Vergleich der Pharmakodynamik steht noch aus.

Die Pharmakokinetik und -dynamik eines retardierten Kombinationspräparates mit Felodipin und Metoprolol bei älteren Patienten wurde ebenfalls untersucht (**Dr. W. Rieck, Priv.-Doz. Dr. W. Mühlberg, W. Dietrich, Prof. Dr. D. Platt**). Dabei fielen in einer ersten Auswertung die extrem niedrigen Plasmaspiegel von Metoprolol auf.

Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer Kombination von 25 mg Bemetizid und 50 mg Triamteren wurden nach Einmalgabe und unter Dauertherapie bei 15 älteren Patienten (Alter zwischen 70 und 84 Jahren) und bei 10 jungen Probanden (Alter zwischen 18 und 30 Jahren) untersucht (**Priv.-Doz. Dr. W. Mühlberg, Dr. O. Arnold, Prof. Dr. D. Platt**). Diese Studie wurde in Kooperation mit **Prof. Dr. Dr. E. Mutschler**, Universität Frankfurt/Main, und **Frau Prof. Dr. Spahn-Langguth**, Universität Halle, durchgeführt. Als modellunabhängige pharmakokinetische Parameter wurden die Fläche unter der Konzentrationszeitkurve (AUC), die Spitzenkonzentration  $C_{max}$ , die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration  $t_{max}$  sowie die Halbwertszeit berechnet. Als pharmakodynamische Parameter wurden die Geschwindigkeiten der Urinausscheidung und der renalen Ausscheidung von Natrium, Kalium, Kalzium und Magnesium zu definierten Zeitpunkten (1 Stunde, 3 Stunden und 6 Stunden nach Applikation) herangezogen.

Im Vergleich zu den jungen Probanden waren die mittleren Plasmaspiegel von Bemetizid, Triamteren und dessen Phase-II-Metaboliten OH-TA-Ester bei den älteren Patienten signifikant erhöht. Diese Plasmaspiegelerhöhungen bei den älteren Patienten waren unter Dauertherapie noch wesentlich ausgeprägter.

Während die Plasmaspiegel von Bemetizid, Triamteren und dem aktiven Metaboliten OH-TA-Ester mit dem Alter der Studienteilnehmer und der Dauer der Therapie anstiegen, nahmen die Geschwindigkeiten der Urin- und Natriumausscheidung gegensinnig ab. Unter einer Dauertherapie war bei den älteren Patienten - nicht aber bei den jungen Probanden - nur noch ein geringer oder gar kein Effekt auf die Geschwindigkeit der Urin- und Natriumausscheidung nachweisbar.

## Clinical pharmacology and adverse drug effects in old age

The research focus Clinical pharmacology and adverse drug effects in old age under supervision of **Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Mühlberg** (clinical research and pharmacokinetics / -dynamics) and **Akad. Dir. Dr. Wolfram Rieck** (pharmacological analytics) resulted from a research project



sponsored by a grant from the Stiftung Volkswagenwerk. We investigated the pharmacokinetics and -dynamics of the new cephalosporine Cefditoren. As compared to young healthy volunteers, terminal elimination half-life was increased 4-fold in elderly patients. AUC of cefditoren was twice as high in the elderly patients. Variation of half-life and AUC was increased in the elderly. Since we found a significant relationship of the half-life and the AUC with the calculated creatinine clearance in the old patients, these differences may be due to an age-dependent decreased renal function.

We compared further the pharmacokinetics and -dynamics of ciprofloxacin and ofloxacin in elderly patients measuring cerebral side effects (evoked potentials). As compared to young healthy volunteers mean AUC of ciprofloxacin and ofloxacin was increased 3-fold in the elderly.

We also investigated the pharmacokinetics and -dynamics of a slow release formulation of felodipine and metoprolol in elderly patients. Measured plasma concentrations of metoprolol were remarkably low in the geriatric patients. The pharmacokinetics (AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , half-life) and pharmacodynamics (urine flow rates and renal excretion rates of  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ , and  $Mg^{2+}$  at 1, 3 and 6 h after oral administration) of a fixed combination of 25 mg betemetizide and 50 mg triamterene were investigated in 15 elderly patients (age 70 to 84 years) and 10 young volunteers (age 18 to 30 years) after a single dose (day 1) and after multiple doses (at steady state, day 8). Compared with the young volunteers, mean plasma concentrations of betemetizide, triamterene, and the active triamterene metabolite OH-TA-ester were significantly higher in the elderly volunteers. These elevated plasma levels occurred after single dose and were even more pronounced after multiple dose in the elderly.

While plasma concentrations and AUC of betemetizide, triamterene, and the active metabolite of triamterene were increasing in correlation to age of subjects and duration of therapy, an opposite decrease of urine flow and renal  $Na^+$  excretion rates could be observed in the elderly patients (in contrast to the young volunteers) for the first 8 hours after administration of betemetizide and triamterene (after single dose and even more pronounced after multiple dose).

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Mühlberg W., Platt D. (1999) Age-Dependent Changes of the Kidneys: Pharmacological Implications. *Gerontology* 45: 243-253.

Mühlberg W., Platt D., Mutschler E., Hofner A., Spahn-Langguth H., Arnold O. (1999) Der Einfluß des Alters auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Betemetizid und Triamteren. *Die Medizinische Welt* 50: 446-455.

Rieck W., Platt D. (2000) Determination of cefditoren in the plasma of elderly patients with multiple diseases using High-Performance Liquid Chromatography. *Clinical Laboratory* 46: 477-482.

Mühlberg W., Mutschler E., Hofner A., Spahn-Langguth H., Arnold O. (2001) The Influence of Age on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Betemetizide and Triamterene: a Single and Multiple Dose Study. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 32: 265-273.

Mühlberg W., Platt D., Rieck W., Arnold E. (2001) Pharmakokinetik von Alprazolam bei multimorbiden geriatrischen Patienten. *Psychopharmakotherapie* 3: 122-127.

## 2. Klinische Toxikologie im Alter

Die Arbeitsgruppe Klinische Toxikologie im Alter unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Mühlberg (Giftinformationszentrale) und Dr. med. Joachim Horn (Toxikologische Intensivstation) entstand nach dem Ausbau der Giftinformationszentrale der Med. Klinik 2 des Klinikums Nürnberg durch Fördermittel des Bayerischen Staatsministeriums für Gesundheit, Ernährung und Verbraucherschutz. Forschungsschwerpunkte sind die Themen Intensivmedizinische Behandlung von Vergiftungen im höheren Lebensalter sowie Erfassung von Vergiftungsverläufen bei älteren Menschen im Rahmen der Beratungstätigkeit der Giftinformationszentrale und Möglichkeiten der Früherkennung von toxischen Medikamentenspiegeln im höheren Lebensalter.

Obwohl nur ein kleiner Teil der Patienten mit akuten Vergiftungen 65 Jahre alt oder älter ist, ist die Komplikationsrate und die Mortalität bei dieser Patientengruppe deutlich erhöht. Ziel einer retrospektiven Studie war es, bei akuten Benzodiazepin-Vergiftungen, die auf unserer toxikologischen Intensivstation behandelt wurden, den Einfluß des Alters auf den klinischen Verlauf, insbesondere auf die Dauer der stationären Intensivbehandlung, zu untersuchen.

Aus einer Gesamtzahl von 3740 Patienten mit verschiedenen Arten von Intoxikationen wurden alle Patienten mit akuten Benzodiazepin-Vergiftungen (545 Fälle) in unsere Studie aufgenommen. Die folgenden Daten wurden mit Hilfe eines standardisierten toxikologischen Erhebungsbogens erfaßt: Alter, Geschlecht, Art des Benzodiazepinderivats, die Ursache der Vergiftung (Suizid, akzidentelle Intoxikation), die Dauer des stationären Aufenthalts auf der toxikologischen Intensivstation und die Art der Entlassung (reguläre Entlassung nach Hause oder Weiterverlegung auf eine andere klinische Station).

Im Vergleich zu jüngeren Patienten war die mittlere Behandlungsdauer auf der toxikologischen Intensivstation (die eng mit dem Schweregrad des Vergiftungsverlaufs korreliert) bei den älteren Patienten mit einer akuten Benzodiazepin-Vergiftung deutlich verlängert (alt vs. jung:  $3,7 \pm 3,8$  vs.  $1,4 \pm 1,8$  Tage,  $p < 0,001$ ). Nicht verlängert war dagegen die mittlere Intensivbehandlungsdauer bei älteren Patienten mit Alkohol- oder sonstigen Psychopharmaka-Vergiftungen (zumeist trizyklische Antidepressiva oder Neuroleptika). Unter den Patienten mit Benzodiazepin-Vergiftungen, die nach abgeschlossener toxikologischer Intensivbehandlung nach Hause entlassen werden konnten, lag der Anteil der älteren Patienten bei 5,6%. Bei Patienten mit Benzodiazepin-Vergiftungen, die wegen der Schwere des Vergiftungsverlaufs oder wegen Begleiterkrankungen auf eine andere Station des Klinikums weiterverlegt werden mußten, stellten die älteren Patienten dagegen 27,4% der Fälle.

Die Behandlung einer akuten Benzodiazepin-Vergiftung auf einer toxikologischen Intensivstation unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der bei jüngeren Patienten. Jedoch ist der Vergiftungsverlauf im Alter komplikationsreicher, die

stationäre Intensivbehandlungsdauer ist verlängert und es ist wichtig, auf die häufig vorliegenden Begleiterkrankungen und die Komedikation älterer Patienten zu achten (Priv.-Doz. Dr. W. Mühlberg, Dr. J. Horn, Dr. K. Becher, Prof. Dr. med. D. Platt).

In einer weiteren retrospektiven Studie wurden bei 97 Patienten im Alter zwischen 18 und 85 Jahren, die im Jahre 1999 mit einer akuten Antidepressiva-Vergiftung auf unserer toxikologischen Intensivstation behandelt wurden, die gemessenen Blutspiegel von trizyklischen Antidepressiva (TZA) in Relation zum klinischen Vergiftungsverlauf untersucht. Bei 56 Patienten lag eine akute Intoxikation mit trizyklischen Antidepressiva (TZA) vor. Bei 32 Patienten wurden die TZA-Spiegel mehrmals gemessen, so daß bei der letztgenannten Gruppe die terminale Halbwertszeit der TZA berechnet werden konnte.

Bei Patienten mit akuter TZA-Intoxikation nahm mit dem Alter die Verweildauer auf der toxikologischen Intensivstation und damit der Schweregrad der Vergiftung zu ( $p < 0,01$ ). Die Halbwertszeit bei akuten TZA-Intoxikationen war statistisch signifikant mit dem Patientenalter ( $r = 0,375$ ,  $n = 32$ ,  $p < 0,05$ ) korreliert. Auch der akute TZA-Spiegel im Plasma wies einen engen Zusammenhang mit der Dauer der Vergiftung auf ( $p < 0,001$ ). Ab einem TZA-Plasmaspiegel von 500 ng/ml nehmen Dauer und Schweregrad des Vergiftungsverlaufs sprunghaft zu.

Bei 10 der 56 Patienten mit einer TZA-Intoxikation war eine Intubation und künstliche Beatmung erforderlich. Die initiale Sauerstoffsättigung im Notarztbefund war der beste Parameter, um die Dauer der Intubation abschätzen zu können. Häufigste kardiovaskuläre Symptome bei akuter TZA-Intoxikation waren tachykarde Herzrhythmusstörungen. Relativ am häufigsten traten Tachykardien in der Gruppe der 50- bis 60-jährigen auf, ab dem 60. Lebensjahr waren sie eher selten (Priv.-Doz. Dr. W. Mühlberg, Dr. J. Horn, C. Bogeschdorfer, Prof. Dr. D. Platt).

Eine abgeschlossene, aber noch nicht ausgewertete Studie (Priv.-Doz. Dr. W. Mühlberg) befasste sich mit Vergiftungsverläufen bei älteren Menschen im Rahmen der Beratungstätigkeit der Giftinformationszentrale. Hierbei werden mit Hilfe eines "follow up" die Vergiftungen älterer Menschen mit entsprechenden Vergiftungen jüngerer Patienten verglichen. Hintergrund sind neun Todesfälle von älteren demenzten Patienten, welche in geschlossenen Einrichtungen (Krankenhäuser, Pflegeheime) konzentrierte Desinfektionsmittel geschluckt hatten (Angaben des Bundesamtes für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, BgVV).

## Clinical toxicology in old age

The research focus Clinical Toxicology in old age under supervision of Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Mühlberg (Poison Control Center) and Dr. Joachim Horn (Toxicological Intensive Care Unit) developed after the expansion of the poison control center (funding by the Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit, Ernährung und Verbraucherschutz). Research is focussed on therapy of acute poisonings of elderly patients in an intensive care unit (ICU) and the course of poisonings in old people as recorded by the poison control center.

Although only a small percentage of patients with acute poisonings are 65 years old or older, complication rate and mortality is much higher in the elderly patients. To investigate the influence of age on the clinical course of acute benzodiazepine poisonings we did a retrospective study in the patients of the Intensive Care Unit (ICU) of our Toxicology Center. From a total of 3740 patients with different kinds of poisoning 545 patients with acute benzodiazepine poisoning were enrolled to our study. Data obtained from a standardized toxicological report were (among other) age, gender, kind of benzodiazepine drug responsible for acute poisoning, cause of acute poisoning, length of stay in the toxicological ICU, and clinical outcome. As compared with younger patients, mean length of stay in the ICU, indicating a more serious course of acute benzodiazepine poisoning, was prolonged in the elderly patients (old vs. young:  $3.7 \pm 3.8$  vs.  $1.4 \pm 1.8$  days,  $p < 0.001$ ). Mean length of stay was not prolonged in elderly patients poisoned with alcohol or with other psychotropic drugs (i.e. tricyclic antidepressants and neuroleptics). Only 5.6% of the patients with regular discharge from the ICU were elderly patients. However, the elderly patients represented 27.4% of those patients with benzodiazepine intoxication who had to be transmitted to another clinical department because of their comorbidity and the seriousness of the clinical course of their poisoning. General management of benzodiazepine poisoning in elderly patients parallels management in younger patients, but the course of poisoning in the elderly is more serious and it is especially important to ascertain underlying medical conditions and concurrent medications in the elderly.

Tricyclic antidepressants (TCA) are frequently used in overdosed patients who are admitted to our Toxicological ICU. No data can be found in the literature about the influence of age on the toxicokinetics and toxicodynamics of acute TCA poisoning. DESIGN: Single centre; retrospective analysis; in 1999 all patients admitted to our ICU with TCA poisoning and measurement of at least one TCA plasma concentration were included to the study ( $n = 56$ ). Toxicokinetics: In 32 patients multiple TCA plasma concentrations were measured; in these patients the TCA half-life could be calculated. RESULTS: TCA half-life was closely correlated with the age of the patients ( $r = 0.375$ ,  $n$

= 32,  $p < 0.05$ ) and with the length of stay at the toxicological ICU ( $r = 0.531$ ,  $n = 32$ ,  $p < 0.01$ ). Length of stay at the ICU was also closely correlated with the age of the patients ( $r = 0.348$ ,  $n = 56$ ,  $p < 0.01$ ). Length of stay at the ICU and severity of TCA poisoning was influenced by the acute TCA plasma concentrations, too ( $p < 0.001$ ). From a TCA plasma concentration of 500 ng/ml and more, length of stay at the toxicological ICU and severity of clinical course of the TCA poisoning were significantly increased.

#### Finanzierung / Funding

Bayerischen Staatsministerium für Gesundheit, Ernährung und Verbraucherschutz

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Mühlberg W., Horn J., Becher K. (2000) Der Einfluss des Alters auf den Verlauf akuter Benzodiazepin-Vergiftungen auf einer toxikologischen Intensivstation. *Die Medizinische Welt*, 51: 379-384.

Mühlberg W., Bogeschdorfer C., Horn J. (2001) Der Einfluss des Alters auf die Toxikokinetik von Vergiftungen mit trizyklischen Antidepressiva. *Die Medizinische Welt*, 52: 346-350.

### 3. Veränderungen von Laborwerten im höheren Lebensalter

Ziel dieser Arbeitsgruppe ist es, spezifische Veränderungen von Laborwerten bei älteren und besonders bei hochbetagten Patienten zu untersuchen (Priv.-Doz. Dr. W. Mühlberg, Prof. Dr. C. Sieber, Prof. Dr. D. Platt, Dr. G. Weidemann, Priv.-Doz. Dr. H. W. Stedtfeld).

Laborchemische "Normalwerte" bei alten und sehr alten Menschen zu definieren ist wegen der mit dem Alter zunehmenden Multimorbidität sehr schwierig. "Völlig gesunde" hochbetagte Menschen findet man nur sehr selten.

Für das Jahr 1999 wurden die laborchemischen Parameter aller Patienten der Medizinischen Klinik 2 und der unfallchirurgischen Klinik des Klinikums Nürnberg erhoben. Sämtliche laborchemischen Untersuchungen wurden im Institut für klinische Chemie des Klinikums Nürnberg analysiert. Ziel unserer vergleichenden Untersuchungen zwischen den beiden Patientenkollektiven war es auch, laborchemische Marker für ein erhöhtes Verletzungs- und Frakturrisiko bei alten und sehr alten Patienten zu evaluieren.

Obwohl der Gesundheitszustand der älteren unfallchirurgischen Patienten, soweit anhand der laborchemischen Routinediagnostik beurteilbar, deutlich besser war als der der älteren internistischen Patienten (Nierenfunktionsparameter u.a.), hatten die alten und sehr alten unfallchirurgischen Patienten (im Vergleich zu den gleichaltrigen internistischen Patienten) ein hochsignifikant erniedrigtes Gesamt-Eiweiss. Dieser Unterschied nahm bei hochbetagten Patienten nochmals drastisch zu. Unsere Untersuchungen deuten darauf hin, dass ein deutlich erniedrigtes Gesamt-Eiweiss möglicherweise ein spezifischer laborchemischer Marker für ein erhöhtes Verletzungs- und Frakturrisiko bei alten und sehr alten Menschen ist.

### Changes of biochemical data in old age

Research is focussed on changes of routine laboratory biochemical data in old and very old patients (Priv.-Doz. Dr. W. Mühlberg, Prof. Dr. C. Sieber, Prof. Dr. D. Platt, Dr. G. Weidemann, Priv.-Doz. Dr. H. W. Stedtfeld). In 1999 the biochemical data of patients admitted to a medical department or to a trauma department were recorded. All plasma samples were analyzed by the institute of clinical chemistry of the Klinikum Nürnberg. The health status (as may be seen from biochemical data) of the patients from the trauma department was better compared to the status of the patients from the medical department. However, comparing the two groups, total protein count was significantly lower in old and very old patients from the trauma department. Low total protein count may be a biochemical marker of an increased injury risk in old and very old patients.

### 4. Stoffwechsel und Ernährung im Alter

Eine Vielzahl experimenteller Ergebnisse spricht für eine wichtige Rolle radikalischer Molekülspezies bei der Entstehung und im Verlauf arteriosklerotischer Prozesse. Die Schädigung biologischer Strukturen wird auch im Verlauf des normalen Alterns als wesentliche Einflussgröße diskutiert. Die Arbeitsgruppe Stoffwechsel und Ernährung im Alter unter der Leitung von Dr. Brosche untersuchte daher die Frage, ob die in der Therapie der Hypercholesterinämie gerade bei älteren Menschen häufig verordneten Statine bestimmte Aspekte des antioxidativen Status beeinflussen. Eine dreimonatige Therapie mit Cerivastatin hypercholesterinämischer Alterspatienten führte wie erwartet zu prognostisch günstig zu bewertender Umstrukturierung und Konzentrationsänderung der Plasmalipoproteine, so dass nur anhand der aussagefähigen Relation  $\alpha$ -Tocopherolgehalt pro Plasma-Gesamtlipide ein unveränderter  $\alpha$ -Tocopherolstatus belegt werden konnte. Der bei arteriellen Verschlusskrankheiten im Plasma erniedrigte Quotient Phosphatidylcholinphospholipide / freies Cholesterin (PC/FC; Kuksis et al., 1982) wurde durch die Behandlung erhöht, dagegen war die Relation Gesamtlipid / Cholesterin (PL/FC) in den Erythrozytenmembranen - im Sinne einer Membranhomöostase - nicht verändert. Wir verfolgen daher in weiteren Untersuchungen die Wertigkeit des Risikoprädiktors PC/FC im Alter.

Als endogene Antioxidantien können die Plasmalogenphospholipide der Lipoproteine und Zellmembranen betrachtet werden. Der Plasmalogenanteil nimmt in verschiedenen Geweben mit zunehmendem Alter ab, besonders in arteriosklerotisch veränderten Aorten. Daher kann unsere frühere Beobachtung erhöhter Plasmalogenanteile der Erythrozytenmembranen unter Lovastatin Therapie als einer der pleiotropen Effekte in der Pharmaka-Klasse der Statine gedeutet

werden, der die Oxidation der Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) inhibiert. Dadurch kann eine Reduktion entzündlicher Prozesse bewirkt werden. In Zusammenarbeit mit einer Münchner Arbeitsgruppe konnte die wichtige Rolle der Plasmalogene bei der erhöhten oxidativen Resistenz der LDL gegenüber Kupfer-katalysierter Oxidation nach LDL-Apherese untermauert werden. Eigene Untersuchungen zur Abgrenzung von Alternseffekten vom Einfluss unterschiedlicher Störungen im Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel auf die Serum-Plasmalogenspiegel zeigten die höchsten Gesamphospholipid-normierten Anteile dieses Antioxidans bei den Kontrollpersonen. Niedrige Plasmalogenspiegel waren hauptsächlich mit hohen Triglyzeridwerten assoziiert, was auf eine verminderte oxidative Abwehr bei diesen Personen deutet.

Mitarbeiter: **Dr. rer. nat. T. Brosche, Dr. med. J.-D. Summa, Dr. med. H. Eicher**

## Lipid metabolism and therapy of dyslipidemias in old age

Considerable experimental evidence indicates a key role of radical molecules in atherosclerosis. Likewise, aging processes are thought as associated with an imbalance between radical attack and antioxidative defense. In the course of three months of cerivastatin therapy in elderly hypercholesterolemic patients, our research group focussing on metabolism and nutrition in old age (Dr. T. Brosche) observed prognostic favourable shifts in composition and concentration of the plasma lipoproteins. In addition, an unchanged  $\alpha$ -tocopherol status was indicated by the relation of  $\alpha$ -tocopherol / plasma total lipids. A decreased plasma phosphatidylcholine / free cholesterol (PC/FC) ratio has been demonstrated as an indicator of risk for ischemic vascular disease (Kuksis et al., 1982). Cerivastatin therapy increased the choline phospholipid/FC ratio in the plasma and decreased it in the erythrocyte membranes. However, the relation of total phospholipid / FC in erythrocyte membranes was unchanged, indicating some mechanism of membrane homeostasis. We therefore continue to pursue our research projects by exploring the relationship PC/FC as a risk factor in old age.

Plasmalogen phospholipids of lipoproteins and cell membranes can act as endogenous antioxidants. A decrease of the plasmalogen portions was observed in different tissues and in human aortas with increasing donor age, and in arteriosclerosis. Thus, our former observation of an increase of plasmalogens in erythrocyte membranes of patients under lovastatin therapy may be interpreted as a pleiotropic effect of statins, capable of inhibiting LDL oxidation. By this way drugs of the statin class could limit inflammatory processes. In cooperation with another group we substantiated the important role of plasmalogens in the enhanced resistance of LDL to copper-induced oxidation after LDL apheresis. In addition, to mark off age-associated

alterations of serum plasmalogen levels from disturbances in glucose and lipid metabolism, we compared elderly subjects with disturbed glucose and lipid metabolism with controls. The highest portions of this antioxidant were found in controls, when the values were normalized to PL. Subjects with elevated serum triglycerides had the lowest plasmalogen values, indicating an increased risk of oxidative burden.

Investigators: **Dr. rer. nat. T. Brosche, Dr. med. J.-D. Summa, Dr. med. H. Eicher**

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hahnel, D., J. Thiery, T. Brosche and B. Engelmann (1999) Role of plasmalogens in the enhanced resistance of LDL to copper-induced oxidation after LDL apheresis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19: 2431-2438.

Brosche, T. (2001): Plasmalogen levels in serum from patients with impaired carbohydrate or lipid metabolism and in elderly subjects with normal metabolic values. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 32: 283-294.

## 5. Altern auf molekularer, zellulärer und Organebene

### Altershaut

Im Fettsäurestoffwechsel der menschlichen Haut fehlen die Enzyme 6- und 5-Desaturase. Metabolite essentieller Fettsäuren müssen daher in der Leber synthetisiert und über die Blutbahn zur Haut transportiert werden. Humane Haut kann somit keine Linolsäure zu gamma-Linolensäure (GLS) umwandeln. Die Zufuhr von GLS in Form von Samenöl des Boretsch (*Borago officinalis*) mit der Nahrung überspringt den Schritt der endogenen 6-Desaturierung und sollte daher in Fällen mit eingeschränkter 6-Desaturaseaktivität der Leber von Nutzen sein. Eine reduzierte 6-Desaturaseaktivität ist nach Horrobin (1989) ein wichtiger Altersprozess und führt möglicherweise zu Funktionseinschränkung der Altershaut. Hauttrockenheit und Juckreiz werden auch von älteren Probanden ohne Hauterkrankungen häufig angegeben. Eine Diätergänzung mit GLS-haltigem Boretschöl führte bei älteren Probanden zu einem Rückgang des Juckreizes und des transepidermalen Wasserverlustes, entsprechend einer verbesserten Barrierefunktion der Haut.

Nephrogener Pruritus tritt bei etwa der Hälfte der Patienten unter Dauerdialyse auf. In Zusammenarbeit mit Nephrologen und Dermatologen haben wir das Fettsäuremuster der Serum Phospholipide dieser Patienten untersucht und mit Kontrollen altersabhängig verglichen. Dabei wurden auch die Plasmalogenphospholipide in Form der Fetaldehydderivate erfasst. Trotz höherer Cholinphospholipidwerte der Patienten war bei diesen der Plasmalogenanteil verringert, was auf eine erhöhte oxidative Belastung der urämischen Patienten unter Dauerdialyse deutet.

## Altersassoziierte Veränderungen von Cholesterin- und Cholesterinsulfat-Konzentrationen in Kopfharen und Fingernägeln

Im Gegensatz zu den aus Talgdrüsen stammenden Oberflächenlipiden finden sich integrale, Membran-bildende Lipide im keratinisierten Gewebe der Haut und den Hautanhangsgebilden Haar und Nagel. Nach vollständiger Entfernung der Talglipide und Verseifung des Rückstandes sind diese integralen Lipide der Analyse zugänglich. Integrales Cholesterin (CH) und Cholesterinsulfat (CS) wurden in Kopfhaar- und Fingernagelproben von 70 Probanden im Alter von 20,1 bis 92,0 Jahren untersucht und mit Serumlipidwerten korreliert. Eine Hypercholesterinämie konnte nicht durch Haar- oder Nagelanalysen diagnostiziert werden. Dagegen fanden wir unabhängig von Serum-CH oder LDL-CH Werten eine Zunahme der Nagel-CH Spiegel mit dem Alter bei Männern. Bei Frauen bestanden unabhängige Korrelationen des Alters mit den Haar-CH und (negativ) mit den Nagel-CS Werten. Die Abnahme der Nagel-CS Konzentration mit dem Alter könnte die von Anderen berichtete höhere Brüchigkeit der Fingernägel bei Frauen - speziell älteren Frauen - erklären, da CS für den Zusammenhalt des keratinisierten Gewebes sorgt.

Leiter der Arbeitsgruppe: Dr. rer. nat. T. Brosche

## Age associated changes on molecular-, cellular- and organ level

### Skin in old age

Since the fatty acid metabolism of human skin has no 6- and 5- fatty acid desaturases, metabolites of essential fatty acids are to be synthesized in the liver and transported to the skin by the blood. Human skin is not able to convert linolic acid to gamma-linolenic acid (GLA). Dietary GLA, therefore, skips the step of 6-desaturation and compensatory effects of GLA are to be expected in cases of reduced activity of 6-desaturase, like in aging or atopic dermatitis. Horrobin (1989) proposed a reduced 6-desaturase activity as a fundamental aging process, potentially leading to reduced skin functions. Dry skin and pruritus are frequently found even in healthy elderly patients. Substitution of borage oil containing 22% GLA led in elderly people to a reduced transepidermal water loss and reduced pruritus, thus improving skin function.

Nephrogenic pruritus is observed in 50% of uraemic patients undergoing chronic haemodialysis. In cooperation with nephrologists and dermatologists we measured fatty acid patterns of serum phospholipids in patients with chronic renal failure receiving repeated ambulatory haemodialysis, and in controls. By this way, also plasmalogen phospholipid portions were registered as fatty

aldehyde derivatives. Although serum choline phospholipids of patients were higher than those of control subjects, portions of plasmalogens were reduced in the patients samples. The reduced portion of these endogenous antioxidant indicates an increased oxidative stress in these patients.

## Age-associated changes in integral cholesterol and cholesterol sulfate concentrations in human scalp hair and finger nail clippings

In contrast to surface lipids originating from the sebaceous glands, membrane-forming integral lipids occur in keratinized tissues of skin, and in skin appendages like fingernail plates or scalp hair. After complete removal of lipids of sebaceous origin, samples of scalp hair and fingernail clippings were hydrolyzed. Fractions of integral cholesterol (CH) and of cholesterol sulfate (CS) were determined in the samples of 70 healthy subjects, aged 20.1 to 92.0 years. No correlations were obtained between serum lipid values and levels of internal CH and CS in the keratinized tissue samples. However, in men an increase in integral CH levels in fingernail clippings with donor age was observed, independently of variations of serum CH or LDL-CH. In women independent correlations of donor age with hair-CH and (negatively) with nail-CS values were found. CS had been claimed to function as cement in keratinized tissue. Thus, the reduction of nail-CS concentration with age in women might explain the reported observation of more brittle nails especially in elderly women, than in men. Principal Investigator: Dr. rer. nat. T. Brosche

### Finanzierung / Funding

Verschiedene Drittmittel und Verein zur Förderung der Altersforschung am Institut für Gerontologie der Universität Erlangen-Nürnberg

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Brosche, T. und D. Platt (2000): Effect of borage oil consumption on fatty acid metabolism, transepidermal water loss and skin parameters in elderly people. Arch. Gerontol. Geriatr. 30: 139-150.

Brosche, T., S. Dressler und D. Platt (2001): Age-associated changes in integral cholesterol and cholesterol sulfate concentrations in human scalp hair and finger nail clippings. Aging Clin. Exp. Res. 13: 131-138.

## 6. Gehirnalterung

Untersuchungen der letzten 15 Jahre haben gezeigt, dass das Zentralnervensystem kein starres Gebilde ist, sondern dass es seine Strukturen als Antwort auf externe Bedingungen verändern kann. Daraus ergeben sich Langzeitveränderungen in der Funktion und Morphologie des Zentralnervensystems durch die Neubildung oder Umbildung neuronaler Strukturen. Weitere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Fähigkeit des Gehirns plastizitäts-abhängige Vorgänge durchzuführen und zu unterstützen, mit zunehmenden Alter abnimmt. Die molekularen Mechanismen, die mit altersabhän-

gigen Veränderungen in der neuronalen Plastizitäten einhergehen, sind noch weitgehend unbekannt. Ein Faktor, der zu einer Abnahme der Plastizität des Gehirns im zunehmenden Alter führt, könnte eine Veränderung der Koordination der Gene sein, die in die synaptische Plastizität involviert sind. Leiterin der Arbeitsgruppe: **Dr. rer. nat. Barbara Fischer**

### Tierexperimentelle Untersuchungen

Unser Interesse liegt darin, Veränderung in der Genexpression im Rahmen der neuronalen Plastizität zu untersuchen (Dr. B. Fischer, seit 1997 in fortgesetzter Zusammenarbeit mit Dr. A. Popa-Wagner, Neurologische Klinik der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald). Die intraperitoneale Gabe von Pentylentetrazol (PTZ) an Ratten verschiedenen Alters verursacht Krampfanfälle. Die synaptische Neuorganisation, die nach PTZ-induzierten Anfällen auftritt, wird als ein Modell zur Untersuchung der Plastizität des Gehirns betrachtet. Wir konnten zeigen, dass die Induktion früh-induzierte Gene, wie c-fos und das Gen für den Gewebe-plasminogenaktivator (tPA), im alternden Rattengehirn auf spätere Induktionszeitpunkte verschoben ist. Dagegen findet die maximale Expression von späten Genen, wie z. B. das Gen für das wachstums-assoziierte Molekül Mikrotubuli-assoziiertes Protein 1B (MAP1B), zu früheren Induktionszeitpunkten statt. Dies war besonders auffällig bei 18 Monate alten Ratten. Zusätzlich waren die vorhandenen mRNA-Spiegel von MAP1B bei alten Tieren vermindert. Es konnten weiterhin alters-bezogene Veränderungen in der morphologischen und regionalen Verteilung der induzierten Gene im Gehirn gezeigt werden, speziell für tPA und MAP1B. Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass eine Konsequenz des Alterungsprozesses, neben eines Abfalls der mRNA-Spiegel, ein fortschreitender Verlust der Koordination der Genaktivität in Folge der Gabe eines Stimulus ist. Da tPA und MAP1B an den Vorgängen der neuronalen Plastizität beteiligt sind, können unsere Ergebnisse, zumindest teilweise, die eingeschränkte Plastizität des alternden Gehirns erklären.

### Brain aging

Experimental work during the last 15 years had demonstrated that the central nervous system can modify its structure and performance in response to altered external requirements. The results are long-term changes in function and morphology based on formation or remodeling of neuronal structures. Further studies showed that the ability of the brain to perform synaptic rearrangement and to support plasticity-related phenomena declines with increasing age. Molecular mechanisms associated with this age related changes in neuronal plasticity are largely unknown. However, changes of coordination of genes implicated in brain plasticity may be one factor contributing to the decline in synaptic plasticity with increasing age.

### Experimental studies in animals

We were interested in investigation of changes in gene expression during neuronal plasticity (Dr. B. Fischer, since 1997 in collaboration with Dr. A. Popa-Wagner, Neurologische Klinik der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald). The intraperitoneal administration of pentylentetrazole (PTZ) to rats of various age evoked tonic-clonic seizures. Synaptic rearrangement that occurs after seizure activity is regarded as a model of brain plasticity. We found that the induction of immediate-early genes, as exemplified by c-fos and tissue plasminogen activator (tPA) delayed toward later times in the aged rat brain. In comparison the maximum expression of late genes, like the growth-related molecule microtubuli-associated protein 1 B (MAP1B) showed a shift toward earlier times, which was very evident in 18 month old rats. Additionally mRNA levels for MAP1B were declined in aged rats. Furthermore we found in rat brain age-related differences in morphological and regional distribution of the induced genes, especially of tPA and MAP1B. Our results suggest that one consequence of aging, besides decreases in the levels of mRNA, is a progressive loss of coordination of gene activity following the administration of a stimulus. Since tPA and MAP1B have been implicated in neuronal plasticity these findings could furthermore explain, in part, the limited plasticity of the aging brain.

#### Finanzierung / Funding

Verein zur Förderung der Altersforschung am Institut für Gerontologie der Universität Erlangen-Nürnberg.

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Popa-Wagner, A., Fischer, B., Platt, D., Neubig, R., Schmall, H., Kessler, C. (1999) Anomalous expression of microtubule-associated protein 1B in the hippocampus and cortex of aged rats treated with pentylentetrazole. *Neuroscience* 94, 395-403.

Popa-Wagner, A., Fischer, B., Platt, D., Schmall, H., Kessler, C. (2000) Delayed and blunted induction of the mRNA for tissue plasminogen activator in the brain of old rats following pentylentetrazole-induced seizure activity. *Journal of Gerontology A Biological Sciences* 55, B242-B248.

Schmall, H., Badan, I., Fischer, B., Popa-Wagner, A. (2001) Dynamics of gene expression for immediate early- and late genes after seizure activity in aged rats. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 32, 199-218.

### 7. Zusätzliche Forschungsschwerpunkte durch Lehrstuhlwechsel

Prof. D. Platt ging per 31.09.2001 in Pension. Praktisch der gesamte Forschungsbericht umfasst deshalb noch die Zeit seiner Tätigkeit an der FAU. Sein Nachfolger - Prof. Dr. C. Sieber - übernahm den Lehrstuhl ab dem 01.12.2001. Dieser personelle Wechsel bedingt eine gewisse Neuausrichtung der Forschungsinteressen sowohl in der klinischen Forschung wie auch der Forschungsprojekte am Institut für Biomedizin des Alterns.

C. Sieber verfolgte vor seiner Uebersiedlung nach Deutsch-

land folgende Forschungsschwerpunkte in der Schweiz: (1) Angiogenese in gesunden und erkrankten (portale Hypertonie) Ratten – speziell Rolle von Stickoxyd (nitric oxide, NO) (2) Angiogenese und Alter, (3) Tumoriangiogenese (Kolon-Karzinom) (4) Regulation der (postprandialen) splanchnischen Durchblutung

Ad 1) Seit zehn Jahren untersuchen wir die Regulation der systemischen und splanchnischen Durchblutung bei Menschen und Tieren (Ratten) mit und ohne portale Hypertonie. Im Tiermodell interessierte uns vorab die Rolle des endothelialen Stickoxyds (NO). Neben einer funktionellen Rolle von NO in der beobachteten Vasodilatation unter portal-hypertensiven Zuständen entwickelten wir ein quantitatives in vivo Angiogenese-Modell. Hierbei konnten wir zeigen, dass die portale Hypertonie mit einer verstärkten Angiogenese einhergeht, die NO-abhängig ist.

Ad 2+3) Dieses Angiogenese-Modell wird nun weiter verwendet, um das angiogene Potential während der gesamten Lebensspanne in der Ratte zu untersuchen. Weiter wird das Modell auch verwendet, um die Rolle verschiedener angiogener Moleküle in gesunden und erkrankten Tieren zu studieren. Zusätzlich interessieren wir uns für die Tumoriangiogenese vorab bei Kolon-Karzinomen, wo wir zwei knock-out Mausmodelle zur Verfügung haben.

Ad 4) Ein weiterer klinisch orientierter Forschungsschwerpunkt liegt im Studium der basalen und postprandialen Hyperämie. Die (Mangel)ernährung spielt im Alter eine wichtige Rolle und die postprandiale splanchnische Hyperämie kann Ursache von Stürzen aufgrund einer postprandialen Hypotonie sein. Diese Forschungsprojekte benutzen die nicht-invasive Duplex-Sonographie.

### Additional research focuses related to the change of the chairman of the Institute

Prof. D. Platt retired by 31.09.2001. The major part of this research report therefore still encompasses the period of him as chairman of the institute at the FAU. He was followed by Prof. C. Sieber, who started to work at the FAU by 01.12.2001. This change will certainly induce a certain new direction of the clinical research projects as well as the research projects within the Institute for Biomedicine of Aging.

C. Sieber pursued the following research focuses in Switzerland prior to his move to Germany: (1) Angiogenesis in healthy and diseased (portal hypertension) rats – especially the role of nitric oxide (NO), (2) Angiogenesis and aging, (3) Tumor angiogenesis (sporadic colonic cancer), (4) Regulation of (postprandial) splanchnic hemodynamics.

Ad 1) Since ten years, our research group investigated the regulation of the systemic and splanchnic circulation in

humans and animals (rats) with and without portal hypertension. In the animal models, we were especially interested in the role of NO as a potent endothelial-derived locally acting vasodilator. Besides the elucidation of a central role of NO in the functional regulation of vascular tone in portal hypertensive rats, we also developed an in vivo quantitative angiogenesis assay. Here, we could demonstrate that portal hypertension is paralleled by an increased angiogenesis, which is NO-dependent.

Ad 2+3) The same angiogenesis model is used to explore the angiogenic potential in rats over the whole life-span. In addition, we utilize this model to study angiogenic molecules in healthy and diseased animals. We are further interested in tumor angiogenesis (especially sporadic colonic cancer), as we have two knock-out mice models at hand.

Ad 4) The regulation of basal and postprandial systemic and splanchnic haemodynamics is another research focus since many years. (Mal)nutrition is a frequent and serious problem in the elderly and especially the oldest old. Postprandial hyperaemia can further be a predisposing factor for falls due to postprandial hypotension. To explore factors involved, we utilize the non-invasive quantitative duplex sonography technique.

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

- Sumanovski, L.T., Battegay, E., Stumm, M., van der Kooij, M., Sieber, C.C. (1999): Increased angiogenesis in portal hypertensive rats: role of nitric oxide. *Hepatology* 29: 1044-1049.
- Boumendjel, N., Herrmann, F., Girod, V., Sieber, C., Rapin, C.H. (2000): Refrigerator content and hospital admission in old people. *Lancet* 356: 563
- Irminger-Finger, I., Sieber, C. (2001): Aging research in Switzerland. *Exp Gerontol* 36: 1251-1263.
- Staneczek, O., Abbas-Terki, N., Loew F., Sieber C.C. (2001): A full stomach but an empty head. *J Am Geriatr Soc* 49: 1262-1263.
- Sieber, C.C., Sumanovski, L.T., Stumm, M., van der Kooij, M., Battegay, E. (2001): In vivo angiogenesis in normal and portal hypertensive rats: role of fibroblast growth factor and nitric oxide. *J Hepatol* 34: 644-650.
- Szinnai, C., Mottet, C., Gutzwiller, J.P., Drewe, J., Beglinger, C., Sieber, C.C. (2001): Role of gender upon basal and postprandial systemic and splanchnic haemodynamics in humans. *Scand J Gastroenterol* 36: 540-544.

#### Anhang / Appendix

##### Dissertationen / Doctorate theses

- Arnold, Oliver: Der Einfluss des Alters auf die Pharmakodynamik von Bemetizid und Triamteren (04.07.2000).
- Dressler, Sabine: Integrale Sterole keratinisierter Gewebe im Erwachsenenalter. Quantitative Lipidanalysen von Fingernägeln und Haaren junger und alter Probanden unter Berücksichtigung der Serumlipidspiegel (10.06.2001).
- Felicetti, Markus: Fibrinogen und andere, ausgewählte Faktoren der Hämostase und Fibrinolyse im Alter (02.08.2001).
- Güler, Rasim: Pharmakokinetik von Cefditoren pivoxil bei multimorbiden älteren Patienten mit Atemwegsinfektionen (06.11.2001).
- Becher, Klaus: Der Einfluss des Alters auf akute Vergiftungen auf einer toxikologischen Intensivstation (13.11.2001).

##### Abgeschlossene Facharztbildungen

- Dr. Seefried, Gerhard (Innere Medizin, 2001).

## Orthopädische Klinik mit Poliklinik Lehrstuhl für Orthopädie mit Orthopädischer Chirurgie

Department of Orthopaedics  
Chair of Orthopaedics and Orthopaedic Surgery

Waldkrankenhaus St. Marien  
Rathsbergerstr. 57, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/822-303  
Fax.: ++49 (0)9131/85-23565  
<http://www.uni-erlangen.de/docs/FAU/fakultaet/med/kli/orthop/>  
E-Mail: [raimund.forst@ortho.med.uni-erlangen.de](mailto:raimund.forst@ortho.med.uni-erlangen.de)

**Ansprechpartner / Contact:**  
**Dr. med. Rainer Schmidt**  
Tel.: ++49 (0)9131/822-914  
Fax: ++49 (0)9131/85-23565  
E-Mail: [rainer.schmidt@ortho.med.uni-erlangen.de](mailto:rainer.schmidt@ortho.med.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Forst, Raimund <i>Vorstand der Klinik / Chair of the Department</i>	Prof. Dr. med.		09131-822303
Liebig, Klaus	Prof. Dr. med.		09131-822232
Beyer, Wolfgang	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:lva@rheumaklinik-bad-fuessing.de">lva@rheumaklinik-bad-fuessing.de</a>	08531-959470
Forst, Jürgen	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:juergen.forst@">juergen.forst@</a>	09131-822904
Swoboda, Bernd	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:bernd.swoboda@">bernd.swoboda@</a>	09131-822906

### Forschungsschwerpunkte

- Biomechanische Testungen an Wirbelsäule und Hüfte
- Klinische Evaluierung und Bildgebung in der Hüftendoprothetik
- Computerassistierte orthopädische Chirurgie
- Neuromuskuläre Erkrankungen
- Ganganalyse

### Research Focus

- Biomechanic tests of spine and hip
- Clinical evaluation and imaging in total hip arthroplasty (THA)
- Computer assisted orthopaedic surgery
- Neuromuscular disorders
- Gait analysis



## 1. Biomechanische Testungen an Wirbelsäule und Hüfte

### Aufbereitung des Prothesenlagers und Primärstabilität von acetabulären Press-fit-Pfannen

Das Prinzip des Press-fit für die nicht zementierte acetabuläre Komponente schließt eine Verklemmung der Prothese in ihrem Lager mit einer Überdimensionierung von 1-3 mm gegenüber dem Durchmesser der zuletzt zur Aufbereitung verwendeten Fräse ein. Ziel dieser in vitro Arbeit war es, sowohl eine Optimierung des Fräsenverhaltens für die Implantation von Press-fit-Pfannen durch die Konstruktion eines neuen Instrumentariums, als auch eine Verbesserung der Kongruenz von Knochen und Implantat durch die Modifikation von Fräskopfform und Raspeldesign zu schaffen. Die zu erwartende Verbesserung der mechanischen Verankerung wurde mittels eines validierten Messsystems überprüft.

### Dreidimensionale Aufzeichnung der Mikrobewegung von Wirbelkörperimplantaten durch ein speziell adaptiertes Messsystem auf Wirbelstrombasis.

Die biomechanische Forschung auf dem Gebiet der Wirbelsäule befasste sich mit der Analyse der primären Festigkeit von Wirbelkörperimplantaten. Hierzu wurde ein Versuchsaufbau entwickelt, der die Bedingungen bei ventralen Eingriffen an der Lendenwirbelsäule in vitro am Kalbsmodell simuliert. Im Rahmen der Studie wurde eine neuartige Meßmethode der Implantatmigration mit Wirbelstromsensoren ausgearbeitet und validiert.

Projektleiter: Dr. med. M. Schramm

### Knochenrekonstruktion und Pfannendachschalen bei Hüfttotalendoprothesen – Revisionen. Eine biomechanische und klinische Untersuchung

Der Verlust von Knochensubstanz mit großen Defekten im Pfannenlager stellt das größte Problem beim Implantatwechsel dar. Die Armierung der Hüftpfannenreste mit Reintischalen gewährleistet eine ausreichende Primärstabilität und den ungestörten Einbau von transplantierten Knochen. Prinzip der Armierung ist die Nutzbarmachung intakter, widerstandsfähiger Knochenstrukturen und die Verteilung der einwirkenden Kräfte auf eine größere Fläche mit Verstärkungsschalen ohne Zement. Ziel der klinischen und biomechanischen Studie war es, erste klinische und röntgenologischen Ergebnisse dieser Revisionseingriffe bei der aseptischen Lockerung zu analysieren und die Primärstabilität in vitro zu untersuchen.

Projektleiter: PD Dr. med. R.P. Pitto

## Labrumläsionen und Pfannenrandsyndrom bei der Restdysplasie des Acetabulums

Die residuelle acetabuläre Dysplasie ist eine der häufigsten Ursachen sekundärer Arthrose. Eine Labrumläsion ist die Folge einer unphysiologischen Belastung im Bereich des acetabulären Randes und verursacht ein Beschwerdebild, das die Früherkennung degenerativer Prozesse ermöglichen kann. Diese klinische Studie wurde zur Untersuchung der Frühdiagnosemöglichkeiten und zur Optimierung der Versorgung mittels gelenkerhaltenden Chirurgie durchgeführt. Eine zusätzliche klinisch-radiologische Langzeituntersuchung an Hüftgelenken mit Restdysplasie soll aufzeigen, inwieweit die Pfannenosteotomie die Entwicklung oder Progredienz sekundärer Arthrose beeinflussen kann.

Projektleiter: PD Dr. med. R.P. Pitto, Dr. med. M. Schramm

## Biomechanic tests of spine and hip

### Socket surgical preparation and initial stability of press-fit cups

Initial stability is regarded as a major factor for the quality of osteointegration of uncemented acetabular implants and can be achieved by relative oversize in relation to the socket, causing a press-fit effect. The aim of the biomechanical in-vitro study was to develop instruments to achieve a precisely reamed surface and stable initial fixation. The primary stability of the implants was investigated with a special micrometric system.

### Three-dimensional analysis of the micromotion of spinal implants using specially adapted magnetic transducers

A biomechanical research program was designed in order to investigate the stability of fixation devices in ventral spinal surgery. For the purpose of the study, a biomechanical testing setup was developed for the quantifying of motion of ventrally inserted spinal implants at the screw-bone-interface. With this testing setup and use of electromagnetic transducers primary stability of different spinal implant systems could be compared and analysed in a three-dimensional fashion.

Principal Investigator: Dr. med. M. Schramm

### Impaction grafting and acetabular reinforcement in revision hip replacement. A biomechanical and clinical investigation

In revision arthroplasty a substantial loss of bone stock is frequently encountered. Reinforcement implants have been developed to achieve stable initial fixation of the new prosthesis and protect the bone grafts during the healing

process. The purpose of the study was to assess the clinical and radiological outcomes in a group of patients with aseptic loosening of the acetabular component who underwent revision surgery using impaction grafting and reinforcement implants, and to evaluate the initial stability in-vitro of the implants.

Principal Investigator: PD Dr. med. R.P. Pitto

### Labrum tears and Acetabular rim syndrom in hip dysplasia

The insufficient containment of the femoral head in the dysplastic acetabulum and the consequent joint instability with subluxation submit the acetabular rim to abnormal loading that causes early degenerative pathology. The labrum tear is responsible for a well-defined clinical presentation of residual acetabular dysplasia. Usually a labrum tear results in secondary arthritis and its early diagnosis helps to define the time to perform reconstructive surgery. The acetabular osteotomy protects the torn fibrocartilage and allows it to heal by moving it out of the weight bearing area. In addition, it restores femoral head coverage and reduces subluxation.

Principal Investigator: PD Dr. med. R.P. Pitto, Dr. med. M. Schramm

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. L. Cristofolini, Dept. of Biomechanics, University of Bologna, Italien  
Prof. G.V. Di Muria, Dept. of Orthopaedics, University of Florence, Italien  
Prof. Dr. med. R. Ganz, Klinik für Orthopädische Chirurgie, Universität Bern, Schweiz

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hofmeister V., Pitto R.P., Schramm M. (1999) Primärstabilität von Preß-fit-Pfannen unter Verwendung eines neuen Acetabulum-Fräasers. *Biomedical Engineering*, 44: 352-355

Schramm M., Pitto R.P., Rohm E., Hohmann D. (1999). Long Term Results of Spherical Acetabular Osteotomy. A clinical and radiological study with a mean follow up of 17 years. *Journal of Bone and Joint Surgery (Br)*, 81-B: 60-66.

Schramm M., Pitto R.P., Bär K., Meyer M., Rohm E., Hohmann D. (1999) Prophylaxis of secondary osteoarthritis with the spheric osteotomy in residual acetabular dysplasia. Analysis of predictive factors of success. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 119: 418-422

Schramm M., Pitto R.P., Hohmann D. (1999) Gelenkerhalt durch sphärische Pfannenosteotomie bei residueller Hüftdysplasie. *Orthopädische Praxis* 35: 447-450

Schramm M., Fourlas A., Pitto R.P., Bär K. (1999) Dreidimensionale Aufzeichnung der Mikrobewegung von Wirbelkörperimplantaten durch ein speziell adaptiertes Meßsystem auf Wirbelstrombasis. *Biomedical Engineering* 44: 104-108

Schramm M., Hohmann D., Rohm E., Kraus H., Pitto R.P. (2000) 20-Jahre Follow-up nach sphärischer Pfannenosteotomie bei residueller Hüftdysplasie. *Orthopädische Praxis* 36, 11: 467-470

Pitto R.P., Willmann G., Schramm M. (2001) Initial stability of modular acetabular components. Comparative in-vitro study with polyethylene and ceramic liners. *Biomedical Engineering* 46: 109-112

Schramm M., Krummbein S., Kraus H., Schmidt R., Pitto R.P. (2001) Die axiale Rückhaltekraft von ventral eingebrachten Implantaten im Wirbelkörper. *Orthopädische Praxis* 37: 172-176

## 2. Klinische Evaluierung und Bildgebung in der Hüftendoprothetik

### Langzeitergebnisse eines zementfreien Hüftprothesenschaftes

In dieser Studie wurde der klinische und radiologische Langzeitverlauf nach primärem Gelenkersatz an der Hüfte mit dem Cementless Schaft System (CLS) aufgezeigt.

94 Patienten (107 Hüften) wurden von Januar 1987 bis Dezember 1988 operiert. Das Verhältnis Frauen/ Männer betrug 2:1, das mittlere Alter bei Operation 51 Jahre (Min. 20, Max. 77 Jahre). Von 89 Hüften (83%) lag ein kompletter klinischer und radiologischer Verlauf vor, 5 Patienten (7 Hüften, 6.5%) waren nicht auffindbar. 9 Patienten (11 Hüften, 10%) vor Abschluß der Untersuchung (10 Jahre postoperativ) verstorben.

Die mittlere Nachbeobachtungsphase der Patienten war  $10.3 \pm 0.3$  Jahre. Kein Schaft mußte in dieser Zeit revidiert werden. Gemäß dem Harris Score zeigten 84% der Hüften gute und exzellente Ergebnisse, 14% mittelgradige und 2% schlechte. Radiologisch zeigten 95% der Schäfte festen knöchernen Einbau, 5% fibröse Verankerung. 7 (9%) nicht zementierte Pfannen wiesen progrediente Lockerungssäume auf. 51 (65%) der CLS Schäfte verursachten keinen Rückgang der Knochendichte des Femurs oder nur kleinstreckige Dichteminderung in den Zonen 1 und 7 nach Gruen.

Nach im Mittel 10 Jahren zeigten die CLS Schäfte gute, vergleichbare Resultate zu den übrigen keilförmigen zementfreien und auch zu den zementierten Schafttypen. Die Langzeit Stabilität der Pfanne hingegen bleibt ein ungelöstes Problem.

Projektleiter: PD Dr. med. R.P. Pitto, Dr. med. M. Schramm

### Thromboembolieprophylaxe in der Hüfttotalendoprothetik

Die tiefe Beinvenenthrombose (TBVT) ist eine der führenden Komplikationen in der orthopädischen Chirurgie. Routinemäßig wird die Thromboembolieprophylaxe bei hüftendoprothetischen Eingriffen mit niedermolekularen Heparin durchgeführt.

Ziel der ersten Teilstudie zu diesem Thema war, randomisiert diese Methode mit einer mechanischen Möglichkeit der Thromboseprophylaxe zu vergleichen.

200 Patienten, die mit einer Hüfttotalendoprothese versorgt wurden, wurden entweder mit niedermolekularen Heparin oder mit einer Fußpumpe (OPED, Germany) zur Thromboseprophylaxe behandelt. Klinische Untersuchungen wurden täglich durchgeführt in Form von Umfangsmessungen, Blutverlust, Wundheilung und Rehabilitationsfortschritt. Zusätzlich Durchführung von Duplex - Sonographien und im Falle einer tiefen Beinvenenthrombose Kontrolle mit Phlebographie.

In einer zweiten Teilstudie wird der Risikofaktor der geneti-

schen Mutation von Gerinnungsmodulatoren näher untersucht.

Alle Patienten mit TBVT unter niedermolekularer Heparintherapie innerhalb eines Jahres werden auf das Vorliegen folgender genetischen Mutationen untersucht: Faktor V Arg306Gln(Leiden), Prothrombin 20210G>A, MTHFR 677C>T, MTHFR 1298A>C.

Erste Ergebnisse zeigen in diesen Fällen eine hohe Korrelation zwischen dem Auftreten einer TBVT und dem Vorliegen einer genetischen Mutation an den oben angegebenen Orten. Projektleiter: Dr. med. J. Kühle

### Radiostereoanalyse für die Qualitätssicherung in der Endoprothetik

Neueste Studien führen zu dem Schluß, dass die Messung der Migration innerhalb der ersten zwei Jahre eine Vorhersage über die Qualität der mechanischen Verankerung und über das Langzeitergebnis der Totalhüftarthroplastik ermöglicht. Messungen an konventionellen Röntgenbildern haben eine Genauigkeit von 1-5 mm und 1°-6°, je nach verwendeter Technik, anatomischem Gebiet und Anzahl der Untersucher. Die Röntgen-Stereo-Analyse (RSA) ist eine sichere und genaue Methode, die die Auswertung von sehr kleinen Bewegungen erlaubt. Die RSA basiert auf der radiologischen Untersuchung von mit Markern besetzten Skelettabschnitten und markerbesetzten Gittern. Die präzise Messung der Röntgenbilder und die computergestützte Berechnung ermöglicht eine dreidimensionale Analyse der Mikrobewegung. Die Genauigkeit der RSA beträgt 1-250 µm und 0.03°- 0.6°. Seit 1998 werden in Erlangen insgesamt 200 Patienten nach totaler Hüftgelenkersatz-Operation mit Röntgen-Stereo-Analyse überwacht. Anhand dieses Klientel werden in verschiedenen Studien folgende Untersuchungen durchgeführt: (1) Vergleichende Messung der Migration zementierter acetabulärer Komponenten mittels RSA und EBRA. (2) Messung der Migration von Polyethylen-Pfannen nach autologem Knochenersatz und Pfannendachschale mit Haken bei schwerer Dysplasiacoxarthrose. (3) Vergleichende Messung der Primärstabilität von zementfrei implantierten acetabulären Komponenten mit Pfanneneinsätzen aus Keramik und Polyethylen. (4) Vergleichende Messung der Migration zementierter femoraler Komponenten in Abhängigkeit der unterschiedlichen Zementiertechniken. (5) Messung der Migration zementfrei implantierter femoraler Komponenten nach frühzeitiger Lastaufnahme. Projektleitung: Dr. med. D. Schwämmlein

### CT-gestützte periprothetische Osteodensitometrie nach Hüftprothesenimplantation

Die Reaktion des Knochens auf die Implantation einer Hüftendoprothese ist maßgebend für die Verankerung und damit die Langzeitprognose des Implantates. Im Rahmen dieses

Projektes werden nach Implantation einer Hüfttotalendoprothese mittels dreidimensionaler Computertomographie (CT) osteodensitometrische Messungen am periprothetischen Lager in vivo durchgeführt. Hierzu werden Softwarewerkzeuge (IMPact-Hip, Institut für Medizinische Physik, Universität Erlangen) verwendet, welche eine differenzierte Betrachtung des femoralen und acetabulären Knochens ermöglichen. CT-Untersuchungen werden 10 Tage, 1, 3, 5 Jahre postoperativ durchgeführt. Analyse von kortikaler und spongiöser Knochendichte, Messung der Knochenflächen, Beurteilung Implantat-Knochen-Kontakt. Untersuchte Implantate: zwei zementfreie Hüftschäfte (Cerafit, C.F.P.) mit und ohne Hydroxylapatit (HA)beschichtung, drei zementfreie Hüftpfannen (Cerafit, T.O.P., Trilogy), eine zementierte Hüftpfanne (ZCA). Insgesamt 160 untersuchte und in Nachkontrolle befindliche Patienten (160 Hüften).

Die Ergebnisse zeigen ein Jahr postoperativ den vorläufigen Abschluss der kortikalen Verankerungsvorgänge des Prothesenstiels (Cerafit) sowie spongiöse Integrationsvorgänge im weiteren Verlauf bis drei Jahre postoperativ. An der Hüftpfanne (Cerafit) wird eine Umverteilung des Kraftflusses von spongiös nach kortikal beobachtet.

Projektleiter: Dr. med. R. Schmidt

### Clinical evaluation and imaging in Total Hip Arthroplasty (THA)

#### Long time results after Total Hip Arthroplasty

The aim of this study was to assess the clinical and radiological outcome of the CementLess-System (CLS) femoral component designed by Spotorno with a taper design.

94 patients (107 hips) were operated on from January 1987 to December 1988. The female/male ratio was 2/1, the mean age was 51 years (min. 20, max. 77 years). Clinical and radiological follow-up was obtained in 89 hips (83%). 5 patients (7 hips, 6.5%) could not be traced. 9 patients (11 hips, 10%) had died before the minimum time of follow-up required for this study (10 years). All these hips still had their stem in place at the time of the last intermediate inquiry.

The mean follow-up of patients was 10.3 ± 0.3 years. No stem required revision. According to the Harris score, 84% of hips were rated good or excellent, 14% fair and 2% poor. Radiologically 95% of stems showed stable fixation by bone ingrowth, 5% by fibrous ingrowth. 51 (65%) of the CLS stems induced either no change in femoral bone density or only patchy loss of bone density localized to zone 1 or 7 according to Gruen.

At a mean follow-up of 10 years, the results of the CLS femoral component are comparable with those of modern techniques of cementing in primary total hip arthroplasty, and with the long term outcomes of other uncemented

stems with tapered design. The long-term fixation of the cup remains an unsolved problem.

Principal Investigator: PD Dr. med. R.P. Pitto, Dr. med. M. Schramm

### **Thromboembolic prophylaxis in Total Hip Arthroplasty (THA)**

Deep vein Thrombosis (DVT) is still the leading complication following orthopaedic surgery. Thromboembolic disease prevention routinely uses low molecular weight heparin as pharmacological prophylaxis. The purpose of the first part of this study was to compare in a prospective, randomized trial the effectiveness of mechanical prophylaxis with low molecular weight heparin in uncemented total THA. 200 Patients undergoing uncemented THA were either treated with low dose heparin or used the A-V Impulse footpump (OPED, Germany) as a mechanical prophylaxis. Clinical observations included daily thigh measurements, monitoring of blood loss, wound healing and rehabilitation progress. All patients were monitored with duplex sonography for deep vein thrombosis. In cases with detected deep vein thrombosis, we used venography studies for validation.

In the second part of this study the high impact of genetic mutations in developing DVT is examined. All Patients after THA developing DVT under low molecular heparin therapy were screened for the following genetic polymorphism: Factor V Arg306Gln (Leiden), Prothrombin 20210G>A, MTHFR 677C>T and MTHFR 1298A>C.

First results show a high correlation between genetic mutations in blood coagulation factors and DVT following THA at the known gene location.

Principal Investigator: Dr. med. J. Kühle

### **Radiostereoanalysis for quality control in arthroplasty**

Recent studies lead to the conclusion that a measurement of migration at 2 years forms a basis for predicting the long-term outcome of the acetabular and femoral component when considered separately. The quality control is achieved with thorough documentation and precise analysis of fixation.

Measurements on conventional radiographs can have an accuracy of 1-5mm and 1°- 6° depending on technique employed, the anatomic region investigated, and the number of examiners. Radio Stereo Analysis (RSA) has proved to be an accurate and safe method to objectify skeletal kinematics. RSA is based on radiographic examinations of calibration cages and object markers implanted in the skeleton. Accurate measurement of radiographs and computer-assisted calculation can provide a three-dimensional motion analysis. RSA can be performed with an accuracy of 10-250 µm and 0.03°-0.6°. Altogether

200 patients are supervised with radiostereometric analysis after total hip replacement in Erlangen since 1998. The following examinations are carried out with this clients in different studies: (1) Measuring of migration of acetabular components by means of RSA and EBRA in a comparison essay. (2) Measuring of migration of polyethylene cups after bone grafting and reinforcement acetabular ring with hook for severe acetabular dysplasia. (3) Measuring of initial stability of acetabular components with alumina and polyethylen liner in a comparison essay. (4) Measuring of migration of cemented femoral components into dependence of various cementing techniques in a comparison essay. (5) Measuring of migration of uncemented femoral components.

Principal Investigator: Dr. med. D. Schwämmlein

### **CT-assisted periprosthetic osteodensitometry after THA**

The reaction of the bone which occurs after THA is important for the stability of the implant and thus the long term prognosis. This study was designed to analyze the changes of femoral and periacetabular bone after THA introducing a novel method of computed tomography (CT) - assisted bone density measurement in vivo. A special software tool is used (IMPact-HIP, Institute of Medical Physics, University of Erlangen-Nuremberg Institute) which allows a separate view of femoral and acetabular bone. CT investigations are performed ten days, one, three and five years post-operatively. Cortical and cancellous bone density as well as bone area and bone-implant contact are measured. Investigated implants are: two uncemented stems (Cerafit, C.F.P.), one cemented cup (ZCA) and three uncemented cups (Cerafit, TOP, Trilogy). Overall 160 patients were analyzed.

One year postoperatively cortical osteointegration came to a preliminary halt while further cancellous density changes were observed three years after THA (Cerafit stem). In the pelvic area a redistribution of stress was observed away from the cancellous bone towards the cortical bone cephalad to the implant (Cerafit cup).

Principal Investigator: Dr. med. R. Schmidt

#### **Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Prof. Dr. med. R.P. Pitto, Dept. of Orthopaedics, University of Auckland, Neuseeland

Dr. med. Hofmann, Dept. of Orthopaedics, Landeskrankenhaus, Stolzalpe, Österreich

Dr. Nilsson, Dept. of Orthopaedics, University of Umea, Schweden

Prof. R. Tessari, Dept. of Orthopaedics, University of Milan, Italien

Prof. E. De Santis, Dept. of Orthopaedics, University of Rom, Italien

Prof. G.V. Di Muria, Dept. of Orthopaedics, University of Florence, Italien

Prof. L. Sedel, University of Paris, Frankreich

#### **Finanzierung / Funding**

DFG SCHM 1531/1-1 und 1-2

Marohn Stiftung

MedActa SA, Lugano, CH  
 Ceraver Osteal, Paris, F  
 Brehm GmbH, Weisendorf, D  
 Link GmbH, Hamburg, D  
 Zimmer Inc., Warsaw, USA

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

- Schwämmlein D., Pitto R. P. (1999) Röntgenstereometrische Analyse – Ein dreidimensionales Meßverfahren zur Erkennung von Mikrobewegungen der Prothese im totalen Hüftgelenkersatz. *Orthopädische Praxis* 35: 440–442
- Schmidt R., Freund J., Hirschfelder H., Pitto R.P. (2000) Osteodensitometry in Uncemented Total Hip Arthroplasty Using Computertomography. *Biomedizinische Technik Band* 45: 70–74.
- Schmidt R., Hirschfelder H., Freund J., Pitto R.P. (2000) Computertomographisch gestützte Osteodensitometrie des Femurs nach zementfreier Hüftprothesenimplantation zur Verlaufsuntersuchung in vivo. *Orthopädische Praxis* 36: 336–338.
- Schmidt R., Hirschfelder H., Ablas A., Pitto R.P. (2000) Vergleich zweier zementfreier femoraler Prothesenkomponenten mit keilförmigen Design anhand computertomographisch gestützter Osteodensitometrie In Vivo. *Orthopädische Praxis* 36/11.
- Schramm M., Keck F., Hohmann D., Pitto R.P. (2000) Total hip arthroplasty using an uncemented femoral component with taper design. Outcome at ten year follow-up. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 120: 407–412
- Pitto R.P., Kühle J., Pietsch M. (2001) Hemodynamics of the lower extremity with pneumatic foot compression. *Biomedizinische Technik* 46: 124–28.
- Pitto R.P., Schwämmlein D., Schramm M. (2001) Outcome of modular Press-Fit Acetabular Component in Total Hip Arthroplasty – A Comparative Clinical Trial Using Polyethylene and Alumina Liners. *Key Engineering Materials* 192–195: 979–982
- Pitto R.P., Schwämmlein D., Schramm M. (2001) Modular Press-Fit Acetabular Component in Total Hip Arthroplasty – A Comparative Clinical Trial Using Polyethylene and Alumina Liners. In *Bioceramics in Hip Joint Replacement* S. 19–25.
- Pitto R.P., Schramm M., Hohmann D., Schmidt R. (2001) Clinical outcome and quantitative evaluation of periprosthetic bone-remodeling of an uncemented femoral component with taper design. A prospective study. *La chirurgia degli organi di movimento* 86: 87–97.

### 3. Computerassistierte orthopädische Chirurgie

#### Computerassistierte Chirurgie des Hüftgelenkes

Ziel dieser Untersuchungen die Entwicklung eines Hüftnavigationssystems, die Verwendung am Patienten und die Untersuchung der Genauigkeit des Systems mittels integraler Module. Das System arbeitet mit dreidimensionalen CT-Daten. Die gewonnenen Daten werden mittels eines Planungstools zur präoperativen, virtuellen Implantatpositionierung verwendet, intraoperativ durch ein Navigationssystem mit dem reellen chirurgischen Bild verglichen und somit zur exakten Positionierung der Implantat – Komponenten genutzt. Postoperativ wird zur Vergleichbarkeit und Überprüfung des Ergebnisses wieder ein CT-Bilddatensatz gewonnen. Mit diesem Datensatz kann sowohl die erreichte Implantatpositionierung mit der virtuellen Planung verglichen als auch im Verlauf der Verankerungsprozess der Prothesenkomponenten im Knochen mittels Osteodensitometrie bestimmt werden. Somit ist gewährleistet, dass für alle Schritte der computerunterstützten Vorganges die gleiche Datenpräzision vorliegt und so eine exakte Vergleichbarkeit möglich ist. Untersucht werden insgesamt 50 Patienten.

Projektleiter: **Dr. med. R. Schmidt**

#### CT-basierte computergestützte Implantation von Knie-Totalendoprothesen

In den Jahren 2000/2001 wurde mit der Orthopädischen Universitätsklinik Erlangen als Kooperationspartner ein System zur CT-basierten computerunterstützten Navigation von Knie-Totalendoprothesen (BrainLAB) entwickelt. Nach der CE-Zertifizierung, einer ersten Evaluationsstudie und einer den praktischen Anforderungen angepaßten, verbesserten Software nimmt die Orthopädische Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg an einer internationalen Multicenter-Studie zur radiologischen Beurteilung der Prothesenlage teil. Gleichzeitig erfolgt klinikintern eine vergleichende prospektive Studie (konventionelles Standardimplantationstechnik versus CT-basierte Navigation) zu den klinischen Langzeitergebnissen (50 Patienten pro Gruppe). Die gewonnenen Daten sollen Aufschluß geben, ob durch die CT-basierte computerassistierte Implantation von Knie-Totalendoprothesen eine Verbesserung der klinischen und radiologischen Ergebnisse, sowie langfristig der Prothesenstandzeiten zu erreichen ist. Projektleiter: **PD Dr. med. B. Swoboda, Dr. med. D. Pfander**

#### Computer assisted orthopaedic surgery

#### Computer assisted surgery of the hip joint

The aim of this study is to develop a navigation system for total hip arthroplasty and to use it for the surgery process as well as to test the accuracy of the system with integrated modules. The system works with three-dimensional CT-data. The received data are used for the virtual positioning of the implant preoperatively. Intraoperatively the navigation system compares the virtual data with the surgical view to achieve an exact position of the implant. The preoperative CT is then compared with a new postoperative CT to evaluate the accuracy of the implantation. Postoperatively osteointegration of the implant is analysed using CT-osteodensitometry. Thus for all steps (planning, surgery and evaluation) of computer assisted surgery highly precise measurements are conducted which allow an exact comparison of the received data. 50 patients will be analysed.

Principal Investigator: **Dr. med. R. Schmidt**

#### CT-based computer-assisted implantation of total knee prostheses

With the Department of Orthopedics of the University of Erlangen a CT-based computer assisted navigation system for the implantation of knee prostheses (BrainLAB) was developed in cooperation with the known partners. A first clinical evaluation study and an improved software release, the Department of Orthopedics participates in an international multicenter study analyzing the radiological

implant position. Additionally, a prospective clinical study (conventional versus CT-based knee prostheses implantation) was initiated to determine the long term results (50 patients in each group). Points of interest are, whether a CT-based computer-assisted implantation of knee prostheses leads to improved clinical and radiological results, and prolongs the survivalship of total knee prostheses.

Principal Investigators: PD Dr. med. B. Swoboda, Dr. med. D. Pfander

**Internationale Kooperationen / International Collaborations**

DePuy International Leeds, UK

**Finanzierung / Funding**

Leitprojekte Medizintechnik, Landesgewerbeanstalt Innovationsberatungsstelle Norbayern

Zuwendungsbescheid 15.05.2001 - TP83/01-IB/k-908

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Pitto R.P, Schmidt R., Meller S., Petzold R., Willmann G. (2001) The Effect of Orientation of the Acetabular and Femoral Component on the Range of Motion and Impingement in Total Hip Arthroplasty. In: Bioceramics in joint arthroplasty: proceedings; 6th International BIOLOX® Symposium, March 23/24 2001; tables / ed. by A. Toni; G. Willmann. - Stuttgart; New York: Thieme.

**4. Neuromuskuläre Erkrankungen**

**Orthopädische Behandlungsmaßnahmen bei Duchenne Muskeldystrophie**

Die häufigste Muskelsystemerkrankung, die Duchenne-Muskeldystrophie, ist trotz Kenntnis des Gendefektes und des codierten Protein Dystrophin bis heute nicht kausal behandelbar. Im natürlichen Verlauf dieser Erkrankung treten, neben der obligaten restriktiven Lungenfunktionsstörung und einer Kardiomyopathie, Kontrakturen zunächst der unteren Extremitäten sowie bei nahezu allen Patienten eine Skoliose auf. An einem molekular gesicherten Patientenkollektiv von über 500 Patienten wird in einer prospektiven Untersuchung die Effektivität orthopädisch operativer Behandlungsmaßnahmen der unteren Extremitäten für den Verlauf der Duchenne-Muskeldystrophie, insbesondere in der Frühphase der Erkrankung, nachgewiesen und ein stadienorientiertes Behandlungskonzept entwickelt.

Projektleiter: PD Dr. med. J. Forst

**Neuromuscular disorders**

**Orthopaedic management in Duchenne muscular dystrophy**

Lack of Dystrophin as the cause of Duchenne muscular dystrophy is known since 1988 but up to know there is no causal treatment in this most common muscle disease. Beside a restrictive ventilatory defect and a cardiomyopathy the patients developes contractures of lower limbs and in

nearly all cases an increasing scoliosis. In a population of more than 500 molecular confirmed patients with Duchenne muscular dystrophy the effectiveness of surgical orthopaedic treatment on the course of the disease especially in an early stage of the disease was proven.

Principal Investigator: PD Dr. med. J. Forst

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Forst J, Forst R (1999) Lower limb surgery in Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscular Disorders 9: 176-181.

Wang JF, Forst J, Schröder S, Schröder JM (1999) Correlation of muscle fiber type measurements with surgical results and molecular genetic data in Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscular Disorders 9: 150-158.

Forst J (2000) Bedeutung orthopädisch-operativer Behandlungsmaßnahmen an den unteren Extremitäten für den Verlauf der Duchenne-Muskeldystrophie - Offene prospektive 10-Jahres-Studie unter Berücksichtigung klinischer, biochemischer, funktionsdiagnostischer und molekulargenetischer Untersuchungen mit Entwicklung eines eigenen Behandlungskonzeptes. Wissenschaftsverlag Mainz, Aachen.

Forst J, Forst R, Krüger P (2000) Value of myofibrillar catabolic rate in Duchenne muscular dystrophy - a study after lower limb surgery. Arch Orthop Trauma Surg 120: 38-41.

Forst J (2000) Operative Behandlung der unteren Extremitäten bei Duchenne-Muskeldystrophie. Extracta Orthopaedica 23 : 16-24.

**5. Bewegungsanalyse**

Die Arbeitsschwerpunkte der Arbeitsgruppe Bewegungsanalyse im Zeitraum 1999 - 2001 lagen in den Bereichen der Langzeitverlaufsbeobachtung von Gangparametern bei Tumorpatienten, Arthrosepatienten, in der Kinderorthopädie und im Rehabilitationsverlauf nach Hüftendoprothesen. Die Ganganalyse als therapeutisches Entscheidungsinstrument in den klinischen Bereich zu integrieren war ein weiteres Tätigkeitsfeld der Arbeitsgruppe. Die Grundlagenforschung im Bereich Genauigkeitsverbesserung der 3-D Gang- und Bewegungsanalyse konnte mit weltweiten Kooperationen ausgebaut werden. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeitsgruppe lag in der Entwicklung - im Verbund mit einer internationalen Kommission - eines Standards zur bewegungsanalytischen Untersuchung der Becken- und Hüftbewegungen.

Projektleiter: Dr. med. O. Schmid

**Gait analysis**

In the period of 1999 to 2001 the main topics of the group motion analysis included the long-term evaluation of the gait of patients with tumours and with arthritis of the lower extremity. Other fields were paediatric orthopaedics and rehabilitation after hip endoprotheses. Integration of motion analysis into clinical decision making was another field of work of the project group. International co-operations were deepened to make 3-D motion analysis more accurate and form new standards in pelvic and hip motion measurements using motion analysis.

Principal Investigator: Dr. med. O. Schmid

**Internationale Kooperationen / International Collaborations**

International Society of Biomechanics (ISB) - "Verbesserung der Genauigkeit der Ganganalysen" (Vorstandsmitgliedschaft Dr. med. Oskar Schmid - Standardization group of the hip - 3-D human movement group)

Dr. Yoshihiro Ehara - General Secretary „Japanese Forum of Clinical Gait Analysis“, Kanagawa, Japan

Human Performance Lab, University of Calgary, Prof. Dr. Benno Nigg, Louis Rosenfeld,

**Finanzierung / Funding**

Graduierten-Kolleg GRK244/1

DFG, KON 662/1999; SCHM 1369/4-1

DFG, KON 778/2000; SCHM 1369/5-1

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Schmid O.A (1999) New Calibration Method for 3D Gait Analysis. *Gait & Posture* 10: 55-56.

Schmid O.A (2001) A New Calibration Method for 3-D Position Measurement in Biomedical Applications. *Biomed.Technik*, 46: 50-54.

**Anhang / Appendix**

**Dissertationen / Doctorate theses**

Fujak, A.M.: Langzeitresultate der Klumpfußbehandlung nach dem Imhäuser-Schema. (1999)

Schroers, C.: Die Wertigkeit der kernspintomographischen Untersuchungen mit Gadolinium-DTPA und die Bedeutung von radiologischen, kernspintomographischen und klinischen Befunden für die Prognose des Morbus Perthes. (1999)

Nellessen, M.: Komplikationen der Kniegelenkendoprothetik - vergleichende Literaturanalyse. (1999)

Sabine Friedrich: Die atlanto-axiale Dislokation der Halswirbelsäule bei Patienten mit DOWN-Syndrom. (1999)

Matthias Gleißner: Einsatz von autologem Fresh-Frozen-Plasma und 6% Hydroxyethylstärke 200/0,5 in der Knieendoprothetik im Hinblick auf den perioperativen Blutverlust. (1999)

Wolfgang Hönle: Der isolierte Pfannenwechsel nach Totalprothese des Hüftgelenkes. (1999)

Ron Tehsmer: Langzeituntersuchung zur Operation des Hallux valgus nach Brandes - subjektive, anatomische und objektiv-funktionelle Endresultate. (1999)

Themistokles Tsiotikas: Labortechnische und klinische Untersuchungen zum Pfannensystem VEKTOR. (1999)

Thomas Herold: Die valgusierende Tibiakopfeosteotomie bei Varusgonarthrose - Eine prospektive Studie unter besonderer Berücksichtigung des Stellenwertes einer gleichzeitigen Arthroskopie. (1999)

Sabine Bär: Extrakorporale Stoßwellentherapie bei der Fasciitis plantaris. Langzeitergebnisse einer prospektiven Wirksamkeitsstudie. (2000)

Reisinger, S.: Der kognitive Aspekt eines ganzheitlichen Rückenschulprojekts in einer Gesamtschule. (2000)

Stefan Krause: Die Früharthrose des menschlichen Kniegelenkes - eine histomorphometrische Studie des Gelenkknorpels und des subchondralen Knochens. (2000)

Steffen Krummbein: Untersuchung der Auszugskräfte von ventralen Wirbelkörperimplantaten in Abhängigkeit von Implantatdesign und Knochenmineraldichte - Eine biomechanische in-vitro Studie. (2000)

Karlin Becker: Akupunkturbehandlung bei der Supraspinatustendopathie der Schulter. (2000)

Günter Gossen: Genotyp/Phänotyp - Korrelation bei Patienten mit Duchenne- und Becker-Muskeldystrophie. (2001)

Margit Lorei: Entwicklung einer standardisierten Funktionsprüfung der Haltungs- und Bewegungsorgane zur Beurteilung der funktionellen Leistungsfähigkeit im Alltags- und Berufsleben. (2001)

Radermacher, R.: Kindgerechte Rückenschule unter Berücksichtigung affektiv-emotionaler Aspekte. (2001)

Krüger, R.P.: Zum Einfluß kontrakturprophylaktischer Operationen der unteren Extremitäten auf den Skelettmuskelproteinumsatz. (2001)

Martin Pietsch: Mechanische Prophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose bei der Totalhüftarthroplastik. (2001)

Hubert Kraus: Mikrobewegungen zwischen Implantat und Wirbelkörper. Der Vergleich zweier Implantatsysteme. (2001)

Jochen Haas: Modularer Prothesenschaft für die chirurgische Versorgung schwerer femoraler Knochendefekte. (2001)

Heiko Hansen-Röhe: Bewegter Unterricht - Zur Prävention von Heranwachsenden bei Haltungsschwächen. (2001)

Volker Hofmeister: Entwicklung eines neuartigen Fräsensystems zur Optimierung der operativen Aufbereitung des Implantatlagers acetabulärer Press-Fit Komponenten. (2001)

Ralph Dalfert: Longitudinalstudie zur physiologischen Entwicklung des kindlichen Knick-Senkfußes - Organisation und Erstuntersuchung. (2001)

Stefan Altreuther: Wertigkeit einer Arthroskopie und arthroskopischen Operation im Rahmen einer valgusierenden Tibiakopfeosteotomie in der Behandlung der Varusgonarthrose. (2001)

**Abgeschlossene Facharztausbildungen**

Dr. med. N. Güray, Orthopädie (10/1999)

Dr. med. E. Schuster, Orthopädie (10/1999)

Dr. med. S. Klug, Spezielle Orthopädische Chirurgie (10/1999)

Dr. med. M. Schramm, Orthopädie (10/2000)

Dr. med. T. Kobes, Orthopädie (04/2001)

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. med. Raimund Forst

Vorsitzender der Forschungskommission der DGOOC

Leiter des Arbeitskreises "Qualitätssicherung" der DGOOC

Sprecher des Beirats der Stiftung Akademie Deutscher Orthopäden

Schatzmeister der Sektion Deutsche SICOT e.V.

Sellvertretender Vorsitzender des Meisterprüfungsausschusses für das

Orthopädie-Schuhmacher-Handwerk Bayern

Präsident der ISPO Deutschland e.V. 1997-2000 (International Society for Prosthetics and Orthotics) mit Organisation und Leitung von wissenschaftlichen Veranstaltungen

Mitglied des Wiss. Beirats der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM)

Editorial Board: Archives of Orthopaedie and Trauma Surgery

Mitglied des Wiss. Beirates: Medizinisch-Orthopädische Technik

Verantwortlicher des Heftes 1/2000 "Biomaterialien" der Zeitschrift

"Medizinisch-Orthopädische Technik"

Reviewer: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der

Nuklearmedizin

Reviewer: Arbeitsmedizin

Dr. med. R. Schmidt, Dr. med. D. Schwämmlein, Dr. med. M. Schramm, Dr. med. L. Müller

Associate members SICOT - Internationale (Société' Internationale de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie)

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Dr. med. R. Schmidt, Dr. med. D. Schwämmlein, Verleihung des SICOT (Société' Internationale de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie) Trainees Meeting Award 1999

Dr. med. J. Kühle, Dr. med. M. Pietsch, Verleihung des SICOT (Société' Internationale de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie) Trainees Meeting Award 2000

PD Dr. med. J. Forst, Bresalski - Preis der DGOOC 2000 (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie)

Dr. med. M. Schramm, Verleihung des SICOT (Société' Internationale de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie) Trainees Meeting Award 2001

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses**

„Aus der Klinik für die Praxis - Aktuelles aus Diagnostik und Therapie“ Orthopädische Klinik mit Poliklinik in Kooperation mit dem BVO, 26.02.2000 und 20.10.2001

ISPO - Tagung 18.-20.05.2001 Kloster Banz/Staffelstein

„Neuroorthopädie 2001 - Wandel in der Behandlung des Wirbelsäulenpatienten“

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Elegra Sonoline für transösophageale Echokardiographie (Siemens)

Analysis-Kit für Radiostereometrie (RSA Biomedical)

Analysis-Kit für die Computertomographie gestützte Osteodensitometrie (Institut für Medizinische Physik)

Servohydraulische Prüfmaschine (Instron)

Navigationsystem Knie (BrainLAB AG)

Navigationsystem Hüfte (Cas Innovations AG)





## Abteilung für Orthopädische Rheumatologie

Division of Orthopaedic Rheumatology

Rathsberger Str. 57, D-91054 Erlangen  
 Tel.: ++49 (0)9131/822-0  
 Fax: ++49 (0)9131/822-340  
 URL: [www.orthop-rheum.med.uni-erlangen.de](http://www.orthop-rheum.med.uni-erlangen.de)  
 E-Mail: [gerd.weseloh@rzmail.uni-erlangen.de](mailto:gerd.weseloh@rzmail.uni-erlangen.de)

### Ansprechpartner / Contact:

Prof. Dr. med. Bernd Swoboda  
 Tel.: ++49 (0)9131/822-305  
 Fax: ++49 (0)9131/822-340  
 E-Mail: [bernd.swoboda@ortho-rheuma.med.uni-erlangen.de](mailto:bernd.swoboda@ortho-rheuma.med.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Weseloh, Gerd	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:gerd.weseloh@">gerd.weseloh@</a>	09131/822-305
<i>Leiter der Abteilung bis 31.3.02 / Head of the Division until March 31, 2002</i>			
Swoboda, Bernd	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:bernd.swoboda@">bernd.swoboda@</a>	09131/822-305
<i>Leiter der Abteilung seit 1.4.02 / Head of the Division since April 1, 2002</i>			

### Forschungsschwerpunkte

- Charakterisierung und Erfassung der humanen Früharthrose
  - auf molekularer und zellulärer Ebene
  - histomorphometrisch
  - durch bildgebende Verfahren (Kernspintomographie, Computertomographie)
  - epidemiologisch/klinisch
- Evaluation der arthroskopischen Synovektomie und/oder Radiosynoviorthese am Kniegelenk bei chronischer Polyarthritits
- Verbesserung der Versorgung Rheumakrankter durch interdisziplinäre Versorgungsstrukturen (Rheumazentrum Erlangen)
- Orthopädieschuhtechnische Versorgung des Rheumafußes
- Langzeitergebnisse endoprothetischer Operationen bei entzündlich- und degenerativ-rheumatischen Erkrankungen
- Rehabilitationsforschung - Zusammenarbeit mit der Rheumaklinik Bad Füssing und Fachklinik Herzogenaurach

### Research Focus

- characterization and early diagnosis of human osteoarthritis
  - molecular and cellular mechanisms
  - histomorphometric criteria of osteoarthritis
  - magnetic resonance imaging and computed tomography
  - epidemiological/clinical features of osteoarthritis
- evaluation of arthroscopic synovectomy and/or radiosynoviorthesis of the knee joint in rheumatoid arthritis
- how to improve the treatment of rheumatoid patients - an interdisciplinary approach (Arthritis Care Centre Erlangen)
- pedorthotics for the treatment of rheumatoid foot deformities
- long-term results after joint replacements in degenerative and inflammatory joint diseases
- research in rehabilitation - in cooperation with the Rheumaklinik Bad Füssing and Fachklinik Herzogenaurach

## 1. Zelluläre und molekulare Grundlagen der Arthroseentstehung und -progression

Neben klinischen und epidemiologischen Arbeiten zur Früherfassung der humanen Arthrose, haben sich Forschungsarbeiten auf zelluläre und molekulare Mechanismen der Arthroseinduktion und -progression konzentriert, da hierzu bisher unzureichende Kenntnisse vorliegen. Ziel ist es, frühe Arthroseformen exakt zu charakterisieren, um so - ausgehend von einem tieferen Verständnis des Arthroseprozesses - neue diagnostische Arthrosemarker zu definieren und die Basis für neue, kausale Therapiekonzepte zu schaffen.

Im Verlauf der Arthrose kommt es zu einem kontinuierlichen Knorpelverlust durch enzymatische Knorpeldegradation und mechanische Fehl-/Überbelastung. Im Mittelpunkt des Interesses steht hierbei der Chondrozyt, das einzige zelluläre Element im Knorpel, von dem Reparationsprozesse ausgehen können. Bereits in frühen Stadien der Arthrose kommt es zu einer metabolischen Aktivierung der Chondrozyten, die nicht nur ihre Syntheseleistung steigern, sondern im Verlauf der Arthrose auch für gesunden Knorpel atypische Matrixmoleküle exprimieren.

Immunhistologische Nachweise der Proteinexpression und in situ Hybridisierung zum Nachweis der Genexpression haben Osteopontin und Osteocalcin als neue Differenzierungsmarker in der Arthrose definieren können. Weitere Untersuchungen beschäftigen sich mit der Bedeutung neu entdeckter Matrixmolekülen, wie bzw. Matrilin-3 als Differenzierungs- oder prognostischer Marker für den Verlauf der humanen Arthrose. Auch apoptotische Prozesse und die Chondrozytenproliferation werden an Gewebepräparaten und in Zellkulturmodellen auf ihre Wertigkeit für den arthrotischen Krankheitsverlauf analysiert.

Da in vielfältigen, molekular- und zellbiologisch orientierten Arbeiten der Einfluss von mechanischen Faktoren bisher unzureichend berücksichtigt wurde, ist ein in vitro-Druckbelastungs-Modell an intakten Knorpel-Knochen-Strukturen entwickelt worden, um die Auswirkungen von physiologischen und unphysiologisch hohen Druckbelastungen auf den Chondrozytenstoffwechsel zu untersuchen. Dieses Modell bietet auch die Möglichkeit, den Einfluss von Wachstumsfaktoren oder auch angeblich chondroprotektiv wirkender Pharmazeutika auf den Knorpelstoffwechsel unter Belastungsbedingungen zu untersuchen.

Projektleiter: **Dr. med. D. Pfander, Dr. rer. nat. O. Pullig, Prof. Dr. med. B. Swoboda, Prof. Dr. med. G. Weseloh.** Mitarbeiter: **Frau Dr. rer. nat. D. Körtje, Dr. rer. nat. R. Zimmermann**

## Cellular and Molecular Mechanisms in Osteoarthritis

In addition to epidemiologic and clinical projects, research has focused on the cellular and molecular mechanisms of osteoarthritis, because the knowledge of the basic mechanisms of osteoarthritis is still incomplete. Osteoarthritis is characterized by a continuous loss of the articular cartilage matrix, which is destroyed by mechanical stresses and degraded by proteolytic enzymes. The main interest focuses on the chondrocyte, the only cellular element in adult articular cartilage, which can induce cartilage regeneration. Already early stages of osteoarthritis are characterized by a metabolic activation of chondrocytes, which do not only increase the synthesis of extracellular matrix components, but also change their phenotype and synthesize matrix components atypical for normal adult cartilage.

Using in situ hybridization and immunohistochemistry, the expression of osteopontin and osteocalcin in osteoarthritic normal and osteoarthritic cartilage/bone sections helps to determine phenotypical behavior of chondrocytes in osteoarthritis. New extracellular matrix molecules like matrilin-3 are examined to establish new prognostic markers in osteoarthritis cartilage. Common pathways in apoptosis and cell proliferation are investigated on cartilage/bone sections as well as in chondrocyte cell culture, helping to understand the contribution of apoptosis and cell proliferation in osteoarthritis.

Since recent molecular works on osteoarthritis did not pay adequate attention to mechanical factors influencing the chondrocyte metabolism, we established an in vitro model, to investigate the impact of physiologic and un-physiologic high mechanical loading on the expression of matrix components in intact joint surfaces. This in vitro model is designed also to investigate the influence of growth factors and potentially chondroprotective agents on chondrocytes under mechanical stresses.

Principal Investigators: **Dr. med. D. Pfander, Dr. rer. nat. O. Pullig, Prof. Dr. med. B. Swoboda, Prof. Dr. med. G. Weseloh.** Collaborator: **Frau Dr. rer. nat. D. Körtje, Dr. rer. nat. R. Zimmermann**

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. S.-M. Kääkönen PhD, University of Turku, Finland

Dr. T. Kirsch PhD, Musculoskeletal Research Laboratory, Penn State Medical Center, Hershey, PA, U.S.A.

Prof. R. D. Scott, MD, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, M.A., U.S.A.

Prof. Dr. Randell Johnson, MD, Division of Cell Biology, UCSD, San Diego, U.S.A.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. med. D. Pfander, Prof. Dr. med. B. Swoboda*

DFG, FKZ: PF 383/ 1-1 und PF 383/ 1-2, „Zellproliferation und Apoptose im humanen osteoarthritischem Gelenkknorpel“  
Laufzeit: 01.07.1999 - 30.06.2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. rer. nat. O. Pullig, Prof. Dr. med. B. Swoboda, Prof. Dr. med. G. Weseloh*

FG, FKZ: PU 114/4-1, „Bedeutung von Matrilin-1, -2, -3, -4 für die humane Arthrose. Expressionsverhalten im arthrotischen Gelenkknorpel“  
Laufzeit: 01.07.2000 - 30.06.2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. rer. nat. O. Pullig*

Bundesministerium für Bildung und Forschung, FKZ: 0311577, „Phänotypische Charakterisierung von in vitro hergestellten 3-dimensionalem Knorpelgewebe“  
Laufzeit: 01.10.2001 - 31.09.2004

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. med. B. Swoboda, Prof. Dr. med. G. Weseloh*

DFG, FKZ: SW 12/3-1 und SW 12/3-3, „Aktivierung der Kollagen Typ VI-Synthese im Gelenkknorpel bei der humanen Arthrose“  
Laufzeit: 01.09.1997 - 30.09.2000

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. med. B. Swoboda, Prof. Dr. med. G. Weseloh*

BMBF, IZKF Teilprojekt D1, „Metabolische Aktivierung des Gelenkknorpels und des subchondralen Knochens im Verlauf der Arthrose - Bedeutung von Druckbelastungen für die Arthroseinduktion und -progression in vitro“  
Laufzeit: 01.09.1998 - 30.09.2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. med. B. Swoboda, Prof. Dr. med. G. Weseloh*

BMBF, IZKF, Teilprojekt D1, „Druckbelastung und Arthrose - Drucksensitive Regulation der Genexpression“  
Laufzeit: 30.09.2001 - 31.08.2004

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. med. G. Weseloh, Frau Dr. rer. nat. D. Körtje, Dr. rer. nat. O. Pullig*

Staedler-Stiftung Nürnberg, Sachzuwendung Rotationsmikrotom

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Kühle JW, Swoboda B (1999) Gluteales Kompartmentsyndrom nach intramuskulärer glutealer Injektion. *Z Orthop*, 137: 366-367

Pfander D, Scheller, EE, Rahmzadeh R. (1999) Presence and distribution of Collagen II, I, Fibronectin and Tenascin in Rabbit Normal and Osteoarthritic Cartilage. *J Rheumatol*, 26: 386-94

Pfander D, Cramer T, Weseloh G, Pullig O, Schuppan D, Bauer M, Swoboda B. (1999) Hepatocyte Growth Factor in human osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 7: 548-559

Pullig O, Weseloh G, Swoboda B. (1999) Expression of type VI collagen in normal and osteoarthritic human cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 7: 191-202

Pullig O, Kladny B, Weseloh G, Swoboda B. (1999) Metabolic activation of chondrocytes in human osteoarthritis. Expression of type II collagen. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 137: 67-75

Swoboda B, Pullig O, Kladny B, Pfander D, Weseloh G. (1999) Kollagen Typ VI-Gehalt im gesunden und arthrotischen humanen Kniegelenkknorpel. *Z Orthop* 137: 540-544

Swoboda B, Scott RD (1999) Humeral hemiarthroplasty of the elbow joint in rheumatoid patients. A report on eight cases. *J Arthroplasty* 14: 553-559

Haase I, Albrecht C, Swoboda B, Kladny B (2000) Nachhaltigkeit des Rehabilitationserfolges bei Patienten mit alloplastischem Hüftgelenkersatz. *Phys Rehab Kur Med* 10: 94-97

Kirsch T, Swoboda B, Nah H-D (2000) Activation of annexin II and V expression, terminal differentiation, mineralization and apoptosis in human osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 8: 294-302

Niedobetk G, Lisner R, Swoboda B, Rooney N, Fassbender HG, Kirchner T, Aigner T, Herbst H (2000) Lack of evidence for an involvement of Epstein-Barr virus infection of synovial membranes in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43: 151-154

Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannwarth B, Bijlma J, Cluzeau F, Cooper C, Dieppe P, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Leeb B, Lequesne M, Littlejohn P, Lohmander S, Mazieres B, Mola E-M, Pavelka K, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Weseloh G, Zimmermann-Gorska I (2000). EULAR recommendations for management of knee osteoarthritis. Report of a task force of the Standing Committee of clinical trials and epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 59: 936-944

Pfander D, Cramer T, Deuerling D, Weseloh G, Swoboda B. Expression of Thrombospondin-1 and its receptor CD36 in human osteoarthritic cartilage (2000). *Ann Rheum Dis*, 59:448-454

Pullig O, Weseloh G, Ronneberger D, Käkönen S-M, Swoboda B. (2000) Chondrocyte differentiation in human osteoarthritis: expression of osteocalcin in normal and osteoarthritic cartilage and bone. *Calcif Tissue Int* 67: 230-40

Pullig O, Weseloh G, Gauer S, Swoboda B. (2000) Osteopontin is expressed by adult human osteoarthritic chondrocytes: protein and mRNA analysis of normal and osteoarthritic cartilage. *Matrix Biol* 19: 245-55

Schmidt R, Swoboda B (2000) Die Dekompensation eines Supinator-Logen-Syndroms bei einem submuskulären Lipom. Eine seltene Differentialdiagnose des Ellenbogenschmerzes. *Z Orthop* 138: 123-125

Nah H-D, Swoboda B, Birk DE, Kirsch T (2001) Type IIa procollagen: Expression in developing chicken limb cartilage and human osteoarthritic articular cartilage. *Dev Dyn* 220: 307-322

Pfander D, Körtje D, Zimmermann R, Weseloh G, Kirsch T, Geßlein M, Cramer T, Swoboda B. (2001) Vascular Endothelial Growth Factor in articular cartilage of healthy and osteoarthritic human knee joints. *Ann Rheum Dis*, 60:1070-1073

Pfander D, Körtje D, Weseloh G, Swoboda B. (2001) Zellproliferation im humanen arthrotischen Gelenkknorpel. *Z Orthop* 139: 375-381.

Pfander D, Swoboda B, Kirsch T. (2001) Expression of early and late differentiation markers (Proliferating Cell Nuclear Antigen, Syndecan 3, Annexin VI and Alkaline Phosphatase) by human osteoarthritic chondrocytes. *Am J Pathol* 159: 1777-1783

Pullig O, Pfander D, Swoboda B. (2001) Molekulare Grundlagen der Arthroseinduktion und -progression. *Orthopäde* 30: 825-33

Swoboda B (2001) Aspekte der epidemiologischen Arthroseforschung. *Orthopäde* 30: 834-840

**2. Arthroseforschung, Histomorphometrie**

Im Histomorphometrielabor erfolgt Grundlagenforschung zur Genese der Osteoarthrose und rheumatoiden Arthritis, wobei ein besonderes Augenmerk auf dem Bezug histomorphometrischer Ergebnisse zu bildgebenden Verfahren liegt. Auf der Grundlage von vorangegangenen Projekten werden die ossären und subchondralen Veränderungen bei Osteoarthrose, Osteoporose und rheumatoider Arthritis an humanen Schienbeinkopf-Autopsiepräparaten und Resektionspräparaten aus der Knieendoprothetik histomorphometrisch vergleichend analysiert. Ergänzend erfolgen Untersuchungen durch Röntgen, quantitative Computertomographie (QCT) und Röntgenabsorptiometrie (DXA). Ein besonderes Augenmerk liegt auf der Fragestellung, ob im Vergleich zur Osteoarthrose bei einer Osteoporose die kartilaginären Strukturen tatsächlich weniger alteriert sind, oder ob lediglich die radiologisch zu beobachtenden knöchernen Phänomene ausbleiben. Darüber hinaus wird mit Hilfe des vorhandenen digitalen Bildanalysesystems an neuen Methoden zur Analyse der Mikroarchitektur des Knochens gearbeitet. Bei der rheumatoiden Arthritis werden die subchondralen Knochenveränderungen infolge des destruktiven Entzündungsprozesses analysiert. Als Grundlage hierzu dienen Großflächenschnittpräparate von humanen Kniegelenken, die mit Meythyl-metacrylat-Einbettung im eigenen Labor angefertigt werden. Mit dem vorhandenen digitalen Bildanalyseplatz steht eine leistungsfähige und auf dem neuesten Stand befindliche Technik zur Verfügung.

Projektleiter: OA Dr. med. St. Klug, Dr. med. R. Schmidt, Prof. Dr. med. G. Weseloh. Mitarbeiter: Dr. J. Gärtner (wis-

senschaftlicher Mitarbeiter), Frau M. Kühling (MTA), A. Saal, M. Börner, B. Huthöfer, A. Werner, Ch. Dörfler

### Histomorphometric Research in Osteoarthritis

In our Histomorphometric Research Laboratory we investigated the role of cartilage and bone changes for the pathogenesis of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Our special interest is focused on the correlation of histomorphometric findings and different imaging procedures. On the base of earlier projects we started 2 different studies. Changes in bone structure of human tibial head specimen are examined looking for differences between osteoarthritis, rheumatoid arthritis and osteoporosis by histomorphometric analysis. In addition we perform radiological examination, dual X-ray absorptiometry (DXA) and quantitative computerized tomography (QCT). Point of interest is the question, whether in comparison with osteoarthritis, the rate of osteoarthritis is really less in osteoporosis or whether the main difference is the lack of bony changes in the X-ray in patients with osteoporosis. In the field of rheumatoid arthritis we were analyzing the pattern of bone destruction due to the inflammatory process. Further on we developed new methods for analyzing trabecular bone architecture. All examinations were performed on histological slide preparations of human tibial head specimen, produced in our own laboratory using methylmethacrylate embedding. For image analysis, we work with a powerful and state of the art digital equipment. Principal Investigators: OA Dr. med. St. Klug, Dr. med. R. Schmidt, Prof. Dr. med. G. Weseloh. Collaborators: Dr. J. Gärtner (wissenschaftlicher Mitarbeiter), Frau M. Kühling (MTA) A. Saal, M. Börner, B. Huthöfer, A. Werner, Ch. Dörfler

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. med. St. Klug  
DFG, Wi 1574/1-1, „Osteoporose und Osteoarthrose. Histomorphometrische Unterschiede und deren Bezug zu bildgebenden Verfahren (CT)“  
Laufzeit: 01.09.1997-30.11.1999

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. med. St. Klug  
Dr. Robert-Pfleger-Stiftung, Bamberg  
Laufzeit: 01.09.1997 - 30.11.1999

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. med. St. Klug  
Deutsche Rheumaliga LV Bayern, „Strukturanalyse gelenknaher Knochenveränderungen bei der rheumatoiden Arthritis“  
Laufzeit: 01.09.2000 - 30.11.2001

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Klug S, Werner A, Weseloh G. (1999) Digitale Histomorphometrie - Neue Meßmethoden zur Analyse der Knochenstruktur. Orthopädische Praxis 35: 792-795

Klug S, Weseloh G (2000) Clinical Picture of Osteoarthrosis In: Osteoarthritis - Fundamentals and Strategies in Joint-Preserving Treatment, Ogilvie-Harris DJ & Grifka J (Eds.), Springer, Heidelberg New York: 10-22

### 3. Arthroskopische Synovektomie

Im Rahmen dieses klinisch orientierten Projektes wurden zwei Multicenterstudien über arthroskopische Synovektomien und/oder Radiosynoviorthesen am Kniegelenk bei chronischer Polyarthritiden begonnen, an der sich sechs deutsche Kliniken beteiligen. Die Koordination der Studien erfolgt in Erlangen. Die mittelfristigen Ergebnisse liegen bereits vor und zeigen überzeugende Resultate dieser minimalinvasiven Verfahren. Im Rahmen einer weiteren klinischen Studie der eigenen Klinik werden die Ergebnisse arthroskopischer Synovektomien bei rheumatoider Arthritis prospektiv über einen Zeitraum von 5 Jahren analysiert.

Projektleiter: Dr. med. St. Klug, Prof. Dr. med. G. Weseloh.  
Mitarbeiter: G. Wittmann, A. Walchshöfer, J. Seitz, B. Winkelmann

### Arthroscopic Synovectomy

With this clinical project, we started two multicenter studies on arthroscopic synovectomy and/or synoviorthesis of the knee joint in rheumatoid arthritis. Six German orthopaedic departments are involved in this study. Data input and evaluation were done in Erlangen. First data show good results of these minimally invasive techniques.

Principal Investigators: Dr. med. St. Klug, Prof. Dr. med. G. Weseloh. Collaborators: G. Wittmann, A. Walchshöfer, J. Seitz, B. Winkelmann

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. med. St. Klug  
Unterstützung durch die Assoziation für Rheumatologische Orthopädie, „Arthroskopische Synovektomie“  
Laufzeit: 01.1999 - 12.1999

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Weseloh (Sprecher des Rheumazentrums Erlangen)  
Arbeitsgemeinschaft Kooperativer Regionaler Rheumazentren (Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin), „Verbesserung der Versorgung Rheumakrankter durch interdisziplinäre Versorgungsstrukturen (Rheumazentrum Erlangen)“  
Laufzeit: seit 1993

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Klug S, Wittmann G, Weseloh G (2000) Arthroscopic synovectomy of the knee joint in early cases of rheumatoid arthritis - Follow up results of a multicenter study. Arthroscopy 16: 262-267

### 4. Qualitätskontrolle der orthopädisch-technischen Versorgung des Rheumafußes

Rheumatische Fußdeformitäten sind im langfristigen Verlauf der chronischen Polyarthritiden bei über 90% der Patienten zu finden und führen zu einer erheblichen Behinderung mit Einschränkung der Gehfähigkeit. Die typische Deformität im Vorfußbereich ist der rheumatische Spreizfuß mit Hallux valgus und Krallenzehen. Am Rückfuß findet sich typischerweise ein Knick-Senkfuß. Neben operativen Maßnahmen spielt

die Orthopädienschuhtechnik eine zentrale Rolle in der Behandlung und Prophylaxe rheumatischer Fußdeformitäten. Zusätzlich besitzt die Versorgung der Patienten mit orthopädischen Einlagen eine herausragende Bedeutung für die Prophylaxe und Therapie des Rheumafußes. Allerdings existieren bislang kaum Studien, die sich im Sinne der evidenz-basierenden Medizin mit der Qualitätskontrolle für die Versorgung rheumatischer Fußdeformitäten beschäftigen. Zu diesem Zweck werden mit Hilfe eines computergestützten Mess-Systems zur Druckverteilung an den Fußsohlen im Stehen und Gehen prospektive Studien durchgeführt. Ziel der Studien ist es zum einen, die Abhängigkeit der statischen und dynamischen Druckverteilung an den Fußsohlen von der Materialauswahl und Gestaltung orthopädischer Einlagen zu untersuchen. Zum anderen wird in einem Patientenkollektiv orthopädienschuhtechnische Versorgung des Rheumafußes unter Berücksichtigung klinischer und radiologischer Parameter mittels der Pedobarographie erfasst.

Projektleiter: Prof. Dr. med. B. Swoboda, Prof. Dr. med. G. Weseloh. Mitarbeiter: Dr. med. F. Rössler, Dr. med. C. Haas, Dr. med. H.-D. Carl

### Quality control in the Treatment of Rheumatoid Foot Disorders

The foot is frequently affected in rheumatoid arthritis and more than 90 per cent of patients are suffering from disabling foot disorders in late stages of this disease. The most frequent deformity of the forefoot is the rheumatic splayfoot with hallux valgus and claw toes. The most common finding in the hind foot is the rheumatic flat foot. Apart from surgical approaches, insoles and shoes play an important role in the treatment and prophylaxis of rheumatic foot disorders. However, there is a lack of well-designed, evidence-based investigations dealing with quality control in pedorthotics. We are currently conducting several studies using a computer-based system for plantar pressure measurement. We are analyzing the effect of differently designed insoles and various insole materials on foot pressure in healthy volunteers. Moreover, we prospectively assess the effectiveness of insoles and shoes in patients with rheumatic foot disorders.

Principal Investigators: Prof. Dr. med. B. Swoboda, Prof. Dr. med. G. Weseloh. Collaborators: Dr. med. F. Rössler, Dr. med. C. Haas, Dr. med. H.-D. Carl

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Weseloh G., Prof. Dr. med. B. Swoboda., Dr. med. F. Rössler

Universitätsbund Erlangen, „Prospektive Studie zur Evaluation einer orthopädienschuhtechnischen Versorgung in der Prophylaxe und Behandlung rheumatischer Fußdeformitäten“

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Haas C, Kladny B, Lott S, Weseloh G, Swoboda B (1999) Progression von Fußdeformitäten bei rheumatoider Arthritis - Eine radiologische Verlaufsbeobachtung über fünf Jahre. *Z Rheumatol* 58: 351-357

Kladny B, Martus P, Schiwy-Bochat K-H, Weseloh G, Swoboda B (1999) Measurement of cartilage thickness in the human knee-joint with magnetic resonance imaging using a three-dimensional gradient-echo sequence. *Int Orthop* 23: 264-267

### 5. Weitere Projekte

Prospektive Studie zur Bestimmung des optimalen Operationszeitpunktes bei Patienten mit atlanto-axialer Dislokation bei chronischer Polyarthritiden durch Messung der zentralmotorischen Leitungszeit.

Entwicklung von Software- und Hardware-Produkten zur Planung und Navigation von Knieendoprothesen. in Kooperation mit der Firma BrainLAB AG und in Zusammenarbeit mit der Firma Depuy International Ltd., England

### Pharmakologische Studien

1.) Vergleichsuntersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der fixen Kombination von Diclophenac-Natrium 50 mg plus Codeinphosphat 50 mg versus Diclophenac-Natrium 50 mg bei ambulanten Patienten mit starken Schmerzen bei aktiver Kniegelenksarthrose. Studienleiter: Prof. Dr. med. G. Weseloh

2.) Multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie mit zwei Dosierungen von COX189 bei Patienten mit primärer Kniegelenksarthrose im Vergleich zu Celecoxib einschließlich 39-wöchiger Extension. Studienleiter: Prof. Dr. med. G. Weseloh

3.) Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Parallelgruppenstudie mit wiederholter Einnahme zum Vergleich der analgetischen Wirksamkeit und Sicherheit von COX1 89, Celecoxib und Placebo bei der Behandlung von Kniegelenksarthrose. Studienleiter: Prof. Dr. med. G. Weseloh

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. med. G. Weseloh, Dr. med. T. Elbracht

Dr. Robert Pfleger-Stiftung

Laufzeit: 01.07.2000 - 31.03.2002

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. med G. Weseloh, Prof. Dr. med. B. Swoboda

Novartis AG

Laufzeit: 03.1999 - 01.2001, Laufzeit: 07.2000 - 11.2001, Laufzeit: 10.2000 - 01.2001

**Anhang / Appendix**

**Dissertationen / Doctorate theses**

Seitz, Johannes, Stellenwert der arthroskopischen Synovektomie des Kniegelenkes bei der chronischen Polyarthritis, 1999

Walchshöfer Annette, Die arthroskopische Synovektomie des Kniegelenkes bei rheumatoider Arthritis, 2001

Saal, Andre, Stellenwert der digitalen Histomorphometrie zur Erfassung von Knorpel- und Kalkknorpelveränderungen bei fortgeschrittenen Arthrosen des menschlichen Kniegelenkes, 2001

**Abgeschlossene Facharztausbildungen**

Dr. med. Armin Wald, Schwerpunkt Rheumatologie, 2000

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Dr. med. St. Klug  
Berufsverband der Fachärzte für Orthopädie (stellvertretender Bezirksobmann)  
Deutschsprachige Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie  
Arbeitskreis Arthroskopie der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie

Dr. rer. nat. O. Pullig  
Arbeitskreises Arthrose der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie  
Kommission "Telekommunikation" der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

Prof. Dr. med. B. Swoboda  
Arbeitskreises Arthrose der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (Sprecher)  
Arbeitskreis Arthrose der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie  
Kommission der EULAR zur Erstellung von Behandlungsrichtlinien der Gonarthrose (EULAR Standing Committee Osteoarthritis Therapy)  
Zeitschrift für Rheumatologie (Beirat)

Prof. Dr. med. G. Weseloh  
Internationale Arbeitsgemeinschaft für Rheumaorthopädie / Assoziation für Orthopädische Rheumatologie (Beirat)  
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (Beirat)  
Kommission "Weiterbildung" der Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie  
Kommission der EULAR zur Erstellung von Behandlungsrichtlinien der Gonarthrose (EULAR Standing Committee Osteoarthritis Therapy)  
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (a.o. Mitglied)  
Zeitschrift für Rheumatologie ((Mit)Herausgeber)  
Der Orthopäde ((Mit)Herausgeber)

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Dr. med. St. Klug, ARO Travelling-Fellowship 2000, Studienaufenthalt in Toronto 08.09. - 07.10.2000, The Toronto Western Hospital, University of Toronto, Ontario, Canada, Dept. of Orthopaedic Surgery, DJ Ogilvie-Harris MD, F.R.C.S.  
Klinisch orientiertes Reisestipendium der Assoziation für Orthopädische Rheumatologie mit dem Ziel der Förderung minimal invasiver/arthroskopischer Therapieverfahren in der Rheumaorthopädie

Dr. med. David Pfander, MSD-Forschungsstipendium im Bereich Arthrose/Arthritis in Höhe von DM 20.000 für die Arbeit: "Bedeutung von Hypoxie und Hypoxia Inducible Factor-1 im Chondrozytenstoffwechsel" (2001)

Dr. rer. nat. Oliver Pullig, Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, Sektion Grundlagenforschung für den Beitrag: Matrillin-3 Genexpression und Proteinverteilung in normalem und arthrotischem Gelenkknorpel (2001)

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Fortbildungsveranstaltungen des Rheumazentrums Erlangen unter Mitbeteiligung der Abteilung für Orthopädische Rheumatologie

"Geschwollene Gelenke", 1999

"Das dicke Knie", 2000

"Arthralgien", 2001



## Stiftungsprofessur für Orthopädische- und Rheumatologische Rehabilitation

Endowed Chair of Orthopaedic- and Rheumatologic Rehabilitation

Rheumaklinik Bad Füssing  
Waldstr. 12, D-94074 Bad Füssing  
E-Mail: [lva@rheumaklinik-bad-fuessing.de](mailto:lva@rheumaklinik-bad-fuessing.de)

**Ansprechpartner / Contact:**  
Beyer, Wolfgang F.  
Tel.: ++49 (0)8531/959470  
Fax: ++49 (0)8531/959413  
Email: [petra.eckerl@lva-oberbayern.de](mailto:petra.eckerl@lva-oberbayern.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Beyer, Wolfgang F.	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:petra.eckerl@lva-oberbayern.de">petra.eckerl@lva-oberbayern.de</a>	08531/959470

### Forschungsschwerpunkte

- Studien zur Therapie bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen  
(Implementation und Evaluation eines Work-Hardening-Programms, Studie zur Evaluation der Kompaktkur, Vorarbeiten für Studie zur Evaluation von Physiotherapie (Krankengymnastik und Massage) in der stationären medizinischen Rehabilitation

### Research Focus

- Different studies of therapy with patients suffering on low back pain (Implementation and evaluation of a multimodal treatment for low back pain - „work hardening“, Evaluation study of outpatient balneotherapeutic treatment in a health resort (spa), Preliminaries for a study of the evaluation of classic physiotherapeutic treatments in an inpatient treatment setting)

## Studien zur Therapie bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen

### Implementation und Evaluation eines Work-Hardening-Programms

Der chronisch unspezifische Rückenschmerz ("Chronic low back pain" - CLBP) ist volkswirtschaftlich von enormer Bedeutung. Mit dem "Göttinger Rücken-Intensivprogramm (GRIP)" wurde erstmals ein multimodales Konzept zur physischen und psychischen Rekonditionierung ("Work Hardening" - WH) bei CLBP etabliert und wissenschaftlich begleitet. Die Ergebnisse sind gemessen an der Rückkehrquote ins Erwerbsleben vielversprechend, jedoch methodisch nicht ausreichend gesichert (fehlende Kontrollgruppe und fehlende Randomisierung) und bieten damit keine hinreichende Voraussetzung für eine breite Umsetzung in der stationären Rehabilitation der Rentenversicherung.

Ziele und Fragestellungen: Die hier genannte Studie soll bei Versicherten der bayerischen LVA'en mit chronisch unspezifischen Rückenschmerzen (Höchstalter 57 Jahre), die sowohl nach §51 SGB V als auch über das normale Antragsverfahren an stationären Rehabilitationsmaßnahmen teilnehmen, prüfen, (1) welche Behandlungseffekte (körperliche Funktionsfähigkeit, psychologische Variablen) und welche Rückkehrquoten durch das WH im Vergleich zur derzeitigen Standardbehandlung erzielt werden, (2) bei welchen Patienten das WH in Abhängigkeit von Merkmalen wie Reha-Zugang, Geschlecht, Reha-Motivation etc. überlegen ist, (3) welche Behandlungs- und Folgekosten mit den Behandlungsmodalitäten verbunden sind, (4) inwieweit das WH von den Patienten akzeptiert wird, und (5) ob Barrieren für die breite Umsetzung aus der Sicht der Ärzte und Mitarbeiter der beteiligten Reha-Einrichtung bestehen.

Studiendesign: Es handelt sich um eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie, an der 148 Patienten in beiden Studiengruppen („GRIP"/WH vs. Kontrolle/Standardbehandlung) teilgenommen haben; insgesamt 28 Patienten haben die Teilnahme abgebrochen. Die Messzeitpunkte liegen zu Beginn und am Ende des Reha-Aufenthalts (t0 und t1: Wirbelsäulenbeweglichkeit, Muskelkraft, Ausdauerleistung, Funktionseinschränkungen, Schmerzintensität, psychologische Variablen) sowie Katamnesen nach 3 und nach 12 Monaten (t2 bzw. t3: u.a. Fragebögen zur Gesundheitsökonomie, Funktionseinschränkungen, Gesundheitsstatus, Schmerzintensität, psychologischen Variablen). Die Rücklaufquoten für die Katamnesen betragen 100% (t2) und z. Zt. 98% (t3).

Die Studie wird in der Rheumaklinik Bad Füssing, einer orthopädisch-rheumatologischen Rehabilitationsklinik der LVA Oberbayern, durchgeführt. Die in Betracht kommenden Patienten werden von den LVA'en zugewiesen. Dabei werden auch Patienten mit kurzer und ohne AU-Zeit angesprochen, um einer Chronifizierung rechtzeitig entgegenzuwirken. Mitarbeiter: **Dipl. Sportl. Stefan Winter, Dipl.-Psych. Beate Kleist, Dr. med. Karl Alliger**

## Effektivität der Kompaktkur bei chronisch unspezifischen Rückenschmerzen

Untersuchung der Einflussnahme und Effektivität einer Kompaktkur (3 Wochen Aufenthaltsdauer) auf den Gesamt-Gesundheitszustand von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (CLBP) in bezug auf: (1) Beweglichkeitsveränderung der gesamten Wirbelsäule, (2) Beeinflussung der Koordinationsfähigkeit - v.a. der unteren Extremität, (3) Veränderung der Kraftwerte in bezug auf die Rumpfmuskulatur, (4) Einflussnahme auf die Selbsteinschätzung der Patienten. Ebenso soll überprüft werden, inwieweit es zu generalisierten Effekten in den Bereichen der allgemeinen und psychischen Befindlichkeit kommt. Es handelt sich um eine prospektive multizentrische Studie mit mindestens 200 Patienten. Alle Patienten werden mit einer entsprechenden Standardtherapie im Rahmen einer Kompaktkur behandelt. Zu Beginn und am Ende der Maßnahme werden die Patienten manualtherapeutisch untersucht. Ebenso werden eine Beweglichkeitsanalyse der Wirbelsäule mit dem Zebris 50 CMS-Bewegungsanalysegerät, eine Propriozeptionsanalyse auf der Proxomed-Propriozeptions-Messstation durchgeführt, und die Kraftwerte der Rumpfmuskulatur werden am Back-Check-System ermittelt. Zur Erfassung somatischer, funktionaler und psychosozialer Aspekte wird der IRES-Fragebogen (Gerdes & Jäckel) sowohl bei Aufnahme und Entlassung, als auch bei der Katamnese nach drei und zwölf Monaten eingesetzt.

Betreuender Mitarbeiter: **Wiedmann Robert, Rheumaklinik Bad Füssing**

### Chronischer Rückenschmerz - Evaluation der Wirksamkeit physiotherapeutischer Behandlungsmethoden bei chronischen Rückenschmerzen

Obwohl sich eine Vielzahl von Behandlungsansätzen für Patientin mit chronischen Rückenschmerzen (CLBP) als wirksam und hoch bedeutsam erweisen, insbesondere solche mit einem Schwerpunkt auf aktivierenden und multimodalen Programmen, werden die Effekte konventioneller physiotherapeutischer Behandlungstechniken, wie Einzelkrankengymnastik und Massage, bisher inkonsistent und kontrovers berichtet. Darüber hinaus wurde bisher keine Studie im stationären medizinischen Rehabilitationssetting durchgeführt, wo eine Vielzahl an konventionellen Behandlungsmethoden sich zur Symptomreduktion und Verbesserung der Beeinträchtigungen in der Funktionsfähigkeit erwiesen hat. Diese Techniken werden auch von den Patienten als besonders hilfreich eingeschätzt; es besteht eine hohe Compliance für diese Behandlungsmaßnahmen. In dieser Studie soll die Effektivität konventioneller Physiotherapie im stationären medizinischen Rehabilitationssetting untersucht werden.

Es handelt sich um eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit einem 6- und 12-Monats-Follow-up.



Nach einer objektiven Fallzahlberechnung sollen insgesamt 282 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen erfasst werden. Diese Patienten werden – neben einem standardisierten Basisprogramm – entweder mit Einzelkrankengymnastik oder mit Massage behandelt; eine dritte Gruppe dient quasi als Kontrollgruppe und erhält eine unspezifisch ausgerichtete Bindegewebsmassage. Die Behandlungsdauer umfasst 3 volle Wochen, dh. es ist eine Aufenthaltsdauer in der Reha-Klinik von insgesamt 4 Wochen erforderlich. Neben der Funktionsfähigkeit (Haupt-Outcome-Kriterium) werden die Schmerzintensität und -qualität, die Patientenzufriedenheit, körperliche Kraft und Beweglichkeit, die Rückkehr zum Arbeitsplatz sowie die Dauer der Arbeitsunfähigkeit aufgrund von Rückenschmerzen und gesundheitsökonomische Kosten erfasst werden. Auf einer zweiten Ebene soll untersucht werden, welche psychologischen Variablen als Prädiktoren für eine besonders erfolgreiche Resonanz bei einer speziellen Behandlungsmethode herausgestellt werden können. Unter Mitarbeit von: B. Kleist, Dipl.-Psych., K. Alliger, Dr. med., J. Novak, Dipl.-Sportl.

### Different studies of therapy with patients suffering on low back pain

#### Implementation and evaluation of 'Work Hardening' for patients with chronic low back pain in inpatient rehabilitation

The chronic low back pain (CLBP) has an enormous health economic relevance for public inpatient rehabilitation in Germany. Nevertheless there are no investigations on multimodal standardized treatments, such as the 'work hardening' treatment (WH). For the first time a multimodal treatment-concept has been evaluated in Germany, the so called „Göttinger Rücken-Intensivprogramm“ (GRIP) for a physical and psychic reconditioning for patients with CLBP. The effects of this treatment in regard to the patient's return to work are encouraging, but there are methodological flaws (e.g., no control group, no randomly assigned groups).

In the ongoing evaluation study male and female persons of the Bavarian Pension's Assurance Companies (LVA), suffering from CLBP, received different treatment programs: the WH program or a treatment customarily used in inpatient rehabilitation. Both groups are randomly assigned. The following questions should be answered: (1) Which effects of treatment (physical capacity, functional limitations, psychological variables) and which quota for the return to work do occur?; (2) Are there any predictors the WH-program is superior to the customary treatment (e.g., characteristics such as sex, subjective motivation for the inpatient rehabilitation)?; (3) Which costs do result by the special treatment?.

148 patients have been recruited, 120 finished the

treatment, 28 dropped out. Outcome measures are obtained at baseline and after treatment (spine mobility, muscle strength, functional impairments, pain, psychological variables), follow-ups at 3- and 12-months (questionnaires for functional impairment, pain, health costs, health status, psychological variables and quality of life).

#### Effectivity of outpatient balneotherapeutic treatment for chronic low back pain (CLBP)

Investigation of the effectivity of outpatient balneotherapy for patients with chronic low back pain (CLBP) with respect to the improvement in the mobility of the complete spine, in the mobility of the coordination of the lower back region, the improvement of the muscle strength of the trunk. The improvement on these aspects is investigated over a 3 week-period of outpatient balneotherapeutic/ spa cure. In addition, the obtaining of generalised positive effects is investigated for the global physical and psychic health status and quality of life.

It is a prospective, multicentered study with at least 200 patients. Each patient is treated with suitable standard therapy of outpatient balneotherapy. Outcome measures are obtained at baseline and after treatment (manual therapeutic examination, a movement's analysis of the spine, and a proprioception's analysis, as well as the examination of the physical strength of the trunk). For recording somatic, functional, and psychosocial aspects (status of health) a questionnaire is acquired (IRES, Gerdes & Jäckel). These outcome measures are also obtained at baseline, after treatment and at 3- and 12-months follow-up.

#### Low Back Pain – Evaluation of the Effectiveness of Physiotherapy Treatments for Chronic Low Back Pain

Although there is a multitude of trials on treatment of low back pain which show the efficacy of active and multimodal treatment approaches, the results with conventional physiotherapy management, such as single physiotherapy and massage therapy, are inconsistent and controversial. Furthermore, none of the studies has been carried out in an inpatient rehabilitation setting, where a variety of treatment methods is considered to reduce symptoms and to be effective in improvement of functional limitations. In this study we intend to investigate the effectiveness of conventional physiotherapy approaches in an inpatient rehabilitation setting. We propose a randomized, controlled trial with a 6- and 12-months follow-up with a sample of 282 patients with chronic low back pain. They will be treated with one of two conventional physiotherapeutic methods considered to be specific (single physiotherapy and massage therapy), or with an unspecific therapy as control group. The treatment will last 3 weeks (15 treatments for

each group), the patients will have to be admitted to the clinic for 4 weeks. Functional capacity (main outcome), pain intensity and quality, patient satisfaction, physical strength, return to work, number of days on sick leave, and costs will be recorded. Secondary, psychological variables will be assessed to find out predictors for a good response to a particular treatment method.

We expect to gain more and stronger evidence on the effectiveness and efficiency of conventional physiotherapy approaches in the management of chronic low back pain.

The results will possibly have a strong influence on guidelines for treatment of low back pain, and its management in inpatient rehabilitation.

**Finanzierung / Funding**

VDR und BMBF; 0109889608, Projekt B1 im Rahmen des Rehabilitationswissenschaftlichen Förderverbundes Bayern (RFB), „Implementation und Evaluation eines Work-Hardening-Programms“  
Laufzeit: 1.11.98 - 30.9.2001 + VL: 4 Monate über VDR, 8 Mon. LVA-Obb.

Institut zur Erforschung von Behandlungsverfahren mit natürlichen Heilmitteln e.V., Paracelsusstr. 1, 94072 Bad Füssing, Tel.: 08531-970872, "Effektivität der Kompaktkur bei chronisch unspezifischen Rückenschmerzen"  
Laufzeit: 1.1.2001 - 30.6.2002



## Medizinische Klinik I mit Poliklinik

### Lehrstuhl für Innere Medizin I (Gastroenterologie, Stoffwechselkrankheiten, Pneumologie, Endokrinologie, Infektiologie und Hepatologie)

Department of Medicine I

Chair of Medicine I (Gastroenterology, Metabolic Diseases, Lung Diseases, Endocrinology, Infectiology, and Hepatology)

Ulmenweg 18, D-91054 Erlangen

Tel.: ++49 (0)9131/85-35204, -35000 (Pforte)

Fax.: ++49 (0)9131/85-35209

<http://www.uni-erlangen.de/med1>

E-Mail: [eckhart.hahn@med1.med.uni-erlangen.de](mailto:eckhart.hahn@med1.med.uni-erlangen.de)

Ansprechpartner / Contact:

Prof. Dr. med. E. G. Hahn

Tel.: ++49 (0)9131/85-35204, -35000 (Pforte)

Fax.: ++49 (0)9131/85-35209

E-Mail: [eckhart.hahn@med1.med.uni-erlangen.de](mailto:eckhart.hahn@med1.med.uni-erlangen.de)

#### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Hahn, Eckhart G.	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:eckhart.hahn@med1.med.uni-erlangen.de">eckhart.hahn@</a>	Sek.-35204, DZ.-35200
<i>Vorstand der Klinik / Chair of the Department</i>			
Schuppan, Detlef	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:detlef.schuppan@med1.med.uni-erlangen.de">detlef.schuppan@</a>	Sek.-35211, DZ.-35210
Becker, Dirk	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:dirk.becker@med1.med.uni-erlangen.de">dirk.becker@</a>	Sek.-33424, DZ.-33370 (bis 31.12.01)
Ficker, Jochen	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:joachim.ficker@med1.med.uni-erlangen.de">joachim.ficker@</a>	Sek.-35242, DZ.-35245
Hochberger, Jürgen	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:juergen.hochberger@med1.med.uni-erlangen.de">juergen.hochberger@</a>	Sek.-35153, DZ.-35151
Konturek, Peter	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:peter.konturek@med1.med.uni-erlangen.de">peter.konturek@</a>	DZ.-35145
Lohmann, Tobias	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:Tobias.Lohmann@med1.med.uni-erlangen.de">Tobias.Lohmann@</a>	Sek.-35230, DZ.-35229 (ab 1.9.01)
Mühdorfer, Steffen	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:steffen.muehdorfer@med1.med.uni-erlangen.de">steffen.muehdorfer@</a>	Sek.-35115, DZ.-35114
Nusko, Gerhard	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:gerhard.nusko@med1.med.uni-erlangen.de">gerhard.nusko@</a>	DZ.-35277
Raithel, Martin	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:martin.raithel@med1.med.uni-erlangen.de">martin.raithel@</a>	DZ.-35037
Schneider, Thomas	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:thomas.schneider@med1.med.uni-erlangen.de">thomas.schneider@</a>	Sek.-39322, DZ.-33396 (bis 31.3.01)

#### Forschungsschwerpunkte

- Klinische und Experimentelle Gastroenterologie
- Diagnostische und interventionelle bildgebende Verfahren in der Gastroenterologie und Hepatologie
- Klinische und Experimentelle Hepatologie
- Klinische und Experimentelle Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin
- Klinische und Experimentelle Pneumologie (Schlafapnoe)
- Internistische Intensivmedizin, Infektiologie, Tropen- und Reisemedizin
- Naturheilverfahren und Komplementärmedizin
- Übergreifende Themen (Klinische Pharmakologie, Klinikkommunikation, Qualitätssicherung, Telemedizin)

#### Research Focus

- Clinical and Experimental Gastroenterology
- Diagnostic and Therapeutic Imaging Procedures in Gastroenterology and Hepatology
- Clinical and Experimental Hepatology
- Clinical and Experimental Endocrinology, Diabetes and Nutrition
- Clinical and Experiment. Lung Dis. (Sleep Apnoea)
- Intensiv Care, Infectious Diseases, Tropical and Travel Diseases
- Physical Therapy and Complementary Medicine
- Hospital Management, Clinical Trials, Health Care, Public Health, Medical Education
- General Topics (Clinical Pharmacology, Information Systems, Quality Assurance, Telemedicine)

## 1. Klinische und Experimentelle Gastroenterologie

### Ulкусentstehung, Ulкусheilung, Magenprotektion

Im Rahmen einer Kooperation mit dem Institut für Physiologie in Krakow, Polen, konnte in tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt werden, dass eine lokale Applikation von Gastrin und „Hepatocyte growth factor“ (HGF) die Heilungsvorgänge der peptischen Läsionen fördert. Weiterhin fördert HGF die COX-2-Expression und die Synthese der Prostaglandine im Ulkusbereich. Leptin wirkt gastroprotektiv und fördert die Ulkusheilung (sensorischen Nerven, Stickstoffmonoxid (NO), Cholezystokinin receptoren (CCK-B)). (Priv.-Doz. Dr. Konturek, Dipl. biol. Duda., Dipl. Biochem. Löber, H. Meixner, A. Maniatoglou, T. Hess)

### Akute Pankreatitis

Es konnte gezeigt werden, dass die akute (Cerulein-) Pankreatitis bei Ratten, wie beim Menschen zu einem ausgeprägten Anstieg des Plasma-Leptinspiegels führt. Exogenes zugeführtes Leptin scheint jedoch einen pankreoprotektiven Effekt zu haben. (Priv.-Doz. Dr. Konturek, cand. med. A. Maniatoglou, H. Meixner)

### Ischämie/Reperfusionsschaden

Mit dem Institut für Physiologie in Krakau wurde ein Modell für die Ulkusgenese und für *H.pylori* bei Ratten etabliert. Hier wird die Bedeutung der proinflammatorischen Zytokine, sowie der Säuresekretion bei der Progression von akuten und chronischen Magenschleimhautläsionen untersucht. (Prof. T. Brzozowski, Priv.-Doz. Dr. Konturek, Dr. A. Ptak, R. Pajdo)

### Gastrale Karzinogenese

Im Rahmen des IZKF-Projektes (Projekt A3) wurden Untersuchungen zur Rolle von Gastrin und apoptoseregulierenden Proteine bei der Entstehung von Magenkarzinomen und MALT-Lymphomen fortgesetzt. Hier konnten Gastrin-Rezeptoren nachgewiesen werden, die auf autokrine Regulation hin weisen könnten. Weiterhin wurde die lokale Synthese von Wachstumsfaktoren und der Bcl-2 Familie untersucht. Bei Magenkarzinompatienten konnte eine signifikant höhere Infektionsrate mit *H.pylori* gezeigt werden. Beim mongolischen Gerbil konnte ein Tiermodell für *H.pylori*-induzierte gastrale Karzinogenese im etabliert werden, in dem die Rolle von COX-2 untersucht werden soll. (Priv.-Doz. Dr. Konturek, Prof. K. Marlicz, Dr. AS. Hartwich, Priv.-Doz. Dr. T. Starzynska.)

### Extragastrale Manifestationen einer *H.pylori*-Gastritis

Bei der Untersuchung von Spruepatienten und Patienten mit KHK auf *H. pylori* zeigte sich eine signifikant höhere Prävalenz der *H. pylori*-Infektion als im adäquaten Kontrollkollektiv. Der Einfluß von *H.pylori*-Infektion auf eine Nahrungsmittelallergie wird untersucht. Eine erfolgreiche Eradikation von *H. pylori* bei KHK verzögert signifikant die Restenoserate der Herzkranzgefäße nach PTCA-Therapie (Kooperation mit Dr. Kowalski). Die Rolle von *H. pylori* bei der Entstehung kolorektaler Karzinome (z.B. mitogener Effekt von Gastrin) wird in Kooperation mit dem Stadtklinikum Krakow, Polen untersucht. (Priv.-Doz. Dr. Konturek, Priv.-Doz. Dr. Raithel, Prof. Dr. Dr. Schuppan, Dr. G. Badra, Dr. M.Grauer)

### NSAR-Gastroenteropathie

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, daß Stickstoffmonoxid freisetzende NSAR im Gegensatz zu herkömmlichen NSAR keinen negativen Einfluss auf die Ulkusheilung haben und sogar protektiv wirken können. Die Wirkung von selektiven COX-2-Inhibitoren auf Ulzera wird im Tiermodell untersucht. (Prof. T. Brzozowski, Priv.-Doz. Dr. P. Konturek, H. Meixner, R. Pajdo)

### Pathophysiologie der portal-hypertensiven Gastropathie

Im Rahmen eines neuen Projektes (ELAN) werden verschiedene Angiogenese-Mediatoren in der Magenschleimhaut der Patienten mit portal-hypertensiver Gastropathie untersucht werden. (Dr. H. Reh, Priv.-Doz. Dr. S. Mühldorfer, Priv.-Doz. Dr. P. Konturek)

### Chronische entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn/Colitis ulcerosa, Nahrungsmittelallergie)

Projekte der Arbeitsgruppe sind 1. Einfluß von Antihistaminika auf die Mediatorfreisetzung an der humanen Darm-schleimhaut. 2. Effekte von Budesonid auf die intestinale Mediator und Zytokinfreisetzung des unteren gastro intestinalen Traktes. 3. Vergleich von Mesalazine und Oligopeptid-diät gegen Prednisolon . 4. Untersuchung der Stickstoffmonoxid-Produktion bei Darmerkrankungen 5. Genanalyse von Proteinen im Bereich des Histaminabbaus in Zusammenarbeit mit der theoretischen Chirurgie der Universität Innsbruck im Hinblick auf die colorektale Adenomgenese und auf allergische Darmerkrankungen. 6. Charakterisierung der immunmodulatorischen Kapazität von verschiedenen Aminosäuren und enteraler Ernährung auf Makrophagen, T-Zellen, Eosinophilen und Mastzellen beim Morbus Crohn. Eine wichtige Rolle spielt das neu entwickelte Biopsie-Kultursystem: die Mukosaoxygenation. Hier können Projekte der

Mukosaimmunologie und -biochemie, der Histamin- und Mediatorfreisetzung, sowie der Mukosaproliferation erforscht werden. Die Arbeitsgruppe etablierte die Begriffe der Mukosaoxygenation, der endoskopisch gesteuerten segmentalen Lavage, sowie der totalen Histaminabbaukapazität. Auf dem Gebiet der Nahrungsmittelallergie wurden Verfahren entwickelt, die die Identifizierung von Nahrungsmittelallergenen auf molekularer Ebene erlauben. Hierzu gehört auch die Untersuchung von nahrungsmittelspezifischen Antikörpern in der gastrointestinalen Lavage, die Untersuchung von Eosinophilen und der Mastzellen bei allergischer Darmerkrankung und weiter die Rolle der kollagenen Colitis. Es wurde ein interdisziplinäres Datenregister für allergische und chronisch entzündliche Darmerkrankungen sowie die Sprue erstellt, sowie ein Stickstoffmonoxid-Meßplatz für gastrointestinale Biopsien eingerichtet.

Im Rahmen des BMBF-Netzwerkes „chronisch-entzündliche Darmerkrankungen“ wurden in der AG Prof. Schuppan in Kooperation mit der Berliner Fa. Brahms unter Einsatz von „Proteomics“ 2 neue Autoantigene bei Colitis ulcerosa und M. Crohn identifiziert. Ferner werden Matrix-metabolismus und (in Anlehnung an die Projekte zur Sprue) die immunologische Modulation chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bearbeitet.

Durch Förderung im Rahmen des Bayerischen Prionenverbundes wird die Aufnahme des nicht pathogenen Prionproteins PrPC und seine Prozessierung zum pathogenen PrPSc im Gastro-intestinaltrakt und in der Leber untersucht. Ein neues Projekt (bisher Marohn-Förderung, DFG in Beauftragung) untersucht in Zusammenarbeit mit dem Institut für Lebensmittelchemie den Einfluss alimentärer „advanced glycation end products“ (AGE) und ihres zellulären Rezeptors (RAGE) auf die Proliferation, Apoptose und Matrixsynthese intestinaler und hepatischer Zellen, sowie auf die intestinale und hepatische Entzündung im Ratten/Mausmodell und im Menschen (Prof. Schuppan, Prof. Pischetsrieder, C. Lohwasser, J. Distler, Priv.-Doz. Dr. Raithel, Dr. Schwab, Priv.-Doz. Dr. Raithel, Dr. Winterkamp, Dr. Weidenhiller, cand. med. Kufner und Ulrich)

## Sprue/Coeliakie

Größere epidemiologische Studien mit dem patentierten Test für Autoantikörper gegen das von Prof. Schuppan und Dr. Dieterich entdeckte Autoantigen Gewebstransglutaminase (tTG) mit einem nahezu 100%-igen positiv und negativ prädiktiven Wert für die Sprue explorieren die Rolle der klinisch stummen Sprue bei der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen. Die Potenzierung der Immunogenität extern zugeführten Glutens durch die tTG in genetisch prädisponierten Individuen (HLA-DQ2/8) gilt mittlerweile als Paradigma für andere Autoimmunerkrankungen, deren funktionelle Autoantigene i.d.R. noch nicht bekannt sind. Mehrere eigene Drittmittelprojekte befassen sich mit der Pathogenese der Sprue, so mit den Mechanismen der antigenen Potenzierung

durch Gewebetransglutaminase, der T-Zell-Epitopkartierung, der Rolle blockierender Autoantikörper, Tiermodellen, u.a. in tTG-KO-Mäusen, und der Erzeugung einer oralen Toleranz. (Prof. Schuppan, Dr. Dieterich, Dr. Esslinger, Dr. Freitag, D. Trapp, G. Amtmann, M. Leidenberger)

## Pankreas

Im Rahmen einer nationalen multizentrischen Studie, deren Koordination durch Priv.-Doz. Dr. Schneider erfolgte, wurde der Erfolg der interventionellen Therapie bei chronischer Pankreatitis ermittelt. Die Untersuchung wurde durch die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen unterstützt. Eine weitere Studie analysierte die Ursachen der Okklusion von Pankreasgangendoprothesen. Die fäkale Elastase-1 ist zu einem etablierten Parameter in der Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz geworden. Im Pankreaslabor von Priv.-Doz. Dr. Schneider konnte eine Optimierung des Testverfahrens erreicht werden. Der Stellenwert der Elastase-1 im Serum zur Früherkennung der akuten Pankreatitis nach Durchführung einer ERCP ist Gegenstand einer laufenden Studie. Die Effekte von Röntgen-Kontrastmittel auf epitheliale Zellen des pankreatikobiliären Systems werden an Zellkulturen untersucht. In Zusammenarbeit mit der Chirurgischen Klinik und der Klinik für Strahlentherapie wird die Lebensqualität von Patienten mit Pankreaskarzinom durch eine Spezialdokumentation erfasst. Im Rahmen einer prospektiven Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit chronischer Pankreatitis erfaßt sowie die Bedeutung klinischer und biographischer Einflußgrößen analysiert. (Priv.-Doz. Dr. Schneider, Dr. Wehler, Dr. Fischer, Dr. Farnbacher, Dr. Rabenstein)

## Gastroenterologische Onkologie

Die AG Gastroenterologische Onkologie konnte im Bereich „Klinische Studien“ ihre Aktivitäten erheblich ausbauen und führte beim kolorektalen Karzinom, beim Pankreaskarzinom und beim Magenkarzinom Studien der Phase I-III in adjuvanter, neoadjuvanter und palliativer Intention durch: 1) InTACT - Interdisciplinary Trial for Adjuvant Colon Cancer Treatment (UICC III): Vergleich einer adjuvanten Therapie mit 5-Fluorouracil über 24 h und Folinsäure gegen einen Kontrollarm auf der Grundlage einer chirurgischen und pathologischen Qualitätssicherung. 2) Multi-Centre Phase III Open Label Randomised Trial Comparing CPT-11 in Combination with 5-FU/FA Infusional Regimen to the same 5-FU/FA Infusional Regimen Alone as Adjuvant Treatment after Resection of Liver Metastases for Colorectal Cancer. 3) Prä- und postoperative Chemotherapie mit Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure versus alleinige Chirurgie bei resektablen Lebermetastasen colorektaler Primärtumoren - Phase III Studie (EORTC 40983). 4) Prospektive Pilotstudie ‚Neoadjuvante Therapie mit 5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. 5) Neoadjuvant chemotherapy with weekly high-dose 5-FU

as 24-h infusion, folinic acid and Oxaliplatin in patients with primary resectable liver metastases of colorectal cancer. 6) Prospektive Phase III-Studie einer Erstbehandlung mit 5-Fluorouracil/Natriumfolinat als 24-h-Infusion mit oder ohne Oxaliplatin beim metastasierten kolorektalen Karzinom mit anschließender kurativer Metastasenresektion. 7) Phase II-Prüfung mit einer 24-h-Infusion von 5-Fluorouracil und Natrium-folinat in der First-line Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms. 8) Prospektive Phase II-Studie einer Erstbehandlung mit 5-FU und Folinäure als 24h Infusion beim metastasierten kolorektalen Karzinom mit anschließender kurativer Metastasenresektion. 9) Offene, multi-zentrische Phase I- / II-Prüfung mit Mitomycin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinat bei vorbehandelten Patienten mit metastasierten gastrointestinalen Karzinomen. 10) Prospektive Phase II-Studie mit 5-Fluorouracil und Folinäure als 24-h-Infusion und zweiwöchentlich Oxaliplatin bei mit 5-FU vorbehandelten Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom. 11) Prospektive Phase I- und II-Studie einer Kombinationschemotherapie mit Gemcitabin, Oxaliplatin und 5-FU als 24-h-Infusion bei lokal fortgeschrittenen und metastasierten Karzinomen des Pankreas, der Gallenblase und der Gallenwege. 12) Prospektive Phase II-Studie bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom. Palliative Behandlung mit Gemcitabin und 5-Fluorouracil als 24-h-Infusion. 13) A prospective open label, comparative, multicenter phase-II-study to evaluate the efficacy and tolerability of the combination chemotherapy with CPT-11 and HD-5-FU/FA versus ELF in patients previously untreated with chemotherapy for advanced gastric carcinoma. 14) Prospektive multizentrische Studie zur Toxizität von 5-Fluorouracil unter Berücksichtigung von Polymorphismen des Pyrimidinstoffwechsels. 15) CEA und CA 19-9 als Monitorparameter einer palliativen Erstbehandlung beim metastasierten kolorektalen Karzinom. 16) Bedeutung der Metalloproteinasen und deren Inhibitoren im Verlauf einer Chemotherapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom. 17) Compliance in der Nachsorge bei 200 Patienten mit Z. n. Polpektomie eines Adenoms > 10 mm.

(Dr. Wein)

In der molekularen Onkologie werden Themen bearbeitet, die einen klinischen Bezug zur gastroenterologischen Onkologie aufweisen. Ein besonderer Schwerpunkt liegt bei der prognostischen Vorhersage durch molekulare Einflußfaktoren: 1) Somatische Mutationen im DNA mismatch Reparatursystem als prädiktiver Faktor bei der palliativen Behandlung des kolorektalen Karzinoms. 2) Bedeutung der Mikrosatelliteninstabilität bei synchronen kolorektalen Karzinomen. 3) Prognostischer Einfluß des Ki-67 bei Patienten mit Desmoiden. 4) Bedeutung der somatischen Mutationen im DNA mismatch Reparatursystem bei Dünndarmkarzinomen. 5) Exonische Repeatstrukturen in Tumorsuppressorgenen und ihre Relevanz für die Pathogenese des kolorektalen Karzinoms. 6) Einsatz der funktionellen Genomik zum Nachweis molekularer prädiktiver Faktoren des Ansprechens auf eine palliative Erstbe-

handlung beim metastasierten kolorektalen Karzinom. (Dr. Brückl)

Unter Nutzung des Erlanger Registers für Kolonpolypen werden Daten von Kolonadenomen untersucht, um Risikostratifikationen für Studien, Surrogatmerkmale zur Prävention und eine risikoadaptierte Nachsorgestrategie zu entwickeln (Priv.-Doz. Dr. Dr. Nusko).

Als neuer onkologischer Schwerpunktbereich ist die Therapie gastrointestinaler Karzinome, durch Biomodulatoren hinzugekommen. Hier werden unter Förderung der Deutschen Krebshilfe und des BMBF-Genomnetzwerkes „Kolorektales Karzinom“ antiproliferative und apoptoseinduzierende Effekte folgender Biomodulatoren in Zellkultur und in Karzinom-Modellen immunkompetenter Ratten sowie tumortragender Nacktmäuse untersucht: Tamoxifen, Retinsäurederivate, Inhibitoren der Matrixmetalloproteinasen und der Angiogenese, Gyrasehemmer, Cox-2- und Histondeacetylase-Inhibitoren. Die Studien belegen einen erstaunlichen antitumoralen Effekt, ohne wesentliche nachweisbare Nebenwirkungen. Zielparameter sind hier neben Hemmung von Tumorwachstum und Metastasierung die Zellproliferation, die Expression von Matrix-Metalloproteinasen und ihrer Inhibitoren sowie Angiogenese-assoziiierter Moleküle, z.B. Kollagen XVIII/Endostatin. Eingesetzt werden u.a. Genchip-Analysen, um die durch Biomodulatoren modifizierte Genexpression der Karzinomzellen zu definieren. Ein ELAN-gefördertes Projekt in Kooperation mit der Fa. Ribopharma/Bayreuth befasst sich mit der antitumoralen Wirkung doppelsträngiger RNA (Genblock-RNA), einer neuen, hochspezifischen und -effektiven Technik zur Ausschaltung (Tumor-assoziiertes) Gene. Ein weiteres ELAN-gefördertes Projekt hat die medikamentöse Chemoprävention des hepatozellulären Karzinoms bei der Alkohol-assoziierten Zirrhose der Ratte zum Thema. Weiterhin wird die Wirksamkeit eines viralen Transfers des kostimulatorischen Moleküls B7 in Kombination mit Zytokingenen in Tumoren in vivo geprüft. Ein DFG-gefördertes Projekt in Kooperation mit der Med. Klinik I in Tübingen befasst sich mit dem adenoviralen Transfer des endogenen Angiogenesehemmers Endostatin in experimentelle Leberzellkarzinome. Ein Projekt, welches in den SFB 423 überführt werden soll, beschäftigt sich mit der Modulation der Angiogenese durch Endostatin und CTGF (Prof. Schuppan, Dr. Bork, Dr. Bauer, G. Hassler, Dr. Herold, Dr. Ocker, M. Ganslmayer, H. Gerauer, S. Kareth, G. Krumholz, M. Blauburger, P. Bage, S. Löhner, G. Krämer, E. Heidenreich, Dr. Stickle, Dr. Wehr, S. Leitner, I. Zöllner-Utz)

## Clinical and Experimental Gastroenterology (Pathogenesis and Healing of Peptic Ulcers, Gastric Carcinogenesis, NSAR-Gastroenteropathie, Chronic Inflammatory Bowel Diseases, Food Allergy, Sprue/Coeliac Disease, Pancreatitis, Oncology)

These groups are interested in acute and chronic infection and inflammation of the gastrointestinal tract and the pancreas as well as in gastrointestinal oncology. Projects embrace molecular biology, immunology, functional studies and clinical trials (see list of published papers for an overview).

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

- Prof. T. Brzozowski, Institut für Physiologie, Krakau, Polen.  
 Dr. T. Coelho-Sampaio, Dept. of Biochemistry, Univ. of Rio de Janeiro, Brasilien  
 Dr. A. Cicocioppo/Prof. G. Corazza, Dept. of Gastroenterology, Univ. of Pavia, Italien  
 Prof. Ghiara, Institut für Mikrobiologie, Siena, Italien.  
 Prof. Gonzaga Vaz Coelho, Universitätsklinik Belo Horizonte, Brasilien.  
 Prof. C. Khosla, Dept. of Biochemistry, Stanford Univ, USA  
 Prof. M. Mäki, Dept. of Medical Technology, Univ. of Tampere, Finland.  
 Prof. K. Marlicz, Medizinische Klinik, Medizinische Akademie, Stettin, Polen  
 Prof. TT McDonald, Dept. Immunology, Univ. of Southampton, UK  
 Prof. G. Melino, Dept. of Cell Biology, Univ. of Rome, Tor Vergata, Italien  
 Prof. Mégraud, Mikrobiologisches Institut, Bordeaux, Frankreich.  
 Prof. Dr. Palmquist, Institut für Pathologie, Umea, Schweden  
 Prof. M. Pinzani, Dept. of Pathophysiology and Medicine, Univ. of Florence, Italien  
 Prof. Dr. S. Repse, Chirurgische Gastroenterologie, Ljubiana, Slowenien  
 Prof. H.G. Schwelberger, Innsbruck, Österreich  
 Prof. H. Tilg, Univ. Innsbruck, Österreich  
 Prof. R. Troncone, Dept. Ped. Gastroenterology, Univ. of Naples, Italien  
 Dr. Yagi, Fa. R & D System, Hyogo, Japan.

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

- Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J., Kwiecien S., Pajdo R., Karczewska E., Stachura J., Hahn E.G. (1999). Water extracts of helicobacter pylori delay healing of chronic gastric ulcers in rats: role of cytokines and gastrin somatostatin link. *Digestion* 60:22-33.
- Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J., Pajdo R., Drozdowicz D., Kwiecien S., Hahn E.G. (1999). Acceleration of ulcer healing by cholecystokinin: role of CCK-A receptors, somatostatin, nitric oxide and sensory nerves. *Reg. Pept.* 82:19-23.
- Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J., Sliwowski Z., Drozdowicz D., Stachura J., Pajdo R., Hahn E.G. (1999). Role of prostaglandins generated by cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in healing of ischemia-reperfusion induced gastric lesions. *Eur. J. Pharmacol.* 385:47-61.
- Konturek P.C., Brzozowski T., Konturek S.J., Pajdo R., Konturek J.E., Kwiecien S., Taut A., Hahn E.G. (1999). Apoptosis in gastric mucosa with stress-induced gastric ulcers. *J Physiol Pharmacol* 50: 211-225.
- Konturek P.C., Brzozowski T., Konturek S.J., Stachura J., Karczewska E., Pajdo R., Ghiara P., Hahn E.G. (1999). Mouse model of helicobacter pylori infection: studies of gastric function and ulcer healing. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 13:333-346.
- Konturek P.C., Brzozowski T., Sulekova Z., Meixner H., Hahn E.G., Konturek S.J. (1999). Enhanced expression of leptin following acute gastric injury in rat. *J. Physiol. Pharmacol.* 50: 587-595.
- Konturek P.C., Konturek S.J., Bielanski W., Karczewska E., Pierzchalski P., Duda A., Starzynska T., Marlicz K., Popiela T., Hartwich A., Hahn E.G. (1999). Role of gastrin in gastric carcinogenesis in helicobacter pylori infected humans. *J. Physiol. Pharmacol.* 50:857-873.

- Konturek P.C., Pierzchalski P., Konturek S.J., Meixner H., Faller G., Kirchner T., Hahn E.G. (1999). Helicobacter pylori induces apoptosis in gastric mucosa through an upregulation of bax expression in humans. *Scand. J. Gastroenterol.* 34:375-383
- Raithel M., Küfner M., Ulrich P., Hahn E.G. (1999). The involvement of the histamine degradation pathway by diamine oxidase in manifest gastrointestinal allergy. *Inflammation Research* 48: 75-76.
- Raithel M., Schneider Th., Hahn E.G. (1999). Effect of substance P on histamine secretion from gut mucosa in inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 34: 496-503.
- Rose C., Dieterich W., Brocker E.B., Schuppan D., Zillikens D. (1999). Circulating autoantibodies to tissue transglutaminase differentiate patients with dermatitis herpetiformis from those with linear IgA disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 41:957-61.
- Schmelz M., Zeck S., Raithel M., Rukwied R. (1999). Mast cell tryptase in dermal neurogenic inflammation. *Clin. Exp. Allergy* 29:695-702.
- Schwab D., Raithel M., Ell C., Hahn E.G. (1999). Severe shock during upper GI endoscopy in a patient with systemic mastocytosis. *Gastrointest. Endosc.* 50:264-267.
- Warzecha Z., Dembinski A., Ceranowicz P., Konturek P.C., Stachura J., Tomaszewska R., Konturek S.J. (1999). Calcitonin gene-related peptide can attenuate or augment pancreatic damage in cerulein-induced pancreatitis in rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 50: 49-62.
- Warzecha Z., Dembinski A., Konturek P.C., Ceranowicz P., Konturek S.J. (1999). Epidermal growth factor protects against pancreatic damage in cerulein-induced pancreatitis. *Digestion* 60:314-323.
- Wein A., Riedel C., Köckerling F., Haack A., Hohenberger W., Hahn E.G. (1999). Successful neoadjuvant chemotherapy of proven nonresectable metastases from colorectal primaries. *Onkologie* 22: 54-56.
- Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J., Pajdo R., Schuppan D., Drozdowicz D., Ptak A., Pawlik M., Nakamura T., Hahn E.G. (2000). Involvement of cyclooxygenase (COX)-2 products in acceleration of ulcer healing by gastrin and hepatocyte growth factor. *J Physiol Pharmacol* 51: 751-73.
- Bruockl W.M., Limmert T., Brabletz T., Guenther K., Jung A., Herrmann K. Wiest G.H., Kirchner T., Hohenberger W., Hahn E.G., Wein A. (2000). Mismatch Repair Deficiency in Sporadic Synchronous Colorectal Cancer. *Anticancer Res* 20: 730-732.
- Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J., Drozdowicz D., Kwiecien S., Pajdo R., Bielanski W., Hahn E.G. (2000). Role of gastric acid secretion in progression of acute gastric erosions induced by ischemia-reperfusion into gastric ulcers. *Eur J Pharmacol* 398: 147-58.
- Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J., Drozdowicz D., Pajdo R., Pawlik M., Brzozowska I., Hahn E.G. (2000). Expression of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 in adaptive cytoprotection induced by mild stress. *J Physiol Paris* 94: 83-91.
- Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J., Pierzchalski P., Bielanski W., Pajdo R., Drozdowicz D., Kwiecien S., Hahn E.G. (2000). Central leptin and cholecystokinin in gastroprotection against ethanol-induced damage. *Digestion* 62: 126-42.
- Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J., Sliwowski Z., Drozdowicz D., Kwiecien S., Pajdo R., Ptak A., Pawlik M., Hahn E.G. (2000). Gastroprotective and ulcer healing effects of nitric oxide-releasing non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Liver Dis* 32: 583-94.
- Dembinski A., Warzecha Z., Konturek P.C., Ceranowicz P., Stachura J., Tomaszewska R., Konturek S.J. (2000). Epidermal growth factor accelerates pancreatic recovery after caerulein-induced pancreatitis. *Eur J Pharmacol* 398: 159-68.
- Jaworek J., Jachimczak B., Tomaszewska R., Konturek P.C., Pawlik W.W., Sendur R., Hahn E.G., Stachura J., Konturek S.J. (2000). Protective action of lipopolysaccharides in rat caerulein-induced pancreatitis: role of nitric oxide. *Digestion* 62: 1-13.
- Konturek P.C., Brzozowski T., Karczewska E., Duda A., Bielanski W., Hahn E.G., Konturek S.J. (2000). Water extracts of Helicobacter pylori suppress the expression of histidine decarboxylase and reduce histamine content in the rat gastric mucosa. *Digestion* 62: 100-9.
- Konturek P.C., Duda A., Brzozowski T., Konturek S.J., Kwiecien S., Drozdowicz D., Pajdo R., Meixner H., Hahn E.G. (2000). Activation of genes for superoxide dismutase, interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and intercellular adhesion molecule-1 during healing of ischemia-reperfusion-induced gastric injury. *Scand J Gastroenterol* 35: 452-63.
- Konturek P.C., Hartwich A., Zuchowicz M., Labza H., Pierzchalski P., Karczewska E., Bielanski W., Hahn E.G., Konturek S.J. (2000). Helicobacter pylori, gastrin and cyclooxygenases in gastric cancer. *J Physiol Pharmacol* 51: 737-49.
- Konturek P.C., Karczewska E., Dieterich W., Hahn E.G., Schuppan D. (2000). Increased prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.* 95:3682-3683.

- Konturek P.C., Konturek S.J., Starzyska T., Marlicz K., Bielanski W., Pierzchalski P., Karczewska E., Hartwich A., Rembiasz K., Lawniczak M., Ziemniak W., Hahn E.G. (2000). Helicobacter pylori-gastrin link in MALT lymphoma. *Aliment Pharmacol Ther* 14: 1311-8.
- Konturek S.J., Brzozowski T., Konturek P.C., Kwiecien S., Karczewska E., Drozdowicz D., Stachura J., Hahn E.G. (2000). Helicobacter pylori infection delays healing of ischaemia-reperfusion induced gastric ulcerations: new animal model for studying pathogenesis and therapy of H. pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12: 1299-313.
- Lochs H., Mayer M., Fleig W.E., Mortensen PB., Bauer P., Genser D., Petrisch W., Raithel M., Hoffmann R., Gross V., Plauth M., Staun M., Nesje L.B. and the European Cooperative Crohn's Disease Study VI Group (2000). Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's Disease with mesalazine: European cooperative Crohn's disease study VI. *Gastroenterology* 118: 264 - 273.
- Nusko G., Schneider B., Schneider I., Wittekind Ch., Hahn E.G. (2000). Anthranoid laxative use is not a risk factor for colorectal neoplasia. *Gut* 46: 651-655.
- Wein A., Hahn E.G., Merkel S., Hohenberger W. (2000). Adjuvant chemotherapy for stage II (Dukes' B) colon cancer - too early for routine use. *Eur. J. Surg. Oncol.* 26: 730-732.
- Wein A., Riedel C., Hanke B., Lampert S., Brueckl W.M., Reingruber B., Hohenberger W., Hahn E.G. (2000). Improvements in palliative treatment of colorectal carcinoma. *DMW* 125: 121-125.
- Winterkamp S., Raithel M., Hahn E.G. (2000). Secretion and Tissue Content of eosinophilic cationic protein in Crohn's Disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 30: 170-175.
- Bittorf B., Kessler H., Merkel S., Brückl W., Wein A., Ballhausen W.G., Hohenberger W., Günther K. (2001). Multiple primary malignancies: An epidemiological and pedigree analysis of 57 patients with at least three tumours. *Eur J Surg Oncol* 27: 302-313.
- Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J., Kwiecien S., Pajdo R., Drozdowicz D., Ptak A., Pawlik M., Hahn E.G. (2001). Involvement of gastrin in gastric secretory and protective actions of N-alpha-methyl histamine. *J Physiol Paris.* 95:89-98.
- Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J., Schuppan D., Drozdowicz D., Kwiecien S., Majka J., Nakamura T., Hahn E.G. (2001). Effect of local application of growth factors on gastric ulcer healing and mucosal expression of cyclooxygenase-1 and -2. *Digestion* 64:15-29
- Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J., Schuppan D., Drozdowicz D., Kwiecien S., Majka J., Nakamura T., Hahn E.G. (2001). Effect of local application of growth factors on gastric ulcer healing and mucosal expression of cyclooxygenase-1 and-2. *Digestion* 64: 15-29.
- Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J., Sliwowski Z., Pajdo R., Drozdowicz D., Ptak A., Hahn E.G. (2001). Classic NSAID and selective cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 inhibitors in healing of chronic gastric ulcers. *Microsc. Res. Tech.* 53:343-353.
- Brzozowski T., Konturek P.C., Pajdo R., Kwiecien S., Ptak A., Sliwowski Z., Drozdowicz D., Pawlik M., Konturek S.J., Hahn E.G. (2001). Brain-gut axis in gastroprotection by leptin and cholecystokinin against ischemia-reperfusion induced gastric lesions. *J Physiol Pharmacol* 52:583-602.
- Ernst H., Konturek P.C., Hahn E.G., Stosiek H.P., Brzozowski T., Konturek S.J. (2001). Effect of local injection with basic fibroblast growth factor (bFGF) and neutralizing antibody to bFGF on gastric ulcer healing, gastric secretion, angiogenesis and gastric blood flow. *J Physiol Pharmacol.* 52:377-90.
- Fischer B., Hoh S., Wehler M., Hahn E.G., Schneider H.T. (2001). Faecal elastase-1: lyophilization of stool samples prevents false low results in diarrhoea. *Scand J Gastroenterol* 36:771-774.
- Hanke B., Riedel C., Lampert S., Happich K., Martus P., Parsch H., Himmler B., Hohenberger W., Hahn E.G., Wein A. (2001). CEA and CA 19-9 measurement as a monitoring parameter in metastatic colorectal cancer (CRC) under palliative first-line chemotherapy with weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil (5-FU) and folinic acid (FA). *Ann Oncol* 12: 221-226.
- Hartung G., Hofheinz R-D., Wein A., Riedel C., Rost A., Fritze D., Kreuser E-D., Drees M., Kühnel J., Hehlmann R., Queißer W. (2001). Phase II-study of a weekly 24-h-infusion with 5-fluorouracil and simultaneous sodium-folinic acid in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Onkologie* 24: 457-461.
- Hartwich A., Konturek S.J., Pierzchalski P., Zuchowicz M., Labza H., Konturek P.C., Karczewska Bielanski W., Marlicz K., Starzyska T., Lawniczak M., Hahn E.G. (2001). Helicobacter pylori infection, gastrin, cyclooxygenase-2, and apoptosis in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 16:202-10.
- Hartwich J., Konturek S.J., Pierzchalski P., Zuchowicz M., Konturek P.C., Bielanski W., Marlicz K., Starzyska T., Lawniczak M. (2001). Molecular basis of colorectal cancer - role of gastrin and cyclooxygenase-2. *Med Sci Monit* 7:1171-81
- Konturek P.C., Brzozowski T., Duda A., Kwiecien S., Loeber S., Dembinski A., Hahn E.G., Konturek S.J. (2001). Epidermal growth factor and prostaglandin E2 accelerate mucosal recovery from stress induced gastric lesions via inhibition of apoptosis. *J Physiol. (Paris)*, 95:361-367.
- Konturek P.C., Brzozowski T., Konturek S.J., Kwiecien S., Dembinski A., Hahn E.G. (2001). Influence of bacterial lipopolysaccharide on healing of chronic experimental ulcer in rat. *Scand. J. Gastroenterol* 36:1239-1247.
- Konturek P.C., Brzozowski T., Meixner H., Ptak A., Hahn E.G., Konturek S.J. (2001). Central and peripheral neural aspects of gastroprotective and ulcer healing effects of lipopolysaccharides. *J Physiol Pharmacol* 52:611-623.
- Konturek P.C., Brzozowski T., Sulekova Z., Brzozowska I., Duda A., Meixner H., Hahn E.G., Konturek S.J. (2001). Role of leptin in ulcer healing. *Eur J Pharmacol* 414: 87-97.
- Konturek P.C., Konturek S.J., Brzozowski T., Jaworek J., Hahn E.G. (2001). Role of leptin in the stomach and the pancreas. *J Physiol (Paris)* 95:345-54.
- Konturek P.C., Konturek S.J., Sito E., Kwiecien N., Obtulowicz W., Bielanski W., Hahn E.G. (2001). Lumina Na-methyl histamine stimulates gastric acid secretion in duodenal ulcer patients via releasing gastrin. *Eur J Pharmacol* 412: 181-185.
- Konturek P.C., Konturek S.J., Sulekova Z., Meixner H., Bielanski W., Starzyska T., Karczewska E., Marlicz K., Stachura J., Hahn E.G. (2001). Expression of hepatocyte growth factor, transforming growth factor alpha, apoptosis related proteins Bax and Bcl-2, and gastrin in human gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 15:989-999.
- Konturek S.J., Brzozowski T., Pajdo R., Konturek P.C., Kwiecien S., Sliwowski Z., Pawlik M., Ptak A., Drozdowicz D., Hahn E.G. (2001). Gastric preconditioning induced by short ischemia: the role of prostaglandins, nitric oxide and adenosine. *Med.Sci.Monit.* 7: 610-621.
- Konturek S.J., Fischer H., Konturek P.C., Huber V., Boknik P., Luess H., Neumann J., Brzozowski T., Schmitz W., Hahn E.G., Domschke W., Konturek S.J. (2001). Heat shock protein (Hsp 70) in gastric adaptation to aspirin in Helicobacter pylori infection. *J Physiol Pharmacol* 52: 153-164.
- Konturek S.J., Konturek P.C., Plonka A., Duda A., Sito E., Zuchowicz M., Hahn E.G. (2001). Implication of gastrin in cyclooxygenase-2 expression in Helicobacter pylori infected gastric ulceration. *Prostaglandins and other Lipid Mediators.* 66:39-51.
- Kowalski M., Konturek P.C., Pieniazek P., Karczewska E., Kluczka A., Grove R., Kranig W., Nasser R., Thale J., Hahn E.G., Konturek S.J. (2001). Prevalence of Helicobacter pylori infection in coronary artery disease and effect of its eradication on coronary lumen reduction after percutaneous coronary angioplasty. *Dig Liver Dis* 33:222-229.
- Kwiecien S., Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J., Pawlik M., Pajdo R., Drozdowicz D., Ptak A., Hahn E.G. (2001). Effect of central and peripheral actions of histamine and its metabolite N-alpha methyl histamine on gastric secretion and acute gastric lesions. *J Physiol Pharmacol* 52:611-623.
- Merkel S., Wein A., Günther K., Papadopoulos T., Hohenberger W., Hermanek P. (2001). High-risk Groups in Colon Carcinoma Stage II. *Cancer* 92: 1435-1443.
- Nusko G., Mansmann U., Brueckl W.M., Wiest G.H., Kirchner T., Hahn E.G. (2001). Right-sided shift found in metachronous colorectal adenomas. *Endoscopy* 33: 574-579
- Ott R., Wein A., Hohenberger W. (2001). Lebermetastasen - primäre oder multimodale Therapie? *Chirurg* 72: 887-897.
- Pajdo R., Brzozowski T., Konturek P.C., Kwiecien P.C., Kwiecien, Konturek S.J., Sliwowski Z., Pawlik M., Ptak A., Drozdowicz D., Hahn E.G. (2001). Ischemic preconditioning, the most effective gastroprotective intervention: involvement of prostaglandins, nitric oxide, adenosine and sensory nerves. *Eur.J. Pharmacol.* 427:263-276.
- Raithel M., Dormann H., Weidenhiller M., Hahn E.G., Schneider Th. (2001). Stimulation der Immunglobulin E Bildung bei chronischer Pankreatitis durch Alkoholaufnahme und exokrine Pankreasinsuffizienz. *Z Gastroenterol* 39: 269-276.
- Raithel M., Ulrich P., Pacurara A., Winterkamp S., Hochberger J., Hahn E.G. (2001). Release of mast cell tryptase from human colorectal mucosa in Inflammatory Bowel Disease. *Scand J Gastroenterol.* 36: 174-179.
- Raithel M., Weidenhiller M., Schwab D., Kirchner Th., Hahn E.G. (2001). Klinik und Pathobiologie von Dysplasien bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: Standards und Richtlinien zur Dysplasie-Überwachung *Z Gastroenterol* 39: 861-875.
- Schwab D., Raithel M., Klein P., Winterkamp S., Weidenhiller M., Radespiel-Troeger M., Hochberger J., Hahn E.G. (2001). Immunoglobulin E and eosinophilic cationic protein in segmental lavage fluid of the small and large bowel identifies patients with food allergy. *Am J Gastroenterol* 96: 508-514.



Warzecha Z., Dembinski A., Konturek P.C., Ceranowicz P., Konturek S.J., Tomaszewska R., Schuppan D., Stachura J., Nakamura T. (2001). Hepatocyte growth factor attenuates pancreatic damage in caerulein-induced pancreatitis in rats. *Eur J Pharmacol* 430:113-21

Wein A., Riedel C., Köckerling F., Martus P., Baum U., Brueckl W.M., Reck T., Ott R., Hänsler J., Bernatik T., Becker D., Schneider T., Hohenberger W., Hahn E.G. (2001). Impact of surgery on survival in palliative patients with metastatic colorectal cancer after first line treatment with weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and folinic acid. *Ann Oncol* 12: 1721-1727.

## 2. Diagnostische und interventionelle bildgebende Verfahren in der Gastroenterologie und Hepatologie

### Endoskopie

Besonderes Interesse gilt der medizintechnischen Forschung und Entwicklung auf dem Feld der gastroenterologischen Endoskopie und verwandter Techniken (Färbetechniken, Laser, thermische Verfahren, photodynamische Technik, Ballondilatation, Endoprothesen, Ableitungsverfahren, Steinbehandlung, Blutstillung, Varizenligatur).

Der frequenzverdoppelte Doppelpuls-Nd: YAG-Laser (FRED-DY) wurde weiterentwickelt, so daß hier höhere Pulsenergien möglich sind. Es konnte eine deutlich bessere Steinfragmentation und gute biologische Verträglichkeit nachgewiesen werden. In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Lerch (Lehrstuhl für Sensorik) und der Firma W.O.M konnte ein neues Stein-Gewebe-Erkennungssystem erarbeitet und erprobt werden. Der Laser wird im klinischen Alltag eingesetzt. Weiterhin wurden die Trainingskurse von Ärzten und Pflegepersonal (EASIE-Team-Training) weiterentwickelt. An dem in Erlangen entwickelten Endoskopie-Trainingsmodell, basierend auf speziell präparierten Schweineoberbauchorganen mit eingearbeiteten Pathologica (wie Gefäßstümpfen und Polypen) sind über 30 endoskopische Techniken praktikierbar. In Zusammenarbeit mit der New York Society for Gastrointestinal Endoscopy (NYSGE) konnte prospektiv und randomisiert der Nutzen und Lerneffekt bei 28 amerikanischen Assistenzärzten dokumentiert werden. Ein Projekt mit ähnlicher Zielsetzung begann 9/2001 mit der Société Française d' Endoscopie Digestive (S.F.E.D).

Nach Auswertung retrospektiver Daten wurde eine prospektive Studie zur Evaluation der Früh- und Spätergebnisse der endoskopischen Mukosaresektion (EMR) bei prä- und frühmalignen Läsionen initiiert. Die geplante Laufzeit beträgt 5 Jahre.

Als eines der vier Zentren in Deutschland einer Zulassungstudie der Federal Drug Administration (FDA) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von ENTERYX getestet. Hierbei handelt es sich um eine endoskopische Therapie der Refluxerkrankung, bei der eine Flüssigkeit in die Lamina muscularis des unteren Ösophagus sphinkters injiziert wird, die schwammig auspolymerisierend zu einer Verengung des Sphinkters. Weiterhin evaluiert Dr. Tex den Einsatz biliärer Metallstents bei malignen hilären Stenosen. Eine prospektive Studie über Risikofaktoren für Komplikationen nach endoskopischer

Sphinkterotomie wurden 2001 abgeschlossen. Die Datenerfassung mehrerer Studien zur Ergebnisqualität und Risikofaktoren der endoskopisch retrograden Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) sowie einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Multizenterstudie (Antikoagulation zur Prophylaxe der Post-ERCP-Pankreatitis) und einer prospektiven Studie zur Elastase 1 im Serum als Marker für eine post-ERCP-Pankreatitis wurde Ende 2001 abgeschlossen.

Im September 2001 wurde mit der Kapsel-Endoskopie eine neue Untersuchungsmethode etabliert, mit der es erstmals möglich ist, den gesamten Dünndarm optisch zu inspizieren. Eine prospektive Überlegenheitsstudie (Kapselendoskopie vs. radiologische oder nuklearmedizinische Methoden) zur Lokalisationsdiagnostik bei der akuten oder intermittierenden, okulten gastrointestinalen Blutung wurde initiiert.

Fr. Priv.- Doz. Dr. Mayinger evaluiert zusammen mit Dr. Reh die photodynamische Diagnostik von Magenfrühkarzinomen und dysplastischen Läsionen nach oraler 5-ALA-Gabe. Weiterhin wird die spektroskopische Differenzierung von Normal- und Tumorgewebe durch Autofluoreszenz nach erfolgreicher Evaluierung klinisch fortgeführt. Die Fluoreszenz-Bildgebung zur Erkennung von Frühkarzinomen nativ und mittels Markierung auf der Basis spektroskopischer Daten wird in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Thermodynamik der TU München etabliert. Hier vereinen sich Grundlagenforschung auf dem Gebiet der technischen Medizin mit klinischen Versuchsreihen. (PD Dr. Hochberger, Dr. Tex, Dr. Maiß, Dr. Nägler, Dr. T. Rabenstein, Priv.-Doz. Dr. Schneider, Dr. Fischer, Dr. Kraus, Prof. Dr. Hahn, Fr. Priv.- Doz. Dr. Mayinger, Dipl. Ing. M. Jordan, Dipl. Phys. C. Gerlach, Dipl. Ing. P.Horner).

### Ultraschall

Neue Bildgebungsverfahren und der Einsatz von Echosignalverstärkern (sog. Ultraschallkontrastmitteln) haben die sonographische Diagnostik der letzten zwei Jahre enorm belebt. Mit der Kombination dieser neuen Bildalgorithmen und den Echosignalverstärkern ist zum einen eine sehr exakte Differenzierung von soliden Lebertumoren möglich, ebenso wie ist eine verbesserte Detektion von Lebertumoren. Im Rahmen prospektiver Studien werden diese beiden Fragestellungen von unserer Arbeitsgruppe untersucht. Unsere Arbeitsgruppe untersucht zudem an in-vitro und in-vivo-Modellen (VX-2 Tumor bei Kaninchen) sowie im Rahmen einer prospektiven Studie bei Patienten mit hepatozellulären Karzinomen, ob durch die sonographisch kontrollierte perkutan applizierte Hochfrequenzthermotherapie eine effektivere und schonendere Behandlung für die Patienten möglich ist. Die Unterscheidung von Pankreaskarzinomen und inflammatorischen Pseudotumoren des Pankreas ist ein klinisches Dilemma. Mit der Darstellung der Durchblutung in den Raumforderungen der Bauchspeicheldrüse (Endosonographie mit Power-Doppler) sowie Verstärkung des Durchblutungssignals mit Ultraschallkontrastmitteln kann die Trennschärfe der Unterscheidung verbessert werden (PD Dr. Becker, Dr. Strobel, Dr. Bernatik, Dr. Hänsler)

## Diagnostic and Therapeutic Imaging Procedures in Gastroenterology and Hepatology

Biomedical engineering of advanced applications of gastrointestinal endoscopy and appropriate clinical evaluation are in the focus of several groups: dying techniques, laser application, thermic ablation, photodynamic techniques, balloon dilatation, endoprotheses, drainage procedures, stone treatment, hemostasis, variceal ligation, endoscopic reflux treatment and capsule endoscopy.

New imaging modalities and the additional use of echo-enhancing agents (so called ultrasound contrast media) were an enormous flare-up in the ultrasound technology during the last two years. Combining these new imaging techniques with echo-enhancers increases the differentiation between liver tumors possible as well as a better detection of liver masses

We investigate the question whether sonographically guided percutaneous radio-frequency ablation of liver tumors is more effective and more gentle for the patients compared with ethanol injection. In-vitro and in-vivo models are used (VX-2 tumors in rabbits). Furthermore there is treatment of patients with hepatocellular carcinoma in a prospective trial. Differentiation between pancreatic carcinomas and inflammatory pseudotumors is a clinical dilemma. Conventional endoscopic ultrasound plays a minor role only. Depicting the blood perfusion in the mass (endoscopic ultrasound and power-doppler) and increasing the backscatter by echo-enhancing agents increases the possibility to differentiate between these two entities. (See the list of published papers for an overview.)

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. E. Leen, Royal Infirmary Hospital, Glasgow, GB

Prof. Dr. Luigi Solbiati, Ospedale Busto Arsizio, Italien

Prof. J. Cohen, New York University, (NYSGE)

Prof. S. Chaussade, Paris, Société Française d'Endoscopie Digestive (S.F.E.D.)

Prof. Sauteraud, Universität Limoges, Société Française d'Endoscopie Digestive (S.F.E.D.)

Prof. J. Deviere, Université Libre, Hôpital Erasme, Brüssel, Belgien (Enteryx-Studie)

Prof. R. Schöfl, Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie,

Universität Wien, Österreich (EASIE-Kurse, EMR-Studie)

Prof. F. Schreiber, Universität Graz, Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und

Hepatologie, Universität Wien, Österreich (EASIE-Kurse)

Priv. Doz. Christa Meyenberger, Kantonsspital St. Gallen, Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (EASIE-Kurse)

Dr. med. B. Madgeburg, Inselspital, Universität Bern (EASIE-Kurse, Laserlithotripsie)

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Becker D., Haensler J.M., Strobel D., Hahn E.G. (1999). Percutaneous ethanol injection and radio-frequency ablation for the treatment of nonresectable colorectal liver metastases - techniques and results. *Langenbecks Arch. Surg.* 25: 339-343.

Becker D., Lohner W., Martus P., Hahn E.G. (1999). Color doppler ultrasonographic detection of focal thyroid nodules. *Ultraschall Med.* 20: 41-46.

Maiss J., Hochberger J., Muehldorfer S., Keymling J., Hahn E.G., Schneider H.T. (1999). Successful treatment of Bouveret's syndrome by endoscopic laserlithotripsy. *Endoscopy* 31:4-5.

Marycz T., Muehldorfer S.M., Gruschwitz M.S., Katalinic A., Herold C., Ell C., Hahn E.G. (1999). Gastric involvement in progressive systemic sclerosis: electrogastrographic and sonographic findings. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 11:1151-6.

Mayinger B., Reh H., Hochberger J., Hahn E.G. (1999). Endoscopic photodynamic diagnosis: oral aminolevulinic acid is a marker of gastrointestinal cancer and dysplastic lesions. *Gastrointest. Endosc.* 50:242-246.

Mayinger B., Strenkert M., Hochberger J., Martus P., Kunz B., Hahn E.G. (1999). Disposable-sheath, flexible gastroscope system versus standard gastroscopes: a prospective, randomized trial. *Gastrointest. Endosc.* 50:461-467.

Muehldorfer S.M., Schneider T.H., Hochberger J., Martus P., Hahn E.G., Ell C. (1999). Esophageal achalasia: intrasphincteric injection of botulinum toxin A versus balloon dilation. *Endoscopy* 31:517-21.

Rabenstein T., Schneider H.T., Nicklas M., Ruppert T., Katalinic A., Hahn E.G., Ell C. (1999). Impact of skill and experience of the endoscopist on the outcome of endoscopic sphincterotomy techniques. *Gastrointest. Endosc.* 50:628-636.

Tex S., Hochberger J., Hahn E.G. (1999). Erste klinische Ergebnisse mit Y-Metallprothesen bei malignen hilären Gallengangsstenosen. *Z. Gastroenterol.* 37:472.

Farnbacher M.J., Rabenstein T., Ell C., Hahn E.G., Schneider H.T. (2000). Is endoscopic drainage of common bile duct stenoses in chronic pancreatitis up-to-date? *Am J Gastroenterol* 95: 1466-71.

Harsch I.A., Wiest G.H., Hahn E.G., Nusko G. (2000). Die ileocecale Manifestation einer Purpura Schönlein-Henoch als seltene Differentialdiagnose zum M. Crohn. *Z Gastroenterol* 38: 905-908.

Mayinger B., Horner P., Jordan M., Gerlach C., Horbach T., Hohenberger W., Hahn E.G. (2000). Light-induced autofluorescence spectroscopy for tissue diagnosis of gastrointestinal lesions. *Gastrointest Endosc* 52: 395-400.

Rabenstein T., Schneider H.T., Nicklas M., Bulling D., Hahn E.G., Ell C. (2000). Assessment of risk factors of endoscopic sphincterotomy techniques: A prospective series with emphasis on the decreased risk of post-EST pancreatitis by low-dose anticoagulation. *Endoscopy* 32: 10-19.

Strobel D., Krodel U., Martus P., Hahn E. G., Becker D. (2000). Clinical evaluation of contrast-enhanced color Doppler sonography in the differential diagnosis of liver tumors. *J Clin Ultrasound* 28: 1-13.

Becker D., Strobel D., Bernatik T., Hahn E.G. (2001). Echo-enhanced color- and power-Doppler EUS for the discrimination between focal pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Gastrointest. Endosc.* 53:784-9.

Bernatik T., Strobel D., Hahn E.G., Becker D. (2001). Detection of liver metastases: comparison of contrast-enhanced wide-band harmonic imaging with conventional ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 20:509-15.

Hochberger J., Maiss J., Magdeburg B., Cohen J., Hahn E.G. (2001) Training Simulators and Education in Gastrointestinal Endoscopy-Current Status in 2001 and Perspectives. *Endoscopy* 33: 541-549.

Maiss J., Euler K., Hahn E.G., Hochberger J. (2001) Endoskopisch Mukosaresektion (EMR) und Färbetechniken- Minimal invasive diagnostische und therapeutische Verfahren für prä-maligne und frühe maligne Läsionen - ärztliche und pflegerische Aspekte. *Endopraxis* 4: 6-18.

Maiss J., Hahn E.G., Hochberger J. (2001) Endoskopisch-interventionelle Therapie beim Magenfrühkarzinom. *Verdaunungskrankheiten* 19: 159-170.

Mayinger B., Horner P., Jordan M., Gerlach C., Horbach T., Hohenberger W., Hahn E.G. (2001). Endoscopic fluorescence spectroscopy in the upper GI-Tract for the detection of gastrointestinal cancer- initial experience. *Am J Gastroenterol* 96: 2626-2621.

Mayinger B., Horner P., Jordan M., Gerlach C., Horbach T., Hohenberger W., Hahn E.G. (2001). Light-induced autofluorescence spectroscopy for the endoscopic detection of esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 54: 195-201.

Mayinger B., Neidhardt S., Reh H., Martus P., Hahn E.G. (2001). Fluorescence endoscopy induced with 5-aminolevulinic acid for the detection and follow-up of esophageal lesions. *Gastrointest Endosc* 54: 572- 578.

Strobel D., Hahn E.G., Becker D. (2001). Harmonic imaging for improving diagnosis of liver tumors-preliminary report. *Z Gastroenterol.* 39:287-9, 292-4.

Strobel D., Hoefler A., Martus P., Hahn EG., Becker D. (2001). Dynamic contrast-enhanced power Doppler sonography improves the differential diagnosis of liver lesions. *Int J Colorectal Dis.* Aug;16:247-56.

### 3. Klinische und Experimentelle Hepatologie (Hepatitis, Onkologie, Fibrogenese/Fibrolyse, Lithotripsie)

Ziele sind die Erforschung der Pathogenese gastroenterologisch-hepatologischer Erkrankungen und die Etablierung und der Einsatz neuer Therapieformen, hier mit den Schwerpunkten fibrosierender und in den letzten Jahren auch immunologisch- und infektiologisch- vermittelter chronischer Erkrankungen. Ferner werden neue Projekte zur gastroenterologischen Onkologie durchgeführt (s. dort). Dies hat zur Initiierung und Leitung von oder zur Teilnahme an verschiedenen vernetzten Forschungsprojekten und Studien geführt. Bei den chronischen Lebererkrankungen ist das Ziel, die Erkenntnisse der molekularen Pathomechanismen in neue Therapieverfahren umzusetzen, die ohne unerwünschte Nebenwirkungen gezielt, u.a. durch ‚Drug Targeting‘, die beteiligten Zellen oder Moleküle zu beeinflussen. Voraussetzung für eine rasche klinische Umsetzung ist die Entwicklung besserer diagnostischer und prognostischer Parameter, z.B. von Serummarkern der Leberfibrose. Derartige, z.T. durch die eigene Arbeitsgruppe etablierte Marker und neue Therapieformen werden in nationalen und internationalen Projekten und Studien entwickelt, validiert und getestet. Die Untersuchung der Wirkung von Kollagen VI auf die Expression von Matrixmetalloproteinasen wurde fortgesetzt. Die Echtzeit-PCR wurde im Labor etabliert und wird in vielen Projekten eingesetzt. Die Arbeitsgruppe ist mit 2 Projekten in das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF), in ein neu etabliertes Graduiertenkolleg und das Kompetenznetzwerk Virushepatitis (Hepnet) des BMBF eingebettet. Ferner bestehen Kooperationen mit der im Fibrosesektor forschenden Industrie (Bayer, Glaxo, Knoll-BASF, Ribophama, Roche, Schering-Plough). Der Befund, daß die Modulation vasoaktiver Systeme, insbes. die Blockierung des Endothelin A Rezeptors in der Leber durch oral verfügbare Antagonisten, auch hochwirksam die Leberfibrose hemmt, eröffnet die Möglichkeit, sowohl die Fibrogenese als auch die portale Hypertension zu behandeln. Weiterhin werden Mycophenolat Mofetil, Halofuginon, Silymarin, Sho-Saiko-To, Angiogenese-Inhibitoren, Genblock-RNA für profibrogene mRNAs, der Histondeazetylase-Inhibitor Trichostatin A, Endothelina-Rezeptorantagonisten und spezifische Phosphodiesterase-Inhibitoren auf ihre antifibrotische Wirksamkeit als Monosubstanz und in der Kombination geprüft.

Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Biochemie und der Zellbiologie der extrazellulären Matrix und matrixassoziierten Zytokine und Proteasen (Matrix Metalloproteinasen, MMPs). Hier fließen die Projekte zur Angiogeneseforschung/Endothelzellbiologie, Fibrosenforschung (insbes. Leber), Stoffwechselforschung (Rolle der „advanced glycation end products“, AGE und ihres Rezeptors RAGE bei der hepatischen und intestinalen Entzündung) und Tumorforschung (z.B. Einsatz von Inhibitoren der Angiogenese und MMPs, Expression der MMPs) zusammen. U.a. werden nahezu alle zellbiologischen

Prozesse durch Moleküle oder biologisch aktive Peptide der EZM moduliert oder sogar gesteuert. Beispiele sind die Aktivierung oder Blockierung zellulärer Prozesse durch Einsatz von mit Matrixrezeptoren wechselwirkenden Peptiden oder die Wechselwirkung von Zytokinen/Wachstumsfaktoren oder Matrix-Metalloproteinasen mit Kollagenen oder Proteoglykanen. In mehreren geförderten Projekten werden diese Themen bearbeitet. Eine intensive Kooperation besteht mit dem ehemaligen Labor an der FU Berlin.

Klinische Forschungsschwerpunkte bleiben weiterhin die antivirale Therapie der chronischen Hepatitis B und C sowie die Therapie der Autoimmunhepatitis. Zur autoimmunen Hepatitis findet eine multizentrische Studie zum Vergleich einer Therapie mit Mycophenolat Mofetil und Prednisolon vs. Azathioprin und Prednisolon in einem randomisiertem und in einem offenen Protokoll statt. Die Effektivität der Therapie der chronischen Hepatitis C mit pegyliertem Interferon und Ribavirin, der chronischen Hepatitis B mit pegyliertem Interferon und Lamivudin wird in multizentrischen, und FDA-Studien weitergeführt. Für Patienten mit chronischer Hepatitis C, welche auf die Standardtherapie mit Interferon und Ribavirin nicht angesprochen haben oder nach Therapieende einen Rückfall erlitten haben konnte eine große multizentrische Studie mit PegInterferon und Silymarin initiiert werden. Ziel dieser Studie ist es, das Fortschreiten der Leberfibrose trotz weiterhin fortbestehender Hepatitis zu verhindern. Eine weitere Studie untersucht den Effekt einer einjährigen Therapie mit Glyzerrhetinsäure bei diesen Patienten. Im Gegensatz zu den meisten anderen Lebererkrankungen korreliert bei der Hepatitis C die histologisch sichtbare entzündliche Aktivität nur wenig mit der Fibroseprogression. Es werden daher besondere fibrogene Faktoren vermutet, die durch das HCV oder HCV-kodierte Proteine induziert werden. Im Rahmen des IZKF-Projektes B21 „Mechanismen der Fibroseprogression bei der chronischen Hepatitis C Virusinfektion“ findet hier die entsprechende Forschung statt, mit dem Ziel der Identifizierung der bei der Fibrose-Initiierung relevanten Mediatoren und beteiligten HCV-Proteine sowie der primären Zielzellen des Virus. Die prognostische Aussagekraft der Leberfunktion bei Indikation zur Lebertransplantation und als Therapiekontrolle wird weiterhin evaluiert. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeitsgruppe ist die Therapie hepatozellulärer Tumore. Im Rahmen einer interdisziplinären Studie der Inneren Medizin, der Radiologie und der Chirurgie der Universitätsklinik wird die Wirksamkeit der etablierten Kombination von transarterieller Chemoembolisation (TACE) und perkutaner Alkoholinjektion (PEI) gegen TACE und Hochfrequenzthermotherapie (HFTT) untersucht. Nachdem im Jahr 1999 und 2000 mehrere nationale Studien mittels PCR den Nachweis von Helicobacter-DNA in Leberbiopsaten von Patienten mit HCC und Hepatitis C-Infektion führen konnten, werden diese Ergebnisse im Rahmen einer bereits bestehenden Kooperation mit dem National Liver Institute der Menoufiya University in Shebin el Koom, Ägypten, überprüft.

Die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie ist für die Behandlung von Gallenblasen-, Gallengangs- und Pankreasgangsteinen etabliert. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit Patienten- und Behandlungscharakteristika, die den Behandlungserfolg vorhersagen lassen und zur Optimierung der Therapieergebnisse beitragen. Der neu entwickelte Piezolith 3000 wird im Rahmen des Medizinproduktegesetzes bei Patienten mit Gallengangs-, Gallenblasen- und Pankreasgangsteinen evaluiert. Der langfristige Erfolg und die Rezidivsteinbildung nach erfolgreicher ESWL wurde über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren ermittelt, die Ergebnisse werden derzeit zur Publikation vorbereitet (Dr. Axelos, Dr. Bauer, M. Plommer, Prof. Schuppan, Priv.-Doz. Dr. Schneider, Dr. Benninger, Dr. Rabenstein, Dr. Farnbacher, Dr. Schaber, Dr. Krebs, Dr. Ocker, Dr. Herold, Dr. Popov, J. Kressel, J. Distler, E. Heidenreich, I. Zöller-Utz, E. Niedobitek, W. Zhang, T. Strefeld, Dr. Rühl, Dr. Somasundaram, Prof. Zeitz, Dr. Berg, Dr. Bernatik, Dr. Benninger, Dr. Bork, Dr. Frieser, Dr. Michaeli, Dr. Stickel, Dr. Strobel, Dr. Wehr, Dr. Grauer, PD Dr. Kon-turek, Dr. Badra, Prof. Saleh, Dr. Hänsler, Priv.-Doz. Dr. Becker)

## Clinical and Experimental Hepatology

Hepatitis C, the treatment of biliary and pancreatic stone disease by shock waves, primary liver cell carcinoma, alcoholic liver disease and the development and dissolution of liver fibrosis are investigated on the level of molecular biology, biochemistry, cell biology, and clinical investigations (see list of published papers for an overview).

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

- Dr. A. Casini, Dept. of Clinical Pathophysiology, Univ. of Florence, Florenz, Italien.  
 Dr. J.C. Dent/Dr. F. Gray, Glaxo Hepatitis Res., Greenford, UK.  
 Prof. R. dePinho, Dept. of Mol. Biol., Harvard Med. School, Boston, USA  
 Dr. J.D. Jia, Capital Institute of Medicine, Beijing Friendship Hospital, Beijing, VR China.  
 Prof. A. Geerts, Institute for Cell Biology, Univ. of Newcastle upon Tine, UK.  
 Prof. G.R. Martin, Fibrogene, South San Francisco, CA, USA.  
 Prof. T. Nakamura, Div. of Biochemistry, Osaka Univ. School of Medicine, Osaka, Japan.  
 Dr. T. Niki, Dept. of Biotechnology, Univ. of Tokio, Japan.  
 Prof. M. Pinzani, Dept. of Internal Medicine I, Univ. of Florence, Italien.  
 Dr. K. Poelstra, Prof. D.K.F. Meijer, Dept. of Pharmacology, Groningen, Niederlande.  
 Dr. S. Reif, Dept. of Pediatric Gastroenterology, Univ. of Tel-Aviv, Israel  
 Dr. K. Rombouts, Institute for Cell Biology, Free Univ. of Brussels, Belgien  
 Prof. H. Tilg, Dept. of Gastroenterology and Hepatology, Univ. Innsbruck, Österreich  
 Prof. B.E.Wang, Capital Institute of Medicine, Beijing Friendship Hospital, Beijing, VR China.

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Anagnostopoulos I., Schuppan D., Riecken E.O., Gross U., Stein H. (1999). Tenascin labelling in colorectal biopsies: a useful marker in the diagnosis of collagenous colitis. *Histopathology* 34:425-431.

Beljaars L., Molema G., Schuppan D., Geerts A., deBleser P., Weert B., Meijer D.K.F., Poelstra K. (1999). Successful targeting to rat hepatic stellate cells using albumin modified with cyclic peptides that recognize the collagen type VI receptor. *J. Biol. Chem.* 275:12743-12751.

Benninger J., Schneider H.T., Schuppan D., Kirchner T., Hahn E.G. (1999). Acute hepatitis induced by Greater Celandine (*Chelidonium majus*). *Gastroenterology* 117:1234-1237.

Dalkowski A., Schuppan D., Orfanos C.E., Zouboulis C.C. (1999). Increased expression of tenascin-C by keloids in vivo and in vitro. *Br. J. Dermatol.* 141:50-56.

Daum S., Bauer U., Foss H.D., Schuppan D., Stein H., Riecken E.O., Ullrich R. (1999). Increased expression of mRNA for matrix metalloproteinase-1 and -3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in intestinal biopsy specimens from patients with coeliac disease. *Gut* 44:17-25.

Dieterich W., Laag E., Bruckner-Tuderman L., Reunala T., Karpati S., Zagoni T., Riecken E.O., Schuppan D. (1999). Antibodies to tissue transglutaminase as serological markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J. Invest. Dermatol.* 113:133-136.

Günther U., Schuppan D., Matthes H., Stallmach A., Schmitt-Gräf A., Riecken E.O., Herbst H. (1999). Fibrogenesis and fibrolysis in collagenous colitis: patterns of procollagen type I and IV, matrix-metalloproteinase-1, and TIMP-1 gene expression. *Am. J. Pathol.* 155:493-503.

Hellems K., Grinko I., Rombouts C., Schuppan D., Geerts A. (1999). All-trans and 9-cis retinoic acid alter hepatic stellate cell phenotype differentially. *Gut* 45:134-142.

Johannsen M., Ruhl M., Manski D., Somasundaram R., Riecken E.O., Schuppan D. (1999). Native extraction of phosphotyrosine-containing proteins: requirement of tyrosine kinase inhibition to obtain specific phosphorylation signals. *Anal. Biochem.* 279:242-245.

Löhr M., Hummel F., Martus P., Cidlinsky K., Kröger J.C., Hahn E.G., Oesterling C., Emmrich J., Schuppan D., Liebe S. (1999). Serum levels of extracellular matrix components as prognostic and diagnostic markers in acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterol.* 46:3263-3270.

Pfander D., Cramer T., Weseloh G., Pullig O., Schuppan D., Bauer M., Swoboda B. (1999). Hepatocyte growth factor in osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartil.* 7:548-559.

Rabenstein T., Benninger J., Farnbacher M., May A., Ell C., Katalinic A., Hahn E.G., Schneider H.T. (1999). Optimierte Stoßwellenlithotripsie von Gallenblasensteinen: ein prospektiver Therapievergleich. *Z. Gastroenterol.* 37:209-17.

Ropers T., Kroll W., Becka M., Voelker M., Burchardt E.R., Schuppan D., Gehrman M.. Enzyme immunoassay for the measurement of human tenascin-C on the B Immuno analyzer. *Clin. Biochem.* 33:7-13.

Rudolph K.L., Trautwein C., Kubicka S., Rakemann T., Bahr M., Sedlacek N., Schuppan D., Manns M.P. (1999). Differential regulation of procollagen I and III, matrix metalloproteinase-1,-2,-3 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1,-2 during liver regeneration. *Hepatology* 30:1159-1166.

Ruhl M., Johannsen M., Atkinson J., Manski D., Sahin E., Schuppan D. (1999). Soluble collagen VI induces tyrosine-phosphorylation of paxillin and focal adhesion kinase and activates the MAP-kinase erk2 in fibroblasts. *Exp. Cell Res.* 250:548-557.

Ruhl M., Sahin E., Johannsen M., Strefeld T., Riecken E.O., Schuppan D. (1999). Soluble collagen VI drives serum starved fibroblasts through S-phase and prevents apoptosis via downregulation of BAX. *J. Biol. Chem.* 274:34361-34368.

Beljaars L., Molema G., Schuppan D., Geerts A., deBleser P., Weert B., Meijer D.K.F., Poelstra K. (2000). Successful targeting to rat hepatic stellate cells using albumin modified with cyclic peptides that recognize the collagen type VI receptor. *J. Biol. Chem.* 275: 12743-12751.

Cho J.J., Hoche B., Herbst H., Jia J.J., Boigk G., Hahn E.G., Riecken E.O., Schuppan D. (2000). An oral endothelin A receptor antagonist blocks collagen synthesis and deposition in advanced rat secondary fibrosis. *Gastroenterology* 118: 1169-1178.

Dieterich W., Storch W., Schuppan D. (2000). Serum antibodies in celiac disease. *Clin. Lab.* 46: 361-364.

Herold C., Reck T., Ott R., Schneider H.T., Becker D., Schuppan D., Hahn E.G. (2000). Changes of hepatic hemodynamics after orthotopic liver transplantation. *Abd. Imag.* 26: 32-35.

Johannsen M., Ruhl M., Manski D., Somasundaram R., Riecken E.O., Schuppan D. (2000). Native extraction of phosphotyrosine-containing proteins: requirement of tyrosine kinase inhibitors to obtain specific phosphorylation signals. *Anal. Biochem.* 279: 242-245.

Kordonouri O., Dieterich W., Schuppan D., Weber G., Müller C., Sarioglu N., Becker M., Danne T. (2000). Autoantibodies to tissue transglutaminase are sensitive serological parameters for detecting silent celiac disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diab. Med.* 17: 441-444.

Ropers T., Kroll W., Becka M., Voelker M., Burchardt E.R., Schuppan D., Gehrman M. (2000). Enzyme immunoassay for the measurement of human tenascin-C on the Bayer Immuno 1 analyzer. *Clin Biochem.* 33: 7-13.

Rothermund L., Leggewie S., Schwarz A., Thone-Reinecke C., Cho J.J., Bauer C., Paul M., Neumayer H.H., Schuppan D., Hocher B. (2000). Regulation of the hepatic endothelin system in advanced biliary fibrosis in rats. *Clin. Chem. Lab. Med.* 38: 507-512.

Somasundaram R., Ruehl M., Tiling N., Schmid M., Ackermann R., Riecken E.O., Schuppan D. (2000). Collagens serve as an extracellular store of bioactive interleukin 2. *J. Biol. Chem.* 275: 38170-38175.

Stallmach A., Chan C.C., Ecker K.F., Feifel G., Hestert H., Schuppan D., Zeitl M. (2000). Comparable expression of matrix metalloproteinases 1 and 2 in pouchitis and ulcerative colitis. *Gut* 47: 415-422.

Stickel F., Choi S.W., Kim Y.I., Bagley P., Seitz H.K., Russell R.M., Selhub J., Mason J.B. (2000). Effect of chronic alcohol consumption on total plasma homocysteine level in rats. *Alcohol Clin Exp Res*; 24:259-64.

Stölzel U., Schuppan D., Köstler E., Tillmann H.L., Manns M.P., Zimmer T., Bultmann H., Seebacher C., Doss M.O., Riecken E.O. (2000). Autoantibodies and hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda in Germany. *J Hepatol.* 33: 858-9.

Badenhoop K., Dieterich W., Segni M., Hofmann S., Hüfner M., Usadel K.H., Hahn E.G., Schuppan D. (2001). HLA DQ2 is associated with coeliac disease specific autoantibodies to tissue transglutaminase in families with thyroid autoimmunity. *Am. J. Gastroenterol.* 96: 1648-1649.

Guenther U., Cramer T., Herbst H., Schuppan D. (2001). Collagen XVIII/endostatin is differentially expressed in primary and metastatic colorectal and ovarian carcinomas. *Br. J. Cancer* 85: 1540-1545.

Guirouilh J., LeBail B., Boussarie L., Balabaud C., Bioulac-Sage P., Desmouliere A., Schuppan D., Rosenbaum J. (2001). Expression of hepatocyte growth factor in human carcinoma. *J. Hepatol.* 34: 78-83.

Herold C., Heinz R., Niedobitek G., Schneider T., Hahn E.G., Schuppan D. (2001). Quantitative testing of liver function in relation to fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C. *Liver.* 21: 260-265.

Jia J.D., Bauer M., Ruehl M., Milani S., Boigk G., Riecken E.O., Schuppan D. (2001). Antifibrotic effect of silymarin in rat secondary biliary fibrosis is mediated by downregulation of procollagen I, TIMP-1 and TGF- $\beta$ 1 RNA. *J. Hepatol.* 35: 392-398.

Jia J.D., Bauer M., Sedlacek N., Riecken E.O., Hahn E.G., Schuppan D. (2001). Temporospatial expression of collagen XVIII-endostatin in acute and chronic liver injury. *J. Hepatol.* 35: 386-391.

Lorentz A., Schuppan D., Mierke C., Gebert A., Manns M.P., Bischoff S.C. (2001). Stem cell factor is a unique cytokine promoting adhesion of human intestinal mast cells to extracellular matrix proteins. *Blood*

Melgert B.N., Olinga P., Van Der Laan J.M., Weert B., Cho J., Schuppan D., Groothuis G.M., Meijer D.K., Poelstra K. (2001). Targeting dexamethasone to Kupffer cells: effects on liver inflammation and fibrosis in rats. *Hepatology* 34: 719-728.

Rombouts K., Niki T., Schuppan D., Kormoss N., Geerts A. (2001). Aldosterone stimulates fibrogenesis in early but not in activated rat hepatic stellate cells. *J. Hepatol.* 34: 230-238.

Rombouts K., Wielant A., Hellems K., Schuppan D., Geerts A. (2001). Influence of aldosterone on collagen synthesis and proliferation of rat cardiac fibroblasts. *Br. J. Pharmacol.* 134: 224-232.

Schuppan D., Bauer M. (2001). TGF $\beta$ 1 in liver fibrosis: time to change paradigms? *FEBS Lett.* 502: 1-3.

Schuppan D., Hahn E.G. (2001). Celiac disease, an autoimmune disorder linked to type I diabetes. *J. Ped. Endocrinol. Metab.* 14 (S1): 597-605.

Schuppan D., Hahn E.G. (2001). Clinical studies with silymarin: fibrosis progression is the end point. *Hepatology* 33: 483-484.

Schuppan D., Hahn E.G. (2001). IgA anti tissue transglutaminase: setting the stage for celiac disease screening. *Eur. J Gastroenterol. Hepatol.* 13: 635-7.

Schuppan D., Ruehl M., Somasundaram R., Hahn E.G. (2001). Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Sem. Liver Dis.* 21: 351-372.

Sedlacek N., Jia J.D., Bauer M., Herbst H., Cho J.J., Ruehl M., Riecken E.O., Schuppan D. (2001). Proliferating bile duct epithelial cells are a major source of connective tissue growth factor in rat biliary fibrosis. *Am. J. Pathol.* 158: 1239-44.

Shahin M., Konturek J.W., Pohle T., Schuppan D., Herbst H., Domschke W. (2001). Remodeling of extracellular matrix in gastric ulceration. *Microsc. Res. Tech.* 53: 396-408.

Stickel F., Urbaschek R., Schuppan D., Poeschl G., Oesterling C., Conrad C., McCuskey R., Simanowski U., Seitz H.K. (2001). Serum collagen type VI and XIV and hyaluronic acid as early indicators for altered connective tissue turnover in alcoholic liver disease. *Dig. Dis. Sci.* 46: 344-351.

Tannapfel A., Stoelzel U., Koestler E., Melz S., Richter M., Keim V., Schuppan D., Wittekind C. (2001). C282Y and H63D mutations of the hemochromatosis gene in German patients with porphyria cutanea tarda. *Virch. Arch. Pathol.* 439:1-5.

#### 4. Klinische und Experimentelle Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin

Schwerpunkte der Forschung in diesem Bereich sind: 1. Zelluläre und humorale Autoimmunität beim Typ 1 Diabetes, 2. Autoantikörperdiagnostik beim Morbus Basedow, 3. Interaktionen von Prolaktin und Thrombozyten, 4. Insulinresistenz bei Schlafapnoesyndrom, 5. Therapie neuroendokriner Tumore, 6. Wachstumshormonsubstitution bei Hypophyseninsuffizienz, 7. Knochendichte unter Interferontherapie. Folgende Themengebiete wurden bearbeitet: Konstruktion von modifizierten Antigenpeptiden zur Toleranzinduktion beim Typ 1 Diabetes, Untersuchungen zur Chemokin- und Chemokinrezeptorexpression beim Typ 1 Diabetes, Monitoring der Autoimmunreaktionen nach Pankreastransplantation, Beurteilung von Autoantikörperbefunden beim spätmanifestem Typ 1 (LADA) und Gestationsdiabetes, Beurteilung von Autoantikörperbefunden beim Morbus Basedow, Interaktionen zwischen Thrombozyten und Prolaktin (In Zusammenarbeit mit Dr. Eigenthaler Uni Würzburg), Langzeiteffekte einer Wachstumshormonsubstitution bei Wachstumshormonmangel des Erwachsenen: Evaluierung von Parametern für das therapeutische Ansprechen. Eine prospektive Untersuchung des Einflusses von Wachstumshormon auf die Vigilanz wurde in Kooperation mit der Psychiatrischen Klinik der FAU-Erlangen (Herr Dipl. Psych. R. M. Hoffmann, Leiter des Schlaflabors im Kopfklinikum) durchgeführt. Zum Themengebiet neuroendokrine Tumoren wurde eine prospektive Untersuchung zur Beurteilung der Wertigkeit einer systemischen Chemotherapie nach Versagen einer Therapie mit Octreotid/alpha-Interferon durchgeführt. Die Bedeutung serologischer Marker für eine Prädiktion der Tumorprogression wurde untersucht. Weitere Themen waren: Qualitätssicherung in der Betreuung schwangerer Diabetikerinnen/neu aufgetretenem Gestationsdiabetes, sekundäre Insulinresistenz bei Adipositas und Schlafapnoe sowie Insulinresistenz bei Typ II Diabetes und Schlafapnoe. Untersucht wird hier die Besserung nach Wegfall des adrenergen Dauerstimulus (Arousals) durch adäquate CPAP Therapie, Hypoglycämie und Verkehrssicherheit. Weiterhin konnten 3 Patienten mit Launois-Bensaude-Syndrom, einer sehr seltenen, benignen Form der symmetrischen Lipomatose (weltweit 200 Fälle) hinsichtlich Schlafapnoe, Leptin- und Insulinresistenz untersucht werden. Die Klinik nimmt an der multizentrischen, placebokontrollierten, internationalen Studie über den Einfluss von Ramipril und Vitamin E auf die Myocardinfarkt- und Apoplexrate teil.

Ernährungsteam: Eine prospektive, randomisierte Untersuchung zur Effektivität einer prophylaktischen vs. symptomorientierten enteralen Ernährung (PEG) bei Patienten mit Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes vor und während Radiochemotherapie wurde fortgeführt. Die Praktikabilität der Knopf-PEG wurde durch Dr. Schwab evaluiert. Eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Untersuchung zum Vergleich der Praktikabilität zweier endoskopisch anzulegender nasojejunaler Sonden wurde durchgeführt. In einer Pilotstudie wurde der Einfluß von Lipidprofilen (LCT vs. MCT) als Bestandteil einer flüssigen Formuladiät auf die CCK-Ausschüttung und die daraus resultierende Magenentleerungsgeschwindigkeit untersucht (Dr. Schwab, PD Dr. Mühldorfer, Prof. Lohmann, Dr. Seifarth, Dr. Wallaschofski, Dr. Strauß, PD Dr. Nusko, Dr. Harsch, PD Ficker, Prof. Kuwert, Fr. Dr. Pavel, Dr. Riel)

## Clinical and Experimental Endocrinology, Diabetes and Nutrition

Immunology of type 1 diabetes, autoimmune hyperthyroidism, interaction of prolactin with platelets, endocrine tumors, growth hormone substitution, insulin resistance in sleep apnoe, nutrition and several clinical trials were the focus of this group (see list of published papers for an overview).

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Marco Londei, Kennedy Institute of Rheumatology, University of London, UK  
Prof. David Leslie, Bartholomew's Hospital, University of London, UK  
Dr. Roberto Mallone, University of Turin, Italien

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

- Mayinger B., Axelos D., Pavel M., Hahn E.G., Hensen J. (1999). Monosymptomatische Hyperthyreose und TSH-produzierendes Adenom: Erfolgreiche Therapie mit Octreotid. Dtsch. Med. Wschr. 124:73-78.
- Mayinger B., Hensen J. (1999). Nonpeptide vasopressin antagonists: More new hormone blockers entering the scene. Exper. Clin. Endocrinol. Diabetes 107:157-165.
- Mayinger B., Harsch I., Axelos D., Hahn E.G. (2000). Isolierter ACTH-Mangel als seltene Ursache rezidivierender Synkopen und Hypoglykämien. Medizin. Klinik, 95: 701-705.
- Hanke B., Harsch I.A., Bock H., Fischer A., Riedel C., Wein A. (2001). Prävention und Therapie des diabetischen Fußsyndroms. MMW Fortschr Med 143: 30-32.
- Harsch I., Benninger J., Niedobitek G., Schindler G., Hahn E.G., Schneider H.Th., Nusko G. (2001). Abdominal actinomycosis - complication of endoscopic stenting in chronic pancreatitis. Endoscopy 33: 1065-1069.
- Lohmann T., Kellner K., Verloren H.-J., Krug J., Steindorf J., Scherbaum W.A., Seissler, J. (2001). Titer and combination of ICA and autoantibodies against glutamic acid decarboxylase discriminate two distinct types of latent autoimmune diabetes in adults. Diabetologia 44:1005-1010.
- Lohmann T., Kratzsch J., Kellner K., Witzigmann H., Hauss, J., Paschke R. (2001). Hypoglycemia due to insulin autoimmune syndrome with insulin autoantibodies crossreactive to proinsulin. Exp. Clin. Endocrinol. Diab. 109:245-248.
- Miedlich S., Lohmann T., Schneyer U., Paschke R. (2001). Familial primary hyperparathyroidism - a MEN1 variant? Eur. J. Endocrinol. 145:155-160.
- Wallaschofski H., Donne M., Hentschel B., Faber R., Stepan H., Koksich M., Lohmann, T. (2001). Prolactin as a novel potent cofactor for platelet aggregation. J. Clin. Endocrinol. Metab. 86:5912-5919.

Wallaschofski H., Orda C., Fuehrer D., Holzapfel H.P., Krohn K., Miehle K., Neumann S., Georgi P., Paschke R. (2001). Distinction between autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism by determination of thyrotropin-receptor antibodies in patients with the scintigraphic diagnosis of disseminated autonomy. Thyroid 11:710-711.

Wallaschofski H., Orda C., Georgi P., Miehle K., Paschke R. (2001). Distinction between autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism by determination of TSH-receptor antibodies in patients with the initial diagnosis of toxic multinodular goiter. Horm. Metab. Res. 33:504-507.

## 5. Klinische und Experimentelle Pneumologie (einschließlich Schlafapnoe)

### Schlafbezogene Atmungsstörungen

- 1) Rolle der Feuchtigkeit der oberen Atemwege in der Pathophysiologie schlafbezogener Atmungsstörungen, Einfluß oberflächenaktiver Substanzen ("Surfactants"): Es wurden Methoden entwickelt und validiert, um während einer nasalen Beatmungstherapie die Feuchtigkeit in den oberen Atemwegen fortlaufend zu messen und den Einfluß von Änderungen der Feuchtigkeit in den oberen Atemwegen auf den kritischen Verschußdruck (P crit) zu untersuchen. Dabei konnte z.B. eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der Kollapsibilität der oberen Atemwege bei einer Erhöhung der Atemluftfeuchtigkeit demonstriert werden. Internationale multizentrische Studien zum Effekt oberflächenaktiver Substanzen ("Surfactants") wurden unter unserer Leitung initiiert.
- 2) Methodik zur nicht-invasiven Messung der oberen Atemwegs impedanz: Es wurde eine Methode entwickelt und validiert, die es erlaubt die Impedanz der oberen Atemwege kontinuierlich und in hoher zeitlicher Auflösung nicht-invasiv zu messen. Diese Methode gilt heute als die sensitivste Methode zum nichtinvasiven semi-quantitativen Monitoring des oberen Atemwegskollaps bei schlafbezogenen Atmungsstörungen.
- 3) Entwicklung und Validierung eines selbsttätig druckadaptierenden "CPAP"-Beatmungsgerätes ("APAP") zur Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms: In multizentrischer Kooperation wurde auf der Basis der selbst entwickelten oszilloresistometrischen Methodik ein "intelligentes" CPAP-System entwickelt und evaluiert, das zuverlässig in der Lage ist, fortlaufend selbsttätig den Behandlungsdruck an die aktuellen Erfordernisse anzupassen. Dieses Gerät ist zwischenzeitlich kommerziell erhältlich (Somnosmart®) und gilt als das sensitivste verfügbare auto-CPAP-System ("APAP").
- 4) Entwicklung und Validierung eines nicht-invasiven Systems zur Erfassung von zyklischen sympathikotonen Aktivierung beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom: Eine methodische Variante der nichtinvasiven Erfassung der Pulstransitzeit (PTT) wird weiterentwickelt, um kardiovaskuläre Effekte der zyklischen sympathikotonen Aktivierungen beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom zu messen. Diese können möglicherweise als Parameter zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos einzelner Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen etabliert.
- 5) Untersuchung zu Wechselwirkungen zwischen Effekten schlafbezogener Atmungs-

störungen und dem Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel: In enger Kooperation mit den Kollegen des Bereichs Endokrinologie und Stoffwechsel werden Interaktionen zwischen Effekten schlafbezogener Atmungsstörungen und Effekten des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels untersucht. Hierzu werden z.B. aufwändige euglycaemische Insulin-Clamp-Untersuchungen eingesetzt, um Effekte sympathikotoner Aktivierungen im Rahmen eines Schlafapnoe-Syndrom auf die Insulinresistenz bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden zu messen. Erste Daten weisen auf eine deutliche Verbesserung der Insulinsensitivität durch effektive Beatmungstherapie beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom hin. 6) Entwicklung teletherapeutischer Systeme zur Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen: In einem Forschungsverbund mehrerer Kliniken und Institute der Fakultät ("Patientengesteuerte Teletherapie", TTS) werden Synergien in der Entwicklung und Validierung teletherapeutischer Systeme gesucht. Ziel des Teilprojektes ist es, durch Entwicklung innovativer Sensorik, Nutzung neuester Methoden der Signaltransmission und Entwicklung spezieller Algorithmen eine weitestgehende Automatisierung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen zur Behandlung schlafbezogener Atmungsstörungen auf teletherapeutischer Basis zu entwickeln (Priv.-Doz. Dr.med. J.H. Ficker, Dr. Wiest, Dr. Fuchs, Dr. Pour Schahin, Dr. Harsch)

## Mukoviszidose (CF) bei Erwachsenen

Bei CF-Patienten besteht ein Mangel an antioxidativ wirksamen Substanzen z.B. aufgrund von intestinaler Malabsorption (z.B. Selen, Vit. E) und gleichzeitig erhöhtem oxidativem Stress. Selen, ein essentielles Spurenelement, ist als Bestandteil von antioxidativ wirkenden Enzymen (Selenoenzyme: z.B. Glutathionperoxidase, Deiodasen, Thioireduktasen), zur Bewältigung von oxidativem Stress wichtig. Erste Daten zeigen nahezu obligat einen ausgeprägten Selenmangel bei Erwachsenen CF-Patienten. Dessen klinische Bedeutung und die Rolle einer Selensubstitution sollen erarbeitet werden. Im Rahmen multizentrischer Phase II/-III-Studien wird die inhalative Applikation von Antibiotika zur Therapie der chronischen Pseudomonasinfektion der Atemwege evaluiert (Priv.-Doz. Dr. Ficker, Dr. Pour Schahin, Dr. Lampert).

## Bronchialkarzinom

Verschiedene Phase-II-Studien befassen sich z.B. mit der Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Topoisomerase-1/2-Hemmern bei frühen Stadien des kleinzelligen Bronchialkarzinoms oder dem Einfluß von Clenbuterol auf die Lebensqualität von Patienten mit Tumorkachexie (Priv.-Doz. Dr. Ficker, Dr. Wiest, Dr. Fuchs, Dr. Pour Schahin, Dr. Berg, Dr. Lampert).

## Pneumonie

Im Rahmen multizentrischer Phase II/-III-Studien werden neue Antibiotika zur Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie bzw. der nosokomialen Pneumonie erprobt und im Vergleich mit einer Standardtherapie evaluiert (Priv.-Doz. Dr. Ficker, Dr. Wiest, Dr. Fuchs, Dr. Pour Schahin, Dr. Berg, Dr. Lampert).

## Refluxassoziierte Erkrankungen

Die Prävalenz des duodenogastroösophagealen Refluxes bei Reflux-bedingten Erkrankungen des oberen Respirationstraktes wurde von Priv.-Doz. Dr. Mühldorfer untersucht.

## Clinical and Experimental Lung Diseases (including Sleep apnoea, Mucoviscidosis, Reflux associated Lung Diseases)

Research Focus is sleep apnoea, utilisation of bronchoalveolar lavage, mucoviscidosis and teletherapeutic systems (see list of published papers for an overview).

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. P. Levy, Universität Grenoble, Frankreich

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Ficker J.H., Wiest G.H., Lehnert G., Meyer M. and Hahn E.G. (1999). Are snoring medical students at risk of failing their exams? *Sleep* 22: 205-209.

Wiest G.H., Lehnert G., Brueckl W.M., Meyer M., Hahn E.G. and Ficker J.H. (1999). A heated humidifier reduces upper airway dryness during continuous positive airway pressure therapy. *Respir. Med.* 93: 21-26.

Ficker J.H., Fuchs F.S., Wiest G.H., Asshoff G., Schmelzer A. and Hahn, E.G. (2000). An auto-continuous positive airway pressure device controlled exclusively by the forced oscillation technique. *Eur Respir J* 16: 914-920.

Reisch S., Timmer J., Steltner H., Rühle K.H., Ficker J.H. and Guttman, J. (2000). Detection of obstructive sleep apnea by analysis of phase angle signal using the forced oscillation signal. *Respir Physiol.* 123: 87-99.

Schöller B., Graetz B. and Ficker J.H. (2000). Validität des respiratorischen Impedanzsignals hinsichtlich der Detektion von respiratorischen Mustern zur Steuerung einer auto-CPAP-Therapie beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom. *Biomedizinische Technik* 45: 442-443.

Wiest G.H., Fuchs F.S., Brückl W.M., Nusko G., Harsch I.A., Hahn E.G. and Ficker J.H. (2000). In-vivo efficacy of heated and non-heated humidifiers during nasal continuous positive airway pressure (nCPAP)-therapy for obstructive sleep apnoea. *Respir Med* 94: 364-368.

Ficker J.H., Wiest G.H., Asshoff G., Fuchs F.S., Schmelzer A.H., Harsch I.A., Hahn E.G. (2001). Sensitivity of a simplified forced oscillation technique for detection of upper airway obstruction. *Respiration Physiology* 124:243-249.

Ficker J.H., Wiest G.H., Wilpert J., Fuchs F.S., Hahn E.G. (2001). Evaluation of a Portable Recording Device (Somnocheck) for Use in Patients with Suspected Obstructive Sleep Apnoea. *Respiration* 68:307-312.

Strauss R., Mueller A., Wehler M., Neureiter D., Fischer E., Gramatzki M., Hahn E.G. (2001). Pseudomembranous tracheobronchitis due to *Bacillus cereus*. *Clin Infect Dis.* 33:39-41.

Wehler M., Kokoska J., Reulbach U., Hahn E.G., Strauss R. (2001) Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems. *Hepatology.* 34:255-261.

Wehler M., Martus P., Geise A., Bost A., Mueller A., Hahn E.G., Strauss R. (2001). Changes in quality of life after medical intensive care. *Intensive Care Med.* 27:154-159.

Wiest G.H., Foerst J., Fuchs F.S., Lampert S., Pour Schahin S., Fuchs T.O.J., Hahn E.G., Ficker J.H. (2001). Ein Befeuchtersystem für die CPAP-Therapie bei obstruktiver Schlafapnoe - Evaluierung der Leistungsfähigkeit bei wechselnden klimatischen Umgebungsbedingungen. *DMW* 126:294-298.

Wiest G.H., Foerst J., Fuchs F.S., Schmelzer A.H., Hahn E.G., Ficker J.H. (2001). In vivo efficacy of two heated humidifiers used during CPAP-therapy for obstructive sleep apnea under various environmental conditions. *Sleep*. 24:435-40.

Wiest G.H., Fuchs F.S., Harsch I.A., Pour Schahin S., Lampert S., Brueckl W.M., Hahn E.G., Ficker J.H. (2001). Reproducibility of a standardized titration procedure for the initiation of continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnoea. *Respiration* 68:145-50.

## 6. Internistische Intensivmedizin, Infektiologie, Tropen- und Reisemedizin

### Internistische Intensivmedizin

Forschungsschwerpunkte sind die Erfassung und Bewertung von Prognosefaktoren bei internistischen Intensivpatienten. Hierbei wurden EDV-gestützt Untersuchungen bei Intensivpatienten mit akuten gastrointestinalen Blutungen, mit beatmungspflichtigen Pneumonien sowie mit chronischen Lungen- und Lebererkrankungen, durchgeführt. Dies v.a. mit dem Ziel, Behandlungen und ihre Ergebnisse in den jeweiligen Kollektiven besser bewerten zu können und bessere Prognoseabschätzungen vornehmen zu können. Weitergeführt wurden prospektive Untersuchungen zur Lebensqualität von Patienten im längerfristigen Verlauf nach intensivmedizinischer Behandlung in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (Frau Dr. A. von Arnim) und ergänzt durch Untersuchungen zur Inzidenz psychischer Störungen nach intensivmedizinischer Therapie (posttraumatisches Stressyndrom).

Eine Multizenterstudie untersucht die therapeutische Wertigkeit von Selen bei Patienten mit systemischer Entzündung (SIRS) oder Sepsis. Eine Studie zur Häufigkeit und prognostischen Bedeutung eines hämophagozytischen Syndroms bei Intensivpatienten wurde zusammen mit dem Pathologisch-Anatomischen Institut initiiert. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Experimentelle und Klinische Toxikologie der Pharmakologie (Dr. Werner) und der Medizinischen Klinik IV mit Poliklinik (PD Dr. Veelken) wurden Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Antibiotika bei Patienten mit akutem Nierenversagen durchgeführt. Zusammen mit den Bereichen Endoskopie und Stoffwechsel/Ernährung wurde in einer klinischen Vergleichsstudie die endoskopische und klinische Nutzbarkeit unterschiedlicherer nasojejunalen Ernährungs sonden im intensivmedizinischen Umfeld untersucht (Dr. Schwab, PD Dr. Mühldorfer, PD. Dr. Nusko, Dr. Strauß, Dr. Wehler, Dr. Neureiter, Dr. Dormann)

### Infektiologie, Reise und Tropenmedizin

Ein Forschungsschwerpunkt ist die Erfassung von Tropenerkrankungen sowie die Bewertung aktueller Therapiekonzepte bei Malaria, Denguevirus-Infektionen und Leishmaniose.

Hierbei wird nach Aufbau einer kontinuierlichen EDV-gestützten Grunddokumentation die Möglichkeit genutzt, die Daten in ein neu gegründetes und vom Robert-Koch-Institut gefördertes Surveillancesystem (SIMPID) einzubringen. Ein Projekt zum Einfluss der Schistosomeninfektion auf Prävalenz und Ulkushäufigkeit bei *Helicobacter pylori*-infizierten Patienten wurde begonnen. Hier wird anhand von in Nord-Ägypten gewonnen Magenbiopsaten H.p.-positiver Patienten der Einfluss der Schistosomeninfektion auf Prävalenz und Ulkushäufigkeit untersucht (Dr. Grauer, Dr. Strauß, Dr. Kon-turek)

### Intensiv Care, Infectious Diseases, Tropical and Travel Medicine

Prognostic factors in patients under medical intensive care, drug elimination in renal failure, nutrition in intensive care and all infectious diseases including tropical medicine are investigated. (See list of published papers for an overview).

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. R. Rivera Fernandez Servicio de Medicina Intensiva, CRT Hospital Virgen de las Nieves, Carretera de Jaen, E-18013 Granada, Spanien

Prof. Sahleh, Dr. G. Badra National Liver Institute, Menoufiya University, Shebin el Koom, Ägypten

Prof. M. Abu-Zekry, Pediatric Clinic, Cairo, Ägypten

## 7. Naturheilverfahren und Komplementärmedizin

Naturheilverfahren (NHV, Schwerpunkte: Phytotherapie und Hydrotherapie) und Komplementärmedizin (KM, Schwerpunkt Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) mit Akupunktur und Traditioneller Chinesischer Arzneimitteltherapie) sind Gegenstand der Forschung. Verschiedene Untersuchungen wurden durchgeführt: 1) Doppelblinde, prospektive, randomisierte, kontrollierte, klinische Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit einer begleitenden Therapie mit Traditioneller Chinesischer Arzneimitteltherapie bei Patienten mit M. Crohn. 2) Prospektive, randomisierte, kontrollierte, einfachblinde klinische Pilotstudie zur Überprüfung der Wirksamkeit von Akupunktur als ergänzende Behandlung zur konventionellen Therapie bei Patienten mit Colitis ulcerosa. 3) Prospektive, randomisierte, kontrollierte, einfach blinde klinische Pilotstudie zur Überprüfung der Wirksamkeit von Akupunktur als ergänzende Behandlung zur konventionellen Therapie bei Patienten mit Morbus Crohn. 4) TCM-Therapie (Akupunktur und Arzneimittel) bei Patienten mit allergischer Rhinitis: Eine kontrollierte, prospektive, randomisierte klinische Studie. 5) Untersuchung zur Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit eines thymianhaltigen Arzneimittels (Bronchipret®) als Kooperation des Bereichs für Naturheilverfahren und Komplementärmedizin mit dem Zentralinstiut für Arzneimittelfor-



schung, Sinzig, der Fa. Sensobi Sensoren GmbH, Halle und der Fa. Bionorica Arzneimittel GmbH, Neumarkt/Oberpfalz. 6) Randomisierte, klinische, Cross-over-Studie zur Messung der Bioverfügbarkeit eines wässrigen Extraktes von Bärentraubenblättern verabreicht als Filmtabletten und in Lösung bei gesunden Probanden. 7) Epidemiologische Studie zum Einsatz von Naturheilverfahren und Komplementärmedizin bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. 8) Persönlichkeits-Profil von Patienten, die Akupunktur und Homöopathie in Anspruch nehmen im Vergleich zu Patienten, die sich mit konventioneller Medizin therapieren lassen. Eine epidemiologische Studie (Dr. Schindler, Dr. Brinkhaus, N. Krähmer, cand. med. S. Wildner, Prof. Schuppan, Dr. Joos, cand. med. Ch. Maluche, N. Maupai, J. Seufert)

## Physical Therapy and Complementary Medicine

Research in Complementary and Alternative Medicine (CAM) is a somewhat unconventional focus in an academic department of medicine, but very much in demand. We have developed a research group to evaluate popular, but unproven therapeutic systems including physical therapy, acupuncture, traditional chinese medicine, traditional german medicine (german naturopathy) and phytotherapy. Our goal is evidence based complementary medicine.

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dept. of Complementary Medicine, University of Exeter, Great Britain, Prof. Dr. E. Ernst.

Glasgow Homoeopathic Hospital, Academic Department, Scotland, Dr. D. Reilly  
Kollegiale Instanz für Komplementärmedizin, KIKOM, Universität Bern, Schweiz, Dr. B. Ausfeld-Hafter, Dr. P. Heusser, Dr. A. Thurneysen, Dr. A. Beck.

Abteilung für Naturheilverfahren, Universitätsspital Zürich, Schweiz, Prof. Dr. R. Saller.

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Schuppan D., Hahn E.G. (1999). Herbal products for liver disease. *Hepatology* 31:546-547.

Schuppan D., Ji-Dong J., Brinkhaus B., Hahn E.G. (1999). Herbal Products for Liver Diseases: A Therapeutic Challenge for the New Millennium. *Hepatology* 30:1099-1104.

Brinkhaus B., Lindner M., Schuppan D., Hahn E.G. (2000). Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant *Centella asiatica*. *Phytomedicine* 7:427-48.

Brinkhaus B., Lindner M., Schwenk M., Nagel M., Kohlen R., Hahn E.G., Hentschel (2000). Phytobalneoherapie mit Flores Graminis (Heublumen) – eine nebenwirkungsarme Alternative zum „Wärme“-Bad? *Perfusion* 13: 476-485.

Joos S., Schott C., Zou H., Daniel V., Martin E. (2000). Immunologic effects of acupuncture in the treatment of allergic asthma. *J Altern Complement Med* 6:519-25.

Schindler G., Brinkhaus B., Lindner M., Hentschel C., Jantzen A., Gaus W., Reilly D., Schuppan D., Ernst E., Hahn E.G. (2001). Controversy about homoeopathy: A survey on opinion-formers and decision-takers within the European health system. *Perfusion* 14: 406-413.

Stickel F., Schuppan D., Hahn E.G. (2001). Hepatotoxizität von Arzneimitteln pflanzlichen Ursprungs. *Z. Gastroenterol.* 39: 225-237.

## 8. Übergreifende Themen (Klinische Pharmakologie, Telemedizin, Qualitätssicherung)

### Klinische Pharmakologie

Fälle von cholestatischer Hepatitis durch Beta-Laktamaseinhibitoren (Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam) wurden von Dr. Berg gesammelt und analysiert. Mit dem Institut für Klinische und Experimentelle Pharmakologie und Toxikologie (Prof. Brune) besteht eine enge Kooperation zur Implementierung eines Netzwerkes zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (Priv.-Doz. Dr. Schneider, Dr. Dorrmann).

### Telemedizin

Die Übertragung und Testung von Aufzeichnungsverfahren für Videodatenströme über Hochgeschwindigkeitsnetze mit qualitativ hochwertiger, zeitgleicher Übertragung von Bewegtbild und Ton wurde experimentell erfolgreich getestet. Das Gigabit Testbed Süd wurde im Rahmen einer prospektiven Studie regelmässig zur Teleendoskopie eingesetzt. Darüber hinaus wurde die innovative Technologie zur digitalen Übertragung von Videosignalen erfolgreich für Live-Beiträge von der Erlanger Endoskopie bei Jahrestagung der Bayerischen Gastroenterologen verwendet. Die hervorragenden Ergebnisse führten zu mehreren nationalen Kongressbeiträgen und Publikationen. Das inzwischen abgeschlossene Projekt wurde in das Verzeichnis telemedizinischer Aktivitäten Bayerns aufgenommen (Erlangen: Dr. Holleczeck, Dr. Rabenstein, Dr. Maiss, Prof. E.G. Hahn, München: Dipl. inf. Hengstenberg, Prof. Dr. Sackmann, Prof. Dr. Paumgartner).

### Arbeitsgruppe EDV und Klinikkommunikation

Der Ausbau und die Optimierung des bisherigen vernetzten Datenverarbeitungssystems wurde im Jahr 2001 konsequent fortgesetzt. Alle im Jahr 2000 begonnenen Aktivitäten konnten erfolgreich abgeschlossen werden. So sind aktuell alle Stationen, Funktionsbereiche und wiss. Plätze EDV-technisch vernetzt. Einige Bereiche wurden über ein Funk-Lan integriert. Das Bild-Dokumentationssystem PIA wurde erweitert. Klinikweit wurde das System ISH der Firma SAP nach einer Testphase in der Med I eingeführt. Allen Stationen stehen Laborwerte jetzt online zur Verfügung. Für den Pflegebereich wurde das System ACEA-Personaleinsatzplanung eingeführt. Bei den strategischen Planungen des Klinikums zur Einführung eines umfassenden klinischen Arbeitsplatzsystems war die Arbeitsgruppe EDV der Medizinischen Klinik I eng eingebunden. (Dr. Rabenstein, Dr. Maiss, Hr. Weikum, Prof. Dr. Hahn).

## Clinical pharmacology, Quality Management and Telemedicine

Several groups of interdisciplinary character are interested in pharmacological alarm systems, the integration into and adaptation of information technology to modern academic medicine including image transfer and the development of gigabit modalities for telemedical application and quality management. IT-modalities to investigate DRG-groupin were introduced.

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Tegeger I., Levy M., Muth-Selbach U., Oelkers R. Neumann F., Criegee-Rieck M., Schneider H.T., Hahn E.G., Brune K., Geisslinger G. (1999). Retrospective analysis of the incidence and recognition of adverse drug events by means of automatically recorded laboratory signals. *Br J Pharmacol.* 47:557-564.

Dormann H., Krebs S., Muth-Selbach U., Brune K., Schuppan D., Hahn E.G., Schneider H.T. (2000). Rapid onset of hematotoxic effects after interferon alpha in hepatitis C. *J Hepatol.* 32:1041-2.

Dormann H., Muth-Selbach U., Krebs S., Criegee-Rieck M., Tegeger I., Schneider H.T., Hahn E.G., Levy M., Brune K., Geisslinger G. (2000). Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation: computerised monitoring versus stimulated spontaneous reporting. *Drug Saf.* 22:161-8.

Krebs S., Dormann H., Hahn E.G., Schneider H.T., Brune K. (2000). Adverse drug effects. Prevention, detection and early intervention by a computer-assisted early warning system. *Dtsch Med Wochenschr.* 125:984-7.

Krebs S., Dormann H., Muth-Selbach U., Hahn E.G., Brune K. and Schneider H.T. (2001). Risperidone induced cholestatic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13:1-3.

### Finanzierung der aufgeführten Forschungsbereiche / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: PD.Dr. Konturek*  
BMBF, IZKF, Teilprojekt A3, „H.pylori und gastrale Karzinogenese“  
Laufzeit: 1997-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Schneider*  
Johannes und Frieda Marohn Stiftung, Schnei97  
Laufzeit: 1998-2000

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Raithel, Dr. Schwab*  
Wilhelm Sander - Stiftung, München, 92.075.1 u. 92.075.2, „Charakterisierung des Mukosahistamingehaltes und der Histaminabbaukapazität bei Patienten mit colorectalen Polypen als Beitrag zur Adenom - Carcinomsequenz“  
Laufzeit: bis 10/2000

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Wein*  
BMBF: Forschungs-Netzwerke Genomforschung, Kolorektales Karzinom, "Expression profiling as a method of detecting molecular predictors of response to a first-line palliative chemotherapy for metastatic colorectal cancer"  
Laufzeit: 2001-2004

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Wein*  
Theo und Friedl Schöller - Stiftung, "InTACT - Interdisciplinary Trial for Adjuvant Colon Cancer Treatment (UICC III)."  
Laufzeit: 2001-2005

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. med. D. Becker*  
Landesgewerbeamt Bayern, High-Tech-Offensive-Bayern, „Traumaminimierung durch minimal invasive Technik“

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. med. D. Becker*  
Hans-Würfel-Stiftung Bamberg, „Hochfrequenztherapie von Lebertumoren“

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. med. D. Becker*  
HFBG, Sonoline Elegra.

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan*  
DFG, Schu646/10-1, „Interaktion von Wachstumsfaktoren mit Matrixproteinen un Identifizierung interaktiver Peptidomänen“ mit R. Somasundaram, Berlin, Laufzeit: 9/99-8/01

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan*  
DFG Az. Schu 646/11-1, "Rolle der Transglutaminase (tTG) und tTG-spezifischer Antikörper in Pathogenese und Diagnostik der Zöliakie/Sprue und anderer Autoimmunerkrankungen". Laufzeit: 1997-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan*  
EU 5th framework "Life Quality and Nutrition", "Pathogenesis, Immunology and Epidemiology of Celiac Disease". Cluster-Projekt "Celiac Sprue" mit 17 Teilprojekten.  
Laufzeit: 2000-2003

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan, PC Konturek*  
Bayerischer Forschungsverbund Prionenforschung. Projekt Erl5, „Studies on the uptake, expression and propagation of prions in the gastrointestinal tract“  
Laufzeit: 2001-2004

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan*  
Forschungs-Netzwerke Genomforschung: Colorectales Karzinom des BMBF, „Genomische Determinanten des Wachstums des Colon-Karzinoms und seiner Metastasen“  
Laufzeit: 2001-2004

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan, C. Herold*  
Deutsche Krebshilfe AZ 10-1534-Schu2, "Hemmung des Wachstums und der Invasivität des hepatozellulären Karzinoms: Einsatz von Retinolsäure und Tamoxifen sowie von Inhibitoren der Matrix-Metalloproteinasen und der Angiogenese"  
Laufzeit: 1999-2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan*  
DFG, "Molekulare Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC) durch gentherapeutisch-vermittelte Expression des Angiogenese-Inhibitors Endostatin"  
Laufzeit: 2000-2003

*Projektleiter / Principal Investigator: M. Bauer, Prof. Dr. Dr. Schuppan*  
arohn-Stiftung, „Proteolytische Freisetzung des Angiogenese-Inhibitors Endostatin aus Kollagen XVIII“  
Laufzeit: 2000-2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan, M. Pischetsrieder*  
Marohn-Stiftung, "Einfluss alimentärer ‚Advanced glycation end products‘ (AGE) auf die Funktion intestinaler und hepatischer Zellen in vitro und in vivo“  
Laufzeit: 2001-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan, E.G. Hahn*  
IZKF, B18, "Quantifizierung der Fibrogenese und Fibrolyse in diagnostischen Biopsien: Validierung serologischer Marker der Leberfibrose“  
Laufzeit: 1998-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan*  
IZKF, B21, "Mechanismen der Fibroseprogression bei chronischer Hepatitis C“  
Laufzeit: 1999-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan*  
BMBF / DLR, Kompetenznetzwerk „Virushepatitis: Hep-Net“. Schwerpunkt „Progression/Fibrose“, „Modellregion Süd“  
Laufzeit: 2001-2006

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan, M. Bauer*  
DFG, GRK 750, Az. RU 624/2-1, „Modulation von Proliferation, Apoptose und Genexpression von Myofibroblasten und mikrovaskulären Endothelzellen durch extrazelluläre Matrix“  
Laufzeit: 2001-2004

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan*  
ellowship der European Assoc., "For the Study of the Liver" für Dr. Y. Popov, Belarus.  
Laufzeit: 2001-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppa, W. Dieterich*  
Deutsche Zöliakiegesellschaft, "Stimulation autoreaktiver T-Lymphozyten durch Gewebetransglutaminase und deren Oligopeptide zur Epitopkartierung"  
Laufzeit: 2000-2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan*  
DAAD und A.v. Humboldt-Stiftung (T. Coelho-Sampaio) „Modulation of endostatin by glycosaminoglycans“  
Laufzeit: 12/98-5/00

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Lohmann*  
IZKF Leipzig, Projekt A16, „Toleranzinduktion beim Typ 1 Diabetes“  
Laufzeit: 1999-2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Lohmann*  
Deutsche Diabetesgesellschaft, „Immunmonitoring nach Pankreastransplantation“  
Laufzeit: 1999-2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Lohmann*  
Deutsche Diabetesgesellschaft, „Chemokinrezeptorexpression beim Typ 1 Diabetes“  
Laufzeit: 2000-2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Lohmann*  
Deutsche Diabetesgesellschaft, „Defekte TH2-Immunregulation beim Typ 1 Diabetes“  
Laufzeit: 2001-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Wallaschowski*  
Forum Schilddrüse e.V. der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie  
Laufzeit: 2001-2003

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. B. Brinkhaus, Dr. Schindler*  
Rut- und Klaus-Bahlsen-Stiftung, Projekt-Nr. 506, „Begleitende klinische und epidemiologische Forschung zur Poliklinischen Sprechstunde für Naturheilverfahren und Komplementärmedizin bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.“  
Laufzeit: 1999 bis 2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. B. Brinkhaus, Dr. Schindler*  
Postdoktorandenstipendium im Rahmen des HSP III der Universität Erlangen, Fr. Dr. S. Joos für die Durchführung der Studie „Akupunktur bei M. Crohn“ sowie „Akupunktur bei Colitis ulcerosa“  
Laufzeit: 1999-2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Schneide, Dr. Dormann*  
BMBF, zusammen mit Prof. Brune, 01 EC 9403/7

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Hahn, Dr. Rabenstein*  
BMBF, DFN-Verein, Gigabit Testbed Süd, Teilprojekt 1.15

*Projektleiter / Principal Investigator: PD.Dr. Konturek*  
ELAN, 01.03.05.1, „Pathophysiologie der portal-hypertensiven Gastropathie“

*Projektleiter / Principal Investigator: PD.Dr. Konturek*  
ELAN, 1.10.05.1, „Der Einfluß von H.pylori-Infektion auf die Manifestationen einer Nahrungsmittelallergie“  
Laufzeit: 2001-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Wehler, Dr. Fischer, Dr. Farnbacher*  
ELAN, 00.03.31.1, „Proteinbiochemische Analyse okkludierter Endoprothesen“  
Laufzeit: 2000-2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Raithe, / Dr. Schwab*  
ELAN, 99.03.30.1, „Untersuchungen zur Freisetzung von Stickoxid (NO) bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen im Vergleich mit etablierten immunologischen Parametern (ECP, Tryptase, Neutrophilen-Myeloperoxidase“

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Raithe, Dr. Schwab*  
ELAN, 99.07.28.1, „Funktionelle und morphologische Charakterisierung des entzündlichen Zellinfiltrates bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, allergischer Enteropathie sowie kollagener und lymphocytärer Kolitis“

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Raithe, Dr. Schwab*  
ELAN, 99.04.17.1, „PEG 99 Radiochemotherapie bei HNO-Tumoren“  
Laufzeit: 12/99-11/00

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Raithe, Dr. Schwab*  
ELAN, 00.05.04.1, „Effekt von Pankreasenzymen auf die Manifestation von allergischen Magen - Darmerkrankungen“

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Wein*  
ELAN, 98.01.14.1, „Mikrosatelliteninstabilität in der Diagnostik und Therapie kolorektaler Karzinome“  
Laufzeit: 1999-2000

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Wein*  
ELAN, 00.05.03.1, „Kolorektale Adenome (>10 mm): Einfluß der Epigenetik auf genetische und klinische Parameter“  
Laufzeit: 2000-2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Wein*  
ELAN, 00.05.03.1, „Mutationen und Promotor-Methylierung des "Tissue Inhibitor of Metalloproteinase" Gens (TIMP-3) in der Karzinogenese“  
Laufzeit: 2001-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan, M. Raithe*  
ELAN, 99.03.18.1, "Pathogenese der Sprue: Rolle der Gewebetransglutaminase als Autoantigen in der Dünndarm-Organikultur“  
Laufzeit: 2000-2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan, M. Ocker, C. Herold*  
ELAN, 00.05.22.1, „Einfluss von Retinolsäure, Tamoxifen, sowie Hemmung der Angiogenese und der Metalloproteinasen auf Wachstum und Invasivität von Colonkarzinomzellen in vitro und in vivo.“  
Laufzeit: 2001-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan, F. Stickle*  
ELAN, Medikamentöse Chemoprävention beim Alkohol-assoziierten hepatozellulären Karzinom der Ratte“  
Laufzeit: 2001-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: M. Ocker, C. Herold, Prof. Dr. Dr. Schuppan*  
ELAN, "Hemmung des Wachstums gastrointestinaler Tumore durch RNA-Interferenz“  
Laufzeit: 2001-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: K. Wehr, Prof. Dr. Dr. Schuppan*  
ELAN, 98.07.28.1, „Transfektion von Tumoren mit B7 und Interleukinen in vivo“  
Laufzeit: 11/98-10/99

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan, M. Ocker, C. Herold*  
ELAN, 00.07.13.1 „Medikamentöse Kombinationstherapie antifibrotischer Substanzen im Modell der biliären Leberfibrose der Ratte“  
Laufzeit: 2000-2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan, M. Bauer*  
ELAN, 98.07.27.1. „Isolierung und Charakterisierung eines Rezeptors für den Angiogenese-Inhibitor Endostatin“  
Laufzeit: 10/98-9/00

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan, C. Jax, D. Strobel*  
ELAN, 98.07.36.1, „ Mechanismen der Fibroseprogression bei chronischer Hepatitis C“  
Laufzeit: 10/98-9/00

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan, C. Herold*  
ELAN, 98.07.06.01 10/98-9/99, „Einfluß von Retinolsäure, Tamoxifen und verwandten Substanzen auf Wachstum und Invasivität hepatozellulärer Karzinome“

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Harsch*  
ELAN, „Insulinresistenz bei Schlafapnoesyndrom“  
Laufzeit: 2001-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Schwab*  
ELAN, 01.02.15.1, „Einfluß von Lipidprofilen (LCT vs. MCT) als Bestandteil einer flüssigen Formuladiät auf die Effektivität von Opioiden“  
Laufzeit: 06/01-05/02

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Schwab*  
ELAN, 98.08.19.01, „Charakterisierung der immunmodulatorischen Wirkungsweise enteraler Ernährungstherapie bei akutem Morbus Crohn auf die Aktivität von intestinalen Makrophagen und T-Zellen“

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv -Doz. Dr. Ficker*  
ELAN, 99.02.10.1, „Stellenwert der Feuchtigkeit der oberen Atemwege in der Pathophysiologie des obstruktiven Schlafapnoesyndroms“  
Laufzeit: 1999-2000

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Strauß, Dr. Wehler*  
ELAN, „Lebensqualität“  
Laufzeit: 1999-2000

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Strauß, Dr. Wehler*  
ELAN, 01.06.21.1, „Erinnerungen und posttraumatisches Stress-Syndrom nach Intensivmedizinischer Behandlung“  
Laufzeit: 2001-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. B. Brinkhaus, Dr. Schindler*  
Int. Gesellschaft für Chinesische Medizin (SMS), „TCM-Therapie (Akupunktur und Arzneimittel) bei Patienten mit allergischer Rhinitis: eine kontrollierte, prospektive, randomisierte klinische Studie“

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. B. Brinkhaus, Dr. Schindler*  
Deutsche Ärztesgesellschaft für Akupunktur (DÄGFA), „Prospektive, randomisierte, kontrollierte, einfach blinde klinische Pilotstudie zur Überprüfung der Wirksamkeit von Akupunktur als ergänzende Behandlung zur konventionellen Therapie bei Patienten mit M. Crohn“

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Schneider, Dr. Dormann*  
„Systematische Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen mittels eines Computer Monitoring Systems.“, Konr53210004

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Wehler, Dr. Fischer, Dr. Farnbacher, Priv. Doz. Dr. Schneider*  
Industrieförderte Drittmittel  
Laufzeit: 1999-2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Raithe, Dr. Schwab*  
Fa. Astra GmbH, Wedel, „Effekt von Budesonid auf die intestinale Mediator- u. Zytokinfreisetzung des unteren Gastrointestinaltraktes bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Raithe, Dr. Schwab*  
Fa. Ferring, Kiel, „Klinische Anwendung von Pentasa-Sachets bei Morbus Crohn und Coliti ulcerosa: Subjektive Verträglichkeit, Effektivität und Nebenwirkungsraten“

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Raithe, Dr. Schwab*  
Fa. Pharmacia, Freiburg, „Analyse der intestinalen humoralen Immunität mittels endoskopisch gesteuerter Darmlavage“

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Raitzel, Dr. Schwab*  
 Fa. Beckmann-Coulter, Krefeld, „Histaminfreisetzung und -abbau am humanen Gastrointestinaltrakt“

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Wein*  
 Caremanager, „Studie zur Überprüfung des Ernährungszustandes des KMI und des ECOG-Index bei Patienten mit gastrointestinalen Karzinomen unter Chemotherapie.“

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Wein*  
 Baxter, „Prospektive Phase II-Studie bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom.“

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Wein*  
 Dr. Margarete Fischer-Bosch Institut Stuttgart, „Prospektive multizentrische Studie zur Toxizität von 5-FU unter Berücksichtigung von Polymorphismen des Pyrimidinstoffwechsels“

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Wein*  
 Sanofi-Synthelabo, „Neoadjuvante Therapie mit der wöchentlichen Hochdosisbehandlung mit 5-FU als 24-h Infusion und Folinsäure sowie zweiwöchentlich Oxaliplatin bei primären resektablen Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms.“

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Wein*  
 Sanofi-Synthelabo, „Prospektive multizentrische Phase III-Studie einer Erstbehandlung mit 5-FU/Natriumfolinat als 24-h Infusion mit oder ohne Oxaliplatin beim metastasierten kolorektalen Karzinom mit nachfolgender sekundärer Metastasenresektion“

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Wein*  
 Lilly, „Prospektive Phase II-Studie bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom: Palliative Behandlung mit Gemcitabin und 5-Fu als 24-h Infusion.“

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Wein*  
 Medac, „Prospektive multizentrische Phase III-Studie einer Erstbehandlung mit 5-FU/Natriumfolinat als 24-h Infusion mit oder ohne Oxaliplatin beim metastasierten kolorektalen Karzinom mit nachfolgender sekundärer Metastasenresektion.“

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Wein*  
 Medac, „Multizentrische Phase II Studie mit Mitomycin in Kombination mit 5-FU und Natriumfolinat bei vorbehandelten Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom“

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Wein*  
 Medac, „Klinische Phase II-Prüfung mit einer 24-h Infusion von 5-FU und Natriumfolinat in der First-line Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms.“

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. med. D. Becker*  
 Fa. Berchtold, „Experimentelle Tumorthapie -Hochfrequenzthermotherapie“

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. med. D. Becker*  
 Schering AG Berlin, US-Kontrastmittel

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Hochberger, Dr. Tex, Dr. Maib*  
 W.O.M Berlin, „Untersuchungen zur Fragmentationsrate /Gewebeschädigungspotential des FREDDY-Lasers im Vergleich mit anderen Lasertypen.“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan*  
 „Therapie der autoimmunen Hepatitis mit Prednisolon und Mycophenolat-Mofetil vs. Azathioprin sowie Behandlung der therapieresistenten Autoimmunhepatitis mit dem Immunsuppressivum Mycophenolat Mofetil. Randomisiert, kontrolliert, national multizentrisch. Roche. Investigator-initiierte Studie“  
 Laufzeit: 2000-2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan*  
 Schering-Plough-Essex. FDA-Studie, "Comparison of PEG-Interferon alfa 2b + ribavirin vs. interferon alfa 2b + ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated adult subjects."  
 Laufzeit: 1999-2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan*  
 Schering-Plough-Essex/ Bionorica, „Wirksamkeit von niedrig dosiertem PEG-Interferon in Kombination mit Silymarin zur Hemmung der Fibroseprogression bei Patienten mit chronischer Hepatitis C nach erfolgloser Therapie mit Interferon/Ribavirin“. Investigator-initiierte Studie.  
 Laufzeit: 2000-2003

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan, M. Ocker, C. Herold*  
 Ribopharma, Bayreuth, "Hemmung von Fibrose, Tumorwachstum und HCV-replikation durch RNA-Interferenz"  
 Laufzeit: 2001-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan*  
 KNOLL AG, „Antifibrotischer Effekt spezifischer „Endothelin A Rezeptor-Antagonisten imModell der biliären Fibrose der Ratte“  
 Laufzeit: ab 4/99

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. Schuppan*  
 GLAXO, „Expression des connective tissue growth factor (CTGF) bei der experimentellen Leberfibrose,“  
 Laufzeit: seit 98

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Lohmann*  
 Brahms Diagnostica GmbH, „Autoantikörperdiagnostik beim LADA- und Gestationsdiabetes“  
 Laufzeit: 1999-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Lohmann*  
 Pharmacia GmbH, „Medikamentöse Therapie hormoninaktiver Hypophysentumore“  
 Laufzeit: 2000-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Schwab*  
 Fa. Fresenius, PEG99, „Enterale Ernährung bei RadioChemotherapie von HNO/ZMK-Tumoren“  
 Laufzeit: 1999-2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Schwab*  
 Fa Tycos USA, „Evaluation der Knopf PEG“

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Schwab*  
 Fa. Caremark, „Datenerhebung und Auswertung von klinischen und ernährungsphysiologischen Parametern bei parenteral ernährten Patienten“

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Schwab*  
 Novartis, „Ernährungstherapie mit Sondennahrung“

*Projektleiter / Principal Investigator: Fr. Dr. Pavel*  
 Wachstumshormonsubstitution  
 Laufzeit: 1999-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Ficker*  
 Smith Kline Beecham, „Phase II Studie zur Chemotherapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit Topotecan/Etoposid als first line Therapie“

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Ficker*  
 „Therapie der chronischen Pseudomonas aeruginosa Kolonisation bei Erwachsenen mit m Mukoviszidose mit inhalativem Tobramycin“

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Ficker*  
 Fa. CORUS Pharma Inc. Seattle, USA, AZ TYL-001, "A Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Two Period Crossover Trial with Tyloxapol Nasal Solution (TNS) in Intermediate to Severe Snorers"

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Ficker*  
 Fa. CORUS Pharma Inc. Seattle, USA AZ: TYL-002, "A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Two Period Crossover Trial with Tyloxapol Nasal Solution 1% (TNS) in Patients with Moderate to Severe Sleep Apnea";

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Ficker*  
 Fa. Weinmann GmbH, Hamburg, "Klinische Erprobung eines neuartigen miniaturisierten Polysomnographie-Systems"

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Ficker*  
 Fa. Focus Clinical Drug Development GmbH, Neuss, "A 12-week multi-centre, double-blind, placebo-controlled, randomised parallel group study to investigate the effects of Clenbuterol on quality of life in patients with cancer induced cachexia"

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Ficker*  
 Fa. Weinmann GmbH, Hamburg, "APAP therapy based on forced oscillation technique for treatment of obstructive sleep apnoea"

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Mühlhofer*  
 Fa. Medtronic, „Prävalenz des alkalischen Refluxes bei refluxassozierten Erkrankungen des oberen Respirationstraktes“

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Mühlhofer*  
 Novo Nordisk

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Mühlhofer*  
 Pharmacia, „Screening von Patienten auf Wachstumshormonmangel“

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Strauß, Dr. Wehler*  
 Industriemittel

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. B. Brinkhaus, Dr. Schindler*  
 Fa. Klinge Pharma GmbH (FujiSawa Group), „Randomisierte, klinische, Cross-over-Studie zur Messung der Bioverfügbarkeit eines wässrigen Extraktes von Bärentraubenblättern verabreicht als Filmtabletten und in Lösung bei gesunden Probanden“

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. B. Brinkhaus, Dr. Schindler*  
 Förderinitiative des Freistaats Bayern „Bayern Innovativ“, „Untersuchung zur Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit eines thymianhaltigen Arzneimittels“ .

*Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Schneider, Dr. Dormann*  
 MSD-Pharma, „COX-2, Isoenzymaktivität“

**Anhang / Appendix**

**Berufungen / Appointments**

- Prof. Dr. J. Hensen, Chefarzt Klinikum Hannover Nordstadt (1999)  
 Prof. Dr. Thomas Schneider, Chefarzt, Klinikum Fürth (2000)  
 Prof. Dr. med. Tobias Lohmann, Leiter der Endokrinologie der Inneren Medizin I, 1.9.2001

**Habilitationsverfahren**

- Priv.-Doz. Joachim Ficker am 4.11.99: Die Refluxkrankheit - Ein Krankheitsbild mit gastrointestinalen und pulmonalen Manifestationen  
 Priv.-Doz. Martin Raithel am 11.11.99: Internistische Therapie von M. Crohn und Colitis ulcerosa.  
 Priv.-Doz. Peter Konturek am 2.2.2000: Die Rolle von Wachstumsfaktoren, Prostaglandinen, Stickstoffmonoxid und gastrointestinalen Hormonen bei der Gastroprotektion und im Heilungsprozeß von Magenschleimhautläsionen.  
 Frau Priv.-Doz. Brigitte Mayinger 11.01.2001: Lichtinduzierte Autofluoreszenz-Spektroskopie von Karzinomen der Speiseröhre und des Magens: Entwicklung, Validierung und klinische Anwendung.  
 Priv.-Doz. Christoph Herold am 18.12.01: Das hepatozelluläre Karzinom Epidemiologie, Symptomatik, Diagnostik, Therapie.

**Abgeschlossenen Facharztausbildungen**

- Dr. Peter Berg, Internistische Facharztprüfung (1999)  
 Dr. Peter Konturek, Internistische Facharztprüfung,(1999)  
 Dr. Thomas Rabenstein, Internistische Facharztprüfung (1999)  
 Dr. Holger Reh, Internistische Facharztprüfung (1999)  
 Dr. Christian Riedel, Internistische Facharztprüfung (1999)  
 Dr. Bernhard Fischer, Internistische Facharztprüfung (2000)  
 Dr. Igor Harsch, Internistische Facharztprüfung (2000)  
 Dr. Christoph Herold, Internistische Facharztprüfung (2000)  
 Dr. Marianne Pavel, Internistische Facharztprüfung (2000)  
 Dr. Felix Stickel, Internistische Facharztprüfung (2000)  
 Dr. Gunther Wiest, Internistische Facharztprüfung (2000)  
 Dr. Benno Brinkhaus, Internistische Facharztprüfung (2001)  
 Dr. Michael Weidenhiller, Internistische Facharztprüfung (2001)  
 PD Dr. Joachim Ficker, Befugnis zur Weiterbildung im Schwerpunkt Pneumologie (1999)  
 Dr. B. Brinkhaus: Befugnis zur Weiterbildung im Bereich der Zusatzbezeichnung Naturheilverfahren bis zur Höchstdauer von 6 Monaten (2000)  
 Prof. Dr. Tobias Lohmann, Befugnis zur Weiterbildung im Schwerpunkt Endokrinologie (2001)

**Dissertationen / Doctorate theses**

- Bilow Frank 23.11.99 Untersuchung zu der Therapiemethodik und den traditionellen Indikationsangaben indonesischer Heiler bei den Heilpflanzen Kaempferia galanga und Centella asiatica auf der Insel Flores.  
 Braun Harry 20.10.99 Karzinoide unter besonderer Berücksichtigung internistischer Therapiemöglichkeiten.  
 Dormann Harald 20.1.99 Bestimmung der Leberdurchblutung: Vergleich zwischen der ICG-Eliminationskonstanten k, Sorbitol Clearance und dopplersonographischen Flußmessungen.  
 Fischer Christian 31.3.99 Effektivität eines „intelligenten“ CPAP-Systems im Vergleich mit einer konventionellen druckkonstanten CPAP-Therapie beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom (oSAS)  
 Klingler Christoph 13.10.99 Interaktion zwischen Helicobacter pylori und Wachstumsfaktoren: immunhistochemische Analyse von Wachstumsfaktor und Untersuchung der Helicobacter pylori Gastritis bei Ulcus duodeni: Patienten im Vergleich zu dyspeptischen Patienten in einer Eradikationstherapie.  
 Kunze Tamara 8.9.99 Diagnostik des Schlafapnoesyndroms: Die Puls-Transit-Zeit als neuer nichtinvasiver diagnostischer Parameter.  
 Neureiter Daniel 16.11.99 Stellenwert der Fibrinolyse im Behandlungskonzept tiefer Becken-Beinvenenthrombosen: Analyse einer prospektiven Studie.  
 Pentz Michael: Schlafbezogene Atmungsstörungen bei diabetischer autonomer Neuropathie.  
 Schrödel Klaus 14.4.99 Ozonexposition von humanen Alveolar-Makrophagen und der Pneumozysten Typ II Zelllinie A548 al in vitro Modell der Luftschadstoffschädigung der Lunge.

- Seutter Florian 21.12.99 Kopplersonographische Flußmessungen der Leberpfortengefäße. Wertigkeit zur Erkennung von Leberparenchymveränderungen.  
 Thost Friedhelm 21.12.99 Untersuchung der medizinischen Versorgung von Patienten mit Asthma bronchiale oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, die im Verlauf einer Exazerbation intensivpflichtig werden.  
 Wiest Britta 27.4.99 Evaluierung eines Auto-CPAP Gerätes zur Behandlung des obstruktiven Schlafapnoesyndroms.  
 Bashkatowa T.: Diagnostik des Schlafapnoe-Syndroms: Die Puls-Transit-Zeit als neuer nichtinvasiver diagnostischer Parameter 10.01.00  
 Eisenkolb, A.:Elektrolytstörungen bei enteraler und parenteraler Langzeiternährung.  
 Fuchs Florian: Evaluation eines oszilloresistometrisch gesteuerten auto-CPAP-Gerätes ("Somnosmart") in der Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms. 18.7.2000  
 Laag E. Entwicklung eines ELISA zum Nachweis von Antikörpern gegen das endomysiale Autoantigen der Sprue. Medizin, FU Berlin, 2000 (magna c.l.).  
 Maltarer Anita: Vergleich der Patienten in homöopathischer und konventioneller Therapie\_ Patientencharakteristik und Therapiebewertung.  
 Mehler, Kathrin: Thrombozytopenien bei Intensivpatienten.  
 Schäfer B. Interaktion zwischen Onkostatin M und Proteinen der extrazellulären Matrix. Medizin, FU Berlin, 2001 (magna c.l.).  
 Scheuierpflug K.: Akzeptanz und Komplikationen der nCPAP und Bilevel-Therapie beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (oSAS) 18.7.2000  
 Schöpfer H. Mikro-Quantifizierung der Matrixmetalloproteinasen-1,-2,-3 und des Gewebeinhibitors der Metalloproteinase (TIMP-1) aus diagnostischen Biopsien. Medizin, Univ. Erlangen-Nürnberg, 2000 (magna c.l.).  
 Strenkert Maximilian.: Einmalschutzhülle für die gastroenterologische Endoskopie: Prospektiv vergleichende Evaluation eines neuen Gastroskop-Systems (Endosheath) im Vergleich zum Standard-Glasfaser-Gastroskop.  
 Wilpert Jochen: Evaluation eines ambulanten Screeninggerätes ("Somnocheck") zur Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen 23.5.2000  
 Wünsche J.: Sonographisch gesteuerte Punktionen von Raumforderungen des Pankreas - Sensitivität, Spezifität und Komplikationsrate.  
 Bulling Daniel: Endoskopische Papillotomie: Ergebnisse und Risikofaktoren  
 Breyer - Pacurar A.: Die Rolle der intestinalen Mastzelle bei Morbus Crohn und allergischer Enteropathie anhand der Bestimmung der Mastzell - spezifischen Tryptase aus humaner Darmschleimhaut.  
 Geise, Arnim Thorsten; Prospektive Erfassung der Lebensqualität von Patienten einer internistischen Intensivstation im zeitlichen Verlauf und die Bedeutung präexistenter Einflussfaktoren.  
 Kaupert Martina: Effekte einer Wachstumshormonsubstitution bei Erwachsenen: Von der Motivation zur objektiven und subjektiven Wirksamkeit.  
 Kellermann, Walter; Stellenwert von Venenverschlussplethysmographie und farbkodierter Duplexsonographie als nicht invasive Untersuchungsverfahren in der Diagnostik der symptomatischen tiefen Bein-Beckenvenenthrombose: Analyse einer prospektiven Studie.  
 Lang Claudia, Austestung potentiell antifibrotischer Medikamente am Tiermodell der sekundär biliären Fibrose.  
 Matthes Kai: Prospektive Evaluation des Wertes von intensivierten praktischen Trainingskursen an einem Simulationsmodell (compactEASIE®) im Vergleich zur herkömmlichen Ausbildung für die endoskopische Blutstillung.  
 Münchow Ingeborg: Prospektive einarmige Studie zur Endoskopischen Mukosaresektion (EMR) als Therapie prämaligener und früher maligner Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt und Dünndarm.  
 Räker, JS: Evaluierung neuer sonographischer Verfahren (Power-Doppler-Sonographie versus Contrast Harmonic Imaging) in der Differentialdiagnose von Lebertumoren.  
 Renard, Christian11.09.2001 Klinischer Verlauf und Prognoseparameter bei Patienten mit akuter Pankreatitis.  
 Rösch, Matthias: Endoskopische Mukosaresektion bei prämaligen und frühen malignen Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt - Auswertung von 124 Resektionen.  
 Sander, Michael; Bedeutung und Sicherheit der fiberoptischen Bronchoskopie bei beatmeten Intensivpatienten.  
 Stolper, J.: Objektivierung von Nahrungsmittelallergien (gastrointestinal vermittelte Allergien Grad I - IV) mittels der Bestimmung von Immunmediatoren bei der doppelt - blinden, placebo - kontrollierten oralen Provokationstestung.

Süß, Tanja; Ermittlung von Erkrankungsstadien und Prognose bei internistischen Intensivpatienten anhand des APACHE II, SAPS, TISS-Scores.

Ulrich, P.: Charakterisierung der Diaminoxidaseaktivität und des Mukosahistamingehaltes bei Kontrollpersonen und kolorektalen Adenomträgern als Teil der Adenom-Carcinomsequenz.

Wiesnet, J. und. Pröschel, A: Europäisches Pilotprojekt zur prospektive Evaluation des Wertes von intensivierten praktischen Trainingskursen an einem Simulationsmodell (compactEASIE®) im Vergleich zur herkömmlichen Ausbildung für die endoskopische Blutstillung.

Wilkins, Johannes: Die Wirkung von Arnica montana D30 auf die Wundheilung am Kniegelenk. Drei placebokontrollierte Doppelblindstudien und ihr konzeptuelles Umfeld.

#### Ausländische Gastforscher

Dr. G. Badra, National Liver Institute, Menoufia, Ägypten

Dr. E. Elshayeb, National Liver Institute, Menoufia, Ägypten

Prof. M. Shaban, National Liver Institute, Menoufia, Ägypten

Prof. E. Nezamy, Cairo, Ägypten

Dr. T. Sampaio, Rio de Janeiro, Brasilien

Dr. J. Popov, Grodno, Belarus

Dr. M. Koda, Tottori, Japan

Dr. R. Ciccocioppo, L' Aquila, Italien

#### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. Dr. med. Eckhart Hahn

Fellow of the American College of Physicians

Korrespondierendes Mitglied der American Association for the Study of the Liver

Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Klinische Informatik

Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik

Mitglied im Medizinischen Ausschuss des Bundesministeriums für Bildung und Forschung

Mitglied im Landesgesundheitsrat des Freistaates Bayern.

Editorial Board Zeitschrift für Gastroenterologie

Editorial Board Endoscopy

Editorial Board Journal of Alimentary Pharmacology and Therapeutics

Editorial Board Phytomedicine

Editorial Board Fortschritte der Medizin

Editorial Board Klinikarzt

Editorial Board Chirurgische Gastroenterologie

Editorial Board Biomedizinische Technik

Prof. Dr. Detlef Schuppan

Council Member, Int. Liaison Bureau, American Gastroenterological Association (AGA)

Scientific and Administrative Secretary der European Association for the Study of the Liver

Council Member, United European Gastroenterology Foundation (UEGF)

Council Member, International Association for the Study of the Liver (IASL)

Council Member, Liaison Bureau, American Gastroenterological Association (AGA)

Ärztlicher Beirat der Deutschen Zöliakiegesellschaft

Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Leberhilfe

Wissenschaftlicher Beirat des Hepatitis C Forums

Editorial Board, Journal of Hepatology

Editorial Board, Gut

Editorial Board, Gastroenterology

PD. Dr. Dr. G. Nusko

Editorial Board, Endoscopy

PD. Dr. J. Hochberger

Beirat der deutschen Gesellschaft für Endoskopie-Bildgebende Verfahren (DGE-BV)

PD. Dr. J. Ficker

Editorial Board European Respiratory Journal

Editorial Board Medizinische Klinik

Editorial Board Pneumologie

Editorial Board Somnologie

Editorial Board Occupational and Environmental Health

Editorial Board Brazilian Journal of Medical and Biological Research

#### Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Martin Raithel: Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) beim 107. Internistenkongress Prävalenz der Atopie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Harald Dormann: Deutscher Innovationspreis „Medizin und Gesundheit“

Detlef Schuppan: Jahrespreis der Deutschen Zöliakiegesellschaft 2000

"Stimulation autoreaktiver T-Lymphozyten durch Gewebetransglutaminase und deren Oligopeptide zur Epitopkartierung".

Martin Raithel: Posterpreis der European Histamine Research Society: „Induction of remission in steroid-dependent chronic active ulcerative colitis by fexofenadine, disodium cromoglycate and an amino acid based formula“, Rom Mai 2000

Christoph Herold: Posterpreis der bayerischen Gesellschaft für innere Medizin 2001.

Wolfgang Brückl: Posterpreis AGA Atlanta 2001: Mismatch repair deficiency is associated with a higher response rate and a longer survival time in palliative patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line chemotherapy.

Markus Wehler: Posterpreis der Dt. Gesellschaft für Verdauungskrankheiten und Stoffwechsel 2000: Prognostische Faktoren bei intensivpflichtigen Patienten mit Leberzirrhose.

Harald Dormann: Golden Helix award 2000.

Jürgen Hochberger: Posterpreis DGE-BV 2001:EASIE-Training Mukosektomie/ Polypektomie/Chromoendoskopie - ein neues strukturiertes Team-Trainingsprogramm für Ärzte/Assistenz am compactEASIE".

Jürgen Hochberger: Posterpreis bei der Tagung der Ges. für Gastroenterologie in Bayern vom 2001 Pilotprojekt EASIE-Multicenter-Training interventionelle Blutstillung. Prospektiver Vergleich eines zusätzlichen EASIE-Simulatortrainings mit der rein klinischen Ausbildung in endoskopischer Blutstillung in New York

Joachim Ficker: Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Schlaforschung und Schlafmedizin (DGSM) 1999: Oszilloresistometrie beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom.

#### Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses

23. 01. 1992: Symposium "Aktuelle Ernährungsmedizin"

20. 02. 1999/ 19. 02. 2000/ 17.02.2001: 21./22./ 23. Onkologische Fortbildungsveranstaltung

26.02. - 27.02.1999/ 25.02. - 26.02.2000/ 23. - 24.02.2001: 32./33./ 34. Erlanger Fortbildungstage in Praktischer Medizin

13. 03. 1999/ 13. 11. 1999/ 18. 03. 2000/ 18. 11.2000: 14./ 15./ 16./ 17. Pneumologische Fortbildungsveranstaltung

23. - 24.04.1999/ 07. - 08.04.2000/ 02. - 03.03.2001: 20/ 21./ 22. Erlanger Fortbildungskurs für Endoskopieschwestern und -pfleger

08. 05. 1999/ 13. 05. 2000/ 2.05.2001: 7./ 8./ 9. Erlanger Fortbildungstag für Endokrinologie und Stoffwechsel

11. / 12.06.1999: Erlanger Impfseminar

25. / 26. 06. 1999: X. Erlanger Klinische Konferenzen, Fortschritte und Trends der Inneren Medizin

29. / 30.08.1999: III. Internationales Symposium „Extragastroduodenale Manifestationen von H. pylori Infektion“ Krakau, Polen. Gemeinsame Kongressorganisation: Med. Klinik I der FAU Erlangen-Nürnberg und Inst. für Physiologie der Jagiellonen-Universität Krakau.

04. - 07. 10. 1999/ 23. - 25. 10.2000/ 09.-11.10.2001: 52./ 53./ 54. Erlanger Kurs für gastroenterologische Endoskopie u. Ultraschalldiagnostik

08. / 09. 10. 1999/ 12./13.10.2001: 34./ 36. Erlanger Tagung für Praktische Gastroenterologie und Hepatologie

24. 11. 1999: 9. Demling-Vorlesung, Prof. Dr. med. O. Stadelmann, Fürth

29.-3.5.2000: 35th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2000).

30.6./ 01.07.2000: XI. Erlanger Klinische Konferenzen, Ultraschall 2000: Bewährtes, Fortschritte, Trends

13.-16.9.2000: Forschungforum Fibrose, 55. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs und Stoffwechselerkrankungen, Hamburg

13.-16.9.2000: Forschungforum Sprue- Neues zu Epidemiologie und Pathogenese, 55. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs und Stoffwechselerkrankungen, Hamburg

26.10.2000: 35. Erlanger Tagung für Praktische Gastroenterologie und Hepatologie im Rahmen des XXVIII Kongreß der Ges. f. Gastroenterologie in Bayern e.V.

26.-28.10.2000, XXVIII. Kongreß der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e. V.

22. 11. 2000: 10. Ludwig-Demling-Vorlesung, Prof. Dr. med. P. Frühmorgen, Ludwigsburg, „Qualitätsmanagement in der Gastroenterologie - werden die Leitlinien zu Leidlinien?“

14.12.2000: Arzt-Patienten-Seminar mit der Selbsthilfe Hepatitis C, Nürnberg

26./27.01.2001. Jahrestagung der Sektion Nächtliche Atmungs- und Kreislaufstörungen in der Deutschen Gesellschaft. für Pneumologie (SNAK)

14./15.06.2001: German-Egyptian Society for Gastroenterology and Hepatology

22./23./24.06.2001: XII. Erlanger Klinische Konferenzen, Pneumologische Innovationen

17.11.2001: 18. Erlanger Pneumologisches Kolloquium

28.11.2001: 11. Ludwig-Demling-Vorlesung, Prof. Rösch, Frankfurt: „Refluxkrankheit der Speiseröhre – Geißel des neuen Milleniums“

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Kapsel-Endoskopie-System (Given-Imaging Ltd., Yoqneam, Israel )

Piezolith 3000 (R. Wolf GmbH)

Dye-Laser (Laserscope)

Siemens Sonoline Elegra Advanced (Siemens AG, Erlangen u. Issaquah, WA)

Siemens Sonoline Elegra Advanced (Siemens AG, Erlangen u. Issaquah, WA)

ATL HDI 5000 (ATL Corp., Bothell, WA)

Pneumologisches Schlaflabor mit 2 Meßplätzen (Standardpolysomnographie plus Möglichkeit zur kontinuierlichen invasiven Ösophagusdruckmessung, kontinuierlichen Blutdruckmessung, kontinuierlichen oszilloresisto-metrischen Messung der oberen Atemwegs impedanz, kontinuierlichen Messung der Puls-Transit-Zeit, Infrarot-Videometrie und Möglichkeit für komplexe Beatmungstherapie).

Light cycler Roche (Labor Schuppan)



## Medizinische Klinik II mit Poliklinik

### Lehrstuhl für Innere Medizin II (Kardiologie und Angiologie)

Department of Medicine II  
Chair of Medicine II (Cardiology and Angiology)

Ulmenweg 18, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-33911  
Fax: ++49 (0)9131/85-33838  
www.med2.med.uni-erlangen.de

#### Ansprechpartner / Contact:

Priv.-Doz. Dr. med. Frank A. Flachskampf  
Tel.: ++49 (0)9131/85-32961 oder -35000  
Fax: ++49 (0)9131/85-33838  
E-Mail: Frank.Flachskampf@rzmail.uni-erlangen.de

#### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Werner G. Daniel	Prof. Dr. med.	Werner.G.Daniel@rzmail.uni-erlangen.de	-33911
<i>Vorstand der Klinik / Chair of the Department</i>			
Stephan Achenbach	Priv.-Doz. Dr. med.	Stephan.Achenbach@rzmail.uni-erlangen.de	-33916, -33434
Frank A. Flachskampf	Priv.-Doz. Dr. med.	Frank.Flachskampf@rzmail.uni-erlangen.de	-32961,-33434
Josef Ludwig	Priv.-Doz. Dr. med.	Josef.Ludwig@web.de	-36940, -33434
Uwe Nixdorff	Priv.-Doz. Dr. med.	Uwe.Nixdorff@rzmail.uni-erlangen.de	-36911, -33434
Alois Wortmann	Priv.-Doz. Dr. med.	Alois.Wortmann@rzmail.uni-erlangen.de	-36913, -33434

#### Forschungsschwerpunkte

- Molekulare und Experimentelle Kardiologie
- Elektronenstrahltomographie/Computertomographie/  
Kernspintomographie
- Echokardiographie
- Invasive Kardiologie und Angiologie
- Elektrophysiologie

#### Research Focus

- Molecular and experimental cardiology
- Electron beam CT/ Computed Tomography/  
Magnetic resonance imaging
- Echocardiography
- Invasive Cardiology and Angiology
- Electrophysiology



## 1. Molekulare und Experimentelle Kardiologie

(1) Fragen zur therapeutischen Neovaskularisation sowie Reendothelialisierung beim Adulten mit dem langfristigen Forschungsziel einer Beeinflussung von Mechanismen der Arterio- und Angiogenese. Grundlage dieser Forschung sind u.a. neuere Literaturdaten über den Nachweis von endothelialen Progenitorzellen (Angioblasten) mit vaskulogenetischem Potential im peripheren Blut von Menschen. Die Arbeitsgruppe konzentriert sich dabei auf Projekte zur Isolierung dieser endothelialen Vorläuferzellen, ihrer Kultivierung, biologischen Charakterisierung sowie Studien zum Nachweis derartiger Zellen bei Patienten mit kardiovaskulären Krankheiten. In einem weiteren Schritt werden in-vitro Untersuchungen an isolierten deendothelialisierten Schweinekoronararterien sowie in-vivo Untersuchungen an einem Restenose-Modell der Arteria carotis der Ratte durchgeführt. Ziel ist es, Möglichkeiten einer beschleunigten Reendothelialisierung durch endotheliale Progenitorzellen sowie eine Verminderung der intimalen Hyperplasie und des Remodelings durch Schrumpfung der Adventitia zu erarbeiten.

(2) Einfluss von aktivierten Thrombozyten auf den Ischämie- und Reperfusionsschaden des Herzens: Thrombozyten sind für ihre Fähigkeit bekannt, durch die Bildung von Thromben zu einer Verlegung des koronaren Gefäßsystems beizutragen. Eigene Untersuchungen konnten zeigen, dass Thrombozyten auch direkte kardiodepressive Wirkungen im ischämischen und reperfundierten Herzen zu entfalten vermögen. Am Modell des isolierten, arbeitenden Meerschweinchenherzens sollen die Mechanismen dieser Schädigung nun weiter untersucht werden

(3) Inflammatorische / immunologische Mechanismen der Atherosklerose. Unter besonderer Berücksichtigung der immunmodulatorischen Moleküle CD40-CD154 sollen Mechanismen innerhalb der Atherogenese aufgedeckt werden. Bisherige Arbeiten konnten proinflammatorische Effekte von CD154 via Cyclooxygenase-2 und MIF-1a aufklären. Patientenstudien eruierten die Rolle des CD40-Systems in kardiovaskulären Erkrankungen wie z.B. akuten koronaren Syndromen und Hypercholesterolemie. Aber auch primär nicht-kardiologische Erkrankungen wie akute zerebrale Syndrome sowie der systemische Lupus erythematoses scheinen durch Hochregulation des CD40 Systems mit einer erhöhten kardiovaskulären Komplikationsrate assoziiert zu sein.

(4) Die Rolle von dendritischen Zellen innerhalb der Atherogenese. Dendritische Zellen scheinen mit großer Wahrscheinlichkeit eine Rolle bei der Atherosklerose zu spielen, sind sie doch von zentraler Bedeutung bei der Aktivierung von T Lymphozyten. Immunhistochemische Untersuchungen an atherosklerotischen Plaques sowie Experimente mit Kulturen von dendritischen Zellen sollen die Bedeutung dieses Zelltyps für die Atherosklerose erarbeiten.

(5) Inflammatorische Mechanismen bei der chronischen Herzinsuffizienz. In klinischen Studien wie auch im Tiermodell soll die Bedeutung von entzündlichen Mechanismen bei der

chronischen Herzinsuffizienz untersucht werden. Pharmakologische Studien (u.a. mit ACE-Hemmern) sollen den Nutzen einer anti-inflammatorischen Therapie für dieses Krankheitsbild eruieren.

(6) Endothelzellen und ‚connective tissue growth factor (CTGF)‘. Über die Bedeutung des Fibrosefaktors CTGF in Endothelzellen gibt es derzeit kaum Daten. Das Projekt zielt ab auf Untersuchungen zu Regulationsmechanismen von CTGF in menschlichen Endothelzellen und dessen Beitrag zur Plaqueentstehung wie auch Restenose.

Mitarbeiter: Dr. C. Garlichs, Dr. C. Seligmann, Dr. C. Stumpf, Dr. A. Yilmaz, Dipl.-Biol. C. Graffy, Dipl.-Pharmazeut S. Eskafi, Dr. M. Kusus, S. Fateh, H. Zang

## Molecular and experimental cardiology

(1) Therapeutical neovascularisation and reendothelialisation in patients with cardiovascular diseases are potential new means to overcome chronic myocardial ischemia or restenosis after PTCA. In our new laboratory of molecular cardiology at the university of Erlangen-Nürnberg, we focus on endothelial progenitor cells, which have been recently detected in peripheral blood of patients. These cells possess vasculogenetic potential. Our research work deals with the isolation of endothelial progenitor cells, their cultivation and biological characterization, and studies about the role of these cells in patients with different cardiovascular diseases. Further studies on isolated coronary arteries of pigs as well as in animal-models of restenosis should show the possibilities of accelerated reendothelialisation by endothelial progenitor cells in order to reduce intimal hyperplasia after PTCA.

(2) Influence of activated platelets on the ischemia- and reperfusion-induced injury of the heart: Platelets are known for their potential to occlude coronary vessels via thrombus formation. Recent studies of our group revealed that platelets mediate direct cardiodepressive effects, too. In further studies, we want to identify the mechanisms of these effects using a model of isolated, pressure-volume work performing guinea pig hearts.

(3) Inflammatory / immunological mechanisms play an essential role in atherogenesis. Recent research in atherosclerosis focused on the significance of the immunoregulatory molecule CD40-CD154 in this process. According to our results, CD154 acts proatherogenic in part through upregulation of cyclooxygenase-2 and MIF-1a. Studies in patients revealed significant upregulation of CD40-CD154 in patients with acute coronary syndromes, patients with moderate hypercholesterolemia, acute cerebral infarctions as well as in systemic lupus erythematoses.

(4) Investigations about the role of dendritic cells in atherogenesis. Through their ability to activate T cells, which play a prominent role in atherosclerosis, dendritic cells are potential candidates for therapeutic interventions.

(5) Chronic heart failure is accompanied by the upregulation of inflammatory pathways. Anti-inflammatory strategies have been proved to be effective in inhibiting the progression of heart failure. In our project, we try to detect further inflammatory pathways with the potential for therapeutic interventions.

(6) Evaluation of 'connective tissue growth factor' and its role in restenosis after angioplasty.

Investigators: Dr. C. Garlichs, Dr. C. Seligmann, Dr. C. Stumpf, Dr. A. Yilmaz, Dipl.-Biol. C. Graffy, Dipl.-Pharmazeut S. Eskafi, Dr. S. Kusus

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: A. Schmeißer, C. Garlichs*  
IZKF Erlangen, Teilprojekt B29, „Untersuchungen zu endothelialen Progenitorzellen“  
Laufzeit: 1999-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: A. Schmeißer*  
ELAN, AZ: 98.07.37.1 „Untersuchungen zum Auftreten von postembryonalen endothelialen Progenitorzellen in vivo sowie zu deren Proliferations- und Differenzierungsverhalten unter spezifischen angiogenetischen Stimulationsbedingungen in vitro“  
Bewilligt: 19.04.1999

*Projektleiter / Principal Investigator: C. Stumpf, C. Garlichs*  
ELAN, AZ: 00.11.03.1, „Untersuchungen zur Rolle der CD40-CD40 Ligand-Interaktion bei der chronischen Herzinsuffizienz“  
Bewilligt: 21.12.2000

*Projektleiter / Principal Investigator: A. Schmidt, C. Garlichs, U. Nixdorff, F. Flachskampf*  
ELAN, AZ: 00.08.11.1, „Wirkung von diagnostischem Ultraschall auf die Integrität bzw. Funktion von menschlichen Endothelzellen“  
Bewilligt: 12.02.2001

*Projektleiter / Principal Investigator: S. Fateh, C. Garlichs*  
ELAN, AZ: 00.08.18.1, „Membranglykoproteine bei Ischämie“  
Bewilligt: 20.12.2000

*Projektleiter / Principal Investigator: C. Garlichs*  
DFG, GRK 750, „CD40-CD154 Interaktionen bei Hypercholesterolemie“  
Laufzeit: 2001-2004

*Projektleiter / Principal Investigator: C. Garlichs*  
Klinische Forschergruppe Erlangen ‚Pathomechanismen bei arterieller Hypertonie‘  
„Entzündliche Pathomechanismen bei arterieller Hypertonie unter besonderer Berücksichtigung von CD40-CD154 Interaktionen“  
Laufzeit: 2001-2004

*Projektleiter / Principal Investigator: C. Seligmann*  
ELAN, AZ 00.06.06.1, „Myokardiale Dysfunktion“  
Bewilligt: 7/2000

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Tschöpe C, Walther T, Yu M, Koch M, Seligmann C, Heringer-Walther S, Pesquero JB, Bader M, Schultheiss HP, Unger T. (1999) Myocardial expression of rat bradykinin receptors and two tissue kallikrein genes in experimental diabetes. *Immunopharmacology* 44: 35-42.

Garlichs CD, Beyer J, Zhang H, Schmeißer A, Plötze K, Mugge A, Schellong S, Daniel WG. (2000) Decreased plasma concentrations of L-hydroxy-arginine as a marker of reduced NO formation in patients with combined cardiovascular risk factors. *J Lab Clin Med* 135: 419-25.

Seligmann C, Schimmer M, Bock A, Leitsch T, Simsek Y, Tschöpe C, Schultheiss HP (2000). A thrombocyte-induced myocardial dysfunction in the ischemic and reperfused guinea pig heart is mediated by reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med*. 29: 1244-1251.

Garlichs CD, John S, Schmeißer A, Eskafi S, Stumpf C, Karl M, Goppelt-Struebe M, Schmieder R, Daniel WG (2001). Upregulation of CD40-CD40 ligand (CD154) in patients with moderate hypercholesterolemia. *Circulation* 104: 2395-400

Garlichs CD, Eskafi S, Raaz D, Schmidt A, Ludwig J, Herrmann M, Klinghammer L, Daniel WG, Schmeißer A (2001) Patients with unstable angina express enhanced levels of membrane-bound CD40 ligand on platelets. *Heart* 86: 649-55

Schmeißer A, Garlichs CD, Zhang H, Eskafi S, Graffy C, Ludwig J, Strasser RH, Daniel WG. (2001) Monocytes coexpress endothelial and macrophagocytic lineage markers and form cord-like structures in Matrigel under angiogenic conditions. *Cardiovasc Res*. 49: 671-680

Seligmann C, Bock A, Leitsch T, Schimmer M, Simsek Y, Schultheiss HP (2001) Polymorphonuclear granulocytes induce myocardial dysfunction during ischemia and in later reperfusion of hearts exposed to low-flow ischemia. *J Leukoc Biol*. 69: 727-731.

## 2. Elektronenstrahltomographie / Computertomographie / Kernspintomographie

(1) Methodische Arbeiten und klinische Studien zum Nachweis koronarer Kalzifizierungen mittels Elektronenstrahltomographie und Mehrzeilen Spiral-CT, zur Progression koronarer Kalzifizierungen und zum Zusammenhang zwischen Kalzifizierungen der Koronararterien und der Aortenklappe.

(2) Methodische und klinische Studien zur nichtinvasiven Koronarangiographie mittels Elektronenstrahltomographie und Mehrzeilen-Spiral-CT (Kooperation mit dem Institut für Diagnostische Radiologie (Prof. Dr. med. W. Bautz) und dem Institut für Medizinische Physik (Prof. Dr. W. Kalender))

(3) Methodische und klinische Arbeiten zur Magnetresonanztomographie mit Breathhold- und Navigator-Echo-Sequenzen

(4) Untersuchungen zur Beurteilung der myokardialen Nekrose und Vitalität durch Kernspintomographie mittels "late enhancement".

(5) Entwicklung und Validierung von Datenverarbeitungsmethoden zur 2- und 3-dimensionalen Bildrekonstruktion im Rahmen der Koronararteriendarstellung mit EBT, MSCT und MRT.

(6) Teilnahme am DFG-Gradiertenkolleg 750 "Vaskuläre Schäden an Herz und Niere: Pathogenese und Diagnostik" mit dem Projekt "Charakterisierung atherosklerotischer Plaques mittels Kernspintomographie"

Mitarbeiter: PD Dr. S. Achenbach, Dr. D.Ropers, Dr. M. Regenfus, Dr. K. Pohle, Dr. T.Menendez, Dr. T. Giesler, R. Mäffert, Dr. M. Kusus, Dr. C. Schlundt, Dr. J. v. Erffa, G.Muschiol (MTRA)

## Electron beam CT / Multislice spiral CT / Magnetic resonance imaging

(1) Methodological and clinical investigations of coronary calcium detection as well as the investigation of coronary calcium progression by electron beam CT and multislice spiral CT. Investigation of the relationship between the progression of aortic valve calcifications and the extent of progression of coronary artery calcifications.

(2) Methodological and clinical studies concerning the use of electron beam CT and multi-slice spiral CT for non-invasive coronary angiography (collaboration with the Department of Radiology (Prof. Dr. med. W. Bautz) and the

Institute of Medical Physics (Prof. Dr. med. W. Kalender)

(3) Use of magnetic resonance imaging for coronary artery visualization with breathhold and navigator-echo-techniques

(4) Investigation of myocardial necrosis and viability by magnetic resonance imaging

(5) Validation of image reconstruction methods for 2- and 3-dimensional coronary artery visualization.

(6) Participation in the Graduate Studies Program 750 of the Deutsche Forschungsgemeinschaft "Cardiac and Renal Vascular Damage: Pathogenesis and Diagnosis" with the project "Characterization of atherosclerotic plaque using MRI"

Investigators: PD Dr. S. Achenbach, Dr. D. Ropers, Dr. M. Regenfus, Dr. K. Pohle, Dr. T. Menendez, Dr. T. Giesler, R. Mäffert, Dr. M. Kusus, Dr. C. Schlundt, Dr. J. v. Erffa, G. Muschiol (MTRA)

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Imatron Inc, South San Francisco, USA

Northwestern University, Chicago

Dr. Paolo Raggi, Center of Noninvasive Cardiac Imaging, Tulane Univ., New Orleans, USA

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: S. Achenbach*

ELAN, 00.10.30.1, "Nichtinvasive Koronarangiographie mittels Mehrzeilen-Spiral CT"

Bewilligt: 30.12.2000

*Projektleiter / Principal Investigator: M. Kusus, S. Achenbach*

ELAN 00.03.29.1, "Koronarkalzifizierungen bei systemischem Lupus erythematoses",

Bewilligt: 18.10.2000

*Projektleiter / Principal Investigator: D. Ropers*

ELAN, 99.08.31.1, "Wertigkeit der Elektronenstrahltomographie im Vergleich zur Stressechokardiographie bei der nichtinvasiven Erfassung signifikanter Koronararterienstenosen"

Bewilligt: 1.12.1999

*Projektleiter / Principal Investigator: K. Pohle*

ELAN 98.10.07.1, "Magnetokardiographie zur Risikostatifikation"

Bewilligt: 29.9.1999

*Projektleiter / Principal Investigator: S. Achenbach*

Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, MOS/2000, "Vergleich von 2- und 3-dimensionalen Bildrekonstruktionsverfahren zur Darstellung der Koronararterien mittels Elektronenstrahltomographie"

Bewilligt: 28.8.2000

*Projektleiter / Principal Investigator: M. Regenfus*

ELAN, 98.08.03.1, "Koronare Flußreserve nach STENT-Implantation"

Bewilligt: 8.2.1999

*Projektleiter / Principal Investigator: T. Menedez*

ELAN, 99.07.26.1, "Nichtinvasive Diagnostik fetaler Herzaktivität mittels Magnetokardiographie (MKG) bei gesunden Feten sowie Risikograviditäten".

Bewilligt: 12.7.2001

*Projektleiter / Principal Investigator: S. Achenbach*

Deutsche Stiftung für Herzforschung, "Ermittlung der Bewegungsgeschwindigkeit der Koronararterien aus dem biplanen Koronarangiogramm"

Bewilligt: 26.6.2001

*Projektleiter / Principal Investigator: S. Achenbach*

Wilhelm Sander-Stiftung, 98.071.1, "Einsatz der Elektronenstrahltomographie zur nichtinvasiven Diagnose signifikanter Koronararterienstenosen bei Patienten vor geplantem Herzklappenersatz"

Bewilligt: 17.2.1999

*Projektleiter / Principal Investigator: D. Ropers*

ADUMED-Stiftung, "Vergleich der nichtinvasiven Koronarangiographie mittels Kernspintomographie und Elektronenstrahltomographie zur Darstellung signifikanter Rezidivstenosen nach PTCA"

Bewilligt: 07.03.1998

*Projektleiter / Principal Investigator: S. Achenbach*

Genzyme AG, Multizentrische Studie "GTC-49-301"

*Projektleiter / Principal Investigator: S. Achenbach*

Bayer Vital AG, "Beurteilung der Progression koronarer Kalzifizierungen unter medikamentöser Therapie mit Cerivastatin"

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Achenbach S, Moshage W. (1999) Magnetocardiography - research tool or diagnostic modality with potential clinical value? In: Yoshimoto T, Kotani M, Kuriki S, Karibe H, Nakasato N (eds): Recent Advances in Biomagnetism. Tohoku University Press, Sendai, 990-993

Kessler W, Laub G, Achenbach S, Ropers D, Moshage W, Daniel WG. (1999) Coronary arteries: MR angiography with fast contrast-enhanced three-dimensional breath-hold imaging - initial experience. *Radiology* 210: 566-572

Menendez T, Beinder E, Achenbach S, Hofbeck M, Daniel WG, Moshage W. (1999) Clinical aspects of fetal magnetocardiography. *Frontiers in Fetal Health* 1: 4-5

Achenbach S, Ropers D, Holle J, Muschiol G, Daniel WG, Moshage W. (2000) In-plane coronary arterial motion velocity: Measurement with electron-beam CT. *Radiology* 216: 457-463

Achenbach S, Ropers D, Regenfus M, Muschiol G, Daniel WG, Moshage W. (2000) Contrast-enhanced electron-beam CT to analyze the coronary arteries in patients after acute myocardial infarction. *Heart* 84: 489-493

Achenbach S, Ulzheimer S, Baum U, Kachelrieß B, Ropers D, Giesler T, Bautz W, Daniel WG, Kalender W, Moshage W. (2000) Non-invasive coronary angiography by retrospectively ECG-gated multi-slice spiral CT. *Circulation* 102: 2823-2828

Menendez T, Achenbach S, Beinder E, Hofbeck M, Schmid O, Singer H, Moshage W, Daniel WG. (2000) Prenatal diagnosis of QT prolongation by magnetocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol* 23: 1305-1307

Regenfus M, Ropers D, Achenbach S, Kessler W, Laub G, Daniel WG, Moshage W. (2000) Noninvasive detection of coronary artery stenosis using contrast-enhanced 3D breath-hold magnetic resonance coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 36: 44-50

Achenbach S, Ropers D, Möhlenkamp S, Schmermund A, Muschiol G, Groth J, Kusus M, Regenfus M, Daniel WG, Erbel R, Moshage W. (2001) Variability of repeated coronary artery calcification measurements by electron beam tomography. *Am J Cardiol* 87: 210-213

Achenbach S, Giesler T, Ropers D, Ulzheimer S, Derlien H, Schulte C, Wenkel E, Moshage W, Bautz W, Daniel WG, Kalender A, Baum U. (2001) Detection of coronary artery stenoses by contrast-enhanced, retrospectively ECG-gated, multi-slice spiral CT. *Circulation* 103: 2535-2538

Achenbach S, Daniel WG, Moshage M. (2001) Recommendations for standardization of EBT and MSCT scanning. *Herz* 26: 273-277

Achenbach S, Meissner F, Ropers D, Pohle K, Kusus M, Muschiol G, Daniel WG, Moshage W. (2001) Overlapping cross-sections significantly improve the reproducibility of coronary calcium measurements by electron beam tomography: a phantom study. *J Comput Assist Tomogr* 25: 569-573

Achenbach S, Ropers D, Regenfus M, Pohle K, Giesler T, Moshage W, Daniel WG. (2001) Noninvasive coronary angiography by magnetic resonance imaging, electron-beam computed tomography, and multislice computed tomography. *Am J Cardiol* 88: 70E-73E

Achenbach S. (2001) The role of imaging in cardiovascular epidemiology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 24: 228-229

Achenbach S, Daniel WG. (2001) Noninvasive coronary angiography - an acceptable alternative? *N Engl J Med* 345: 1909-1910

Menendez T, Achenbach S, Beinder E, Hofbeck M, Klinghammer L, Singer H, Moshage W, Daniel WG. (2001) Usefulness of magnetocardiography for the investigation of fetal arrhythmias. *Am J Cardiol* 88: 334-336

Moshage W, Achenbach S, Daniel WG. (2001) Novel approaches to the non-invasive diagnosis of coronary-artery disease. *Nephrol Dial Transplant* 16: 21-28

Pohle K, Mäffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis N, Daniel WG, Achenbach S. (2001) Progression of aortic valve calcification. Association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation* 104: 1927-1932

Ropers D, Moshage W, Daniel WG, Jessl J, Gottwik M, Achenbach S. (2001) Visualization of coronary artery anomalies and their course by contrast-enhanced electron beam tomography and three-dimensional reconstruction. *Am J Cardiol* 87: 193-197

Ropers D, Ulzheimer S, Wenkel E, Baum U, Giesler T, Derlien H, Moshage W, Bautz WA, Daniel WG, Kalender WA, Achenbach S. (2001) Investigation of aorto-coronary bypass grafts by multislice spiral computed tomography with electro-cardiographic-gated image reconstruction. *Am J Cardiol* 88: 792-795

### 3. Echokardiographie

- (1) Untersuchung der systolischen und diastolischen Myokardfunktion bei chronischer und akuter KHK mittels Gewebedoppler und Strain rate imaging. Besonderes Augenmerk liegt hierbei auf der Erfassung der myokardialen Verformung bei akuter Ischämie und der Detektion von vitalem Myokard in kontraktionsgeminderten Regionen.
- (2) Methodische Verbesserung der Stress-Echokardiographie, insbesondere durch Einsatz der „Harmonischen Bildgebung“ sowie des Gewebedopplers und abgeleiteter Parameter (Strain rate imaging). Ein weiteres Projekt befaßt sich mit dem prognostischen Wert der Stressechokardiographie bei angiographisch intermediären Koronarstenosen.
- (3) Intravenöse Kontrastechokardiographie zur Beurteilung der myokardialen Perfusion und der verbesserten Endokardkonturerkennung.
- (4) In vitro-Bioeffekte von Ultraschall und Ultraschallkontrastmitteln auf Endothelzellen. Mit diesem Projekt Teilnahme am DFG-Graduiertenkolleg 750 „Vaskuläre Schäden an Herz und Niere: Pathogenese und Diagnostik“
- (5) Evaluierung der Funktion von in vitro hergestelltem kardiomyozytären gewebeähnlichen Zellverbänden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (Leiter: Prof. Dr. Eschenhagen).  
Mitarbeiter: PD Dr.F.A.Flachskampf, PD Dr.U.Nixdorff, Dr.J.U.Voigt, Dr.G.Wasmeier.

### Echocardiography

- (1) Analysis of systolic and diastolic myocardial function in chronic and acute coronary artery disease by tissue Doppler and strain rate imaging. The focus of the work is on the assessment of myocardial deformation during acute ischemia and on the detection of viable myocardium in areas of impaired contraction.
- (2) Improvements in stress echo methodology by Harmonic Imaging, tissue Doppler and strain rate imaging. Another project in the area of stress echo assesses the prognostic value of stress echo in the presence of angiographically intermediate coronary stenoses.
- (3) Intravenous myocardial contrast echocardiography for the assessment of myocardial perfusion and improved endocardial border detection.
- (4) Bioeffects of ultrasound and ultrasound contrast in vitro on endothelial cultures. This project is part of the Graduate Studies Program 750 of the Deutsche Forschungsgemeinschaft "Cardiac and Renal Vascular Damage: Pathogenesis and Diagnosis"

(5) Functional evaluation of engineered cardiomyocyte tissue (in cooperation with the Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (Director: Prof. Dr. Eschenhagen).

Investigators: PD Dr.F.A.Flachskampf, PD Dr.U.Nixdorff, Dr.J.U.Voigt, Dr.G.Wasmeier

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: U. Nixdorff*

ELAN, AZ.98.10.01.1, "Gewebe-Doppler-Echokardiographie"

*Projektleiter / Principal Investigator: U. Nixdorff*

ELAN, AZ.98.10.02.1, "Kontrastechokardiographie"

*Projektleiter / Principal Investigator: U. Nixdorff*

Staedtler-Stiftung, Nürnberg, "Strain rate imaging: Implementierung in die Dobutamin-Strebechokardiographie"

*Projektleiter / Principal Investigator: JU Voigt*

ELAN, AZ 01.08.31.1, „Echokardiographische Kontraktionsmessung zum Nachweis myokardialer Vitalität“

*Projektleiter / Principal Investigator: F. Flachskampf*

GRK „Vaskuläre Schäden an Herz und Niere: Pathogenese und Diagnostik“, Teilprojekt „Wirkung von Ultraschallenergie auf das Gefäßendothel und die Intimaproliferation nach Stentimplantation“

*Projektleiter / Principal Investigator: F. Flachskampf*

Nycomed-Amersham, "Multizentrische Studie zum Vergleich Sonazoid-Optison"

*Projektleiter / Principal Investigator: U. Nixdorff*

Aventis, "ACE (Anticoagulation for Cardioversion with Enoxaparin)"

*Projektleiter / Principal Investigator: U. Nixdorff*

Schering Deutschland, „Myokardkontrastechokardiographie bei hochgradigen Koronarstenosen“

*Projektleiter / Principal Investigator: U. Nixdorff*

AstraZeneca, "CHARM (Candesartan cilexetil [Candesartan] in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity)"

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Binder T, Assayag P, Baer F, Flachskampf F, Kamp O, Nienaber C, Nihoyannopoulos P, Pierard L, Steg G, Vanoverschelde JL, Van der Wouw P, Meland N, Marelli C, Lindvall K. (1999) NC100100, a new echo contrast agent for the assessment of myocardial perfusion - safety and comparison with MIBI-SPECT in a randomized multicenter study. *Clin Cardiol* 22: 273-82

Brück M, Nixdorff U, von Korn H, Feyrer R, Papadopoulos T, Helm G, Janka R, Mardin C, Strnad V, Daniel WG. (2000) Generalisiertes hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom mit Infiltration des linken Vorhofs und der Nervi optici mit bilateraler Amaurosis. *Tumordiagn u Ther* 21: 107-112

Flachskampf FA, Daniel WG. (2000) The role of transesophageal echocardiography in infective endocarditis (editorial). *Heart* 83: 0-1.

Flachskampf FA, Daniel WG. (2000) Aortic dissection. *Cardiol Clinics* 18: 807-17

Kukulski T, Voigt JU, Wilkeshoff UM, Strotmann JM, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR (2000) A Comparison of Regional Myocardial Velocity Information Derived by Pulsed and Colour Doppler Techniques. An In Vitro and in Vivo Study. *Echocardiography* 17: 639-651

Thomas K, Nixdorff U, Manger B, Geiler T, Lorenz H-M, Faller G, Moshage W. (2000) Myokardiale Beteiligung des Eosinophilie-Syndroms bei einer Fadenwurminfektion. Nachweis regionaler Myokardrestriktion mittels Pulswellen-Gewebe-Doppler-Echokardiographie. *Med Klin* 95: 163-7

Voelker W, Metzger F, Fehske W, Flachskampf FA, von Bibra H, Brennecke R, Mohr-Kahaly S, Kneissl GD, Hoffmeister HM, Engberding R, Funck RC, Erbel R. (2000) Eine standardisierte Dokumentationsstruktur zur Befunddokumentation in der Echokardiographie. Für den Arbeitskreis Standardisierung und LV-Funktion der Arbeitsgruppe Kardiovaskulärer Ultraschall der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung. *Z Kardiol* 89: 176-85

Voigt JU, Arnold MF, Karlsson M, Hübbert L, Kukulski T, Hatle L, Sutherland GR (2000) Assessment of regional longitudinal myocardial strain rate derived from Doppler myocardial imaging indices in normal and infarcted myocardium. *J Am Soc Echo* 13: 588-598

Flachskampf FA, Decoodt P, Fraser AG, Daniel WG, Roelandt JRTC. (2001) Recommendations for performing transesophageal echocardiography. *Eur J Echocardiography* 2: 8-21

Frielingsdorf J, Franke A, Kühl HP, Hess OM, Flachskampf FA. (2001) Evaluation of septal hypertrophy and systolic function in different diseases that cause left ventricular hypertrophy. A 3-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 14: 370-7

J Strotmann, B Janerot-Sjöberg, P Kimme, B Fröhlich, JU Voigt, A Schreckenberger, B Wranne, B Olstadt, L Hatle, G Sutherland (2001) The combined effect of acute betablockade and pacing induced heart rate variation on normal longitudinal and circumferential regional myocardial function - A cardiac ultrasound study. *Eur J Echocardiogr* 1: 184-195

MA Arnold, JU Voigt, T Kukulski, B Wranne, GR Sutherland, L Hatle (2001) Does Atrioventricular Ring Motion Always Distinguish Restriction from Constriction? A Doppler Myocardial Imaging Study. *J Am Soc Echo* 14: 391-95

Nixdorff U, Matschke C, Winklmaier M, Flachskampf FA, Ludwig J, Pohle K, Land M, Gefeller O, Daniel WG. (2001) Native tissue second harmonic imaging improves endocardial and epicardial border definition in dobutamine stress echocardiography. *Eur J Echocardiography* 2: 52-61

Von Korn H, Daniel WG, Nixdorff U. (2001) A rare cause of cardiomyopathy: the systemic inflammation response syndrome (SIRS). *Heart* 86: 362

#### 4. Invasive Kardiologie und Angiologie

(1) Anwendung innovativer Kathetertechniken und Kathetermaterialien bei der Behandlung von koronaren und peripheren Gefäßobstruktionen. Insbesondere wurde der Wert des Radialis-Zugangs bei koronaren und peripheren Interventionen, die Rolle neuer Verfahren zur Prävention der distalen Embolisation bei Koronarinterventionen, sowie die Behandlung von Bifurkationsstenosen untersucht.

(2) Prävention der Rezidivstenose nach Stentimplantation durch Brachytherapie. In Zusammenarbeit mit der Klinik für Strahlentherapie (Prof.Dr.R.Sauer, PD Dr.V.Strnad) wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der intrakoronaren Anwendung einer  $\beta$ -Strahlenquelle (90S/90Y) mit definierter „hoher“ Dosis (24Gy) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nach Stentimplantation untersucht. Begleitend zu den klinischen Untersuchungen wurden Tierversuche zu diesem Thema am Montreal Heart Institut in Kanada (Dr.Bonan) und In-vitro-Untersuchungen an Zellkulturen in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Molekulare Kardiologie der Med.Klinik II durchgeführt.

(3) Wirkmechanismus der externen Gegenpulsation.

(4) Intrakoronare Sonotherapie zur Prävention der In-Stent-Restenose (Teilnahme an der multizentrischen, randomisierten, plazebokontrollierten Euro-SPAH-Studie).

Mitarbeiter: PD Dr. J. Ludwig, Dr. J. Bremer, Dr. H. von Korn, Dr. D. Scheinert, Dr. M. Brück, Dr. D. Werner, PD Dr. F. A. Flachskampf, Dr. S. Mang.

#### Invasive Cardiology and Angiology

(1) New catheter-based approaches to coronary and peripheral arterial disease. This included the value of the radial access for coronary and peripheral interventions, use of new devices for the prevention of peripheral thromboembolism during coronary interventions, and techniques for the treatment of coronary bifurcation stenoses.

(2) Prevention of restenosis following stent implantation. In collaboration with the Department of Radiooncology (Prof.Dr.R.Sauer, PD Dr.V.Strnad) safety and efficacy of intra-coronary irradiation after stenting using a beta source (90S/90Y) with a defined "high" dose (24 Gy) were investigated in patients with coronary artery disease. In addition to the clinical studies animal studies were performed at the Montreal Heart Institute (Dr.Bonan) as well as in vitro studies using vascular cell cultures.

(3) Therapeutic mechanisms of pneumatic external counterpulsation.

(4) Intracoronary sonotherapy for the prevention of in-stent-restenosis (multicentric, randomized, placebo-controlled Euro-SPAH study).

Investigators: PD Dr. J. Ludwig, Dr. J. Bremer, Dr. H. von Korn, Dr. D. Scheinert, Dr. M. Brück, Dr. D. Werner, PD Dr. F. A. Flachskampf, Dr. S. Mang.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

R. Bonan, MD, Montreal Heart Institute, Montreal, Canada

M.C. Morice, MD, Institut Jacques Cartier, Massy, France

M. Leon, MD, G. Stone, MD, Cardiovascular Research Foundation, New York, USA

D. Holmes, MD, Mayo Clinic, Rochester, USA

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: J. Ludwig

Fa. Guerbet, „Hexabrix bei akutem Myokardinfarkt“

Projektleiter / Principal Investigator: J. Ludwig

Fa. MSD, „Tirograft-Studie: Nutzen von Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten bei ACB Interventionen“

Projektleiter / Principal Investigator: J. Ludwig

Fa Novoste, „De Novo Stenting und Brachytherapie“

Projektleiter / Principal Investigator: D. Werner

Vasomedical Inc., Westbury, NY, USA, „Studien zum Wirkmechanismus der externen Gegenpulsation“

Projektleiter / Principal Investigator: D. Werner

Fa Biotronik, „Antithrombogene Stentbeschichtung bei Brachytherapie“

Projektleiter / Principal Investigator: D. Werner

Fresenius-Stiftung, „Nephrologisch-kardiologische Studie zum Stellenwert der simultanen Hämodialyse während der Koronarangiographie zur Verhinderung der Kontrastmittelnephrotoxizität bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“

Projektleiter / Principal Investigator: F. Flachskampf

Pharmasonics Inc, Euro-SPAH-Studie

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Werner D, Schneider M, Weise M, Nonnast-Daniel B, Daniel WG. (1999)

Pneumatic external counterpulsation: a new noninvasive method to improve organ perfusion. *Am J Cardiol* 84: 950-2, A7-8.

Nellessen U, Inselmann G, Ludwig J, Jahns R, Capell AJ, Eigel P. (2000) Rest and exercise hemodynamics before and after valve replacement—a combined Doppler/catheter study. *Clin Cardiol*. 23: 32-8.

Scheinert D, Schroder M, Steinkamp H, Ludwig J, Biamino G. (2000) Treatment of iliac artery aneurysms by percutaneous implantation of stent grafts. *Circulation* 102 (Suppl 3): III253-8.

Scheinert D, Ludwig J, Steinkamp H, Schroder M, Balzer JO, Biamino G. (2000) Treatment of catheter-induced iliac artery injuries with self-expanding endografts. *J Endovasc Ther*. 7: 213-20.

Bruock M, Ludwig J, von Korn H, Maeffert R, Daniel WG.(2001) Rescue thrombectomy after stent implantation in a degenerating aortocoronary bypass. *Med Klin*.96: 681-4

Buheitel G, Ludwig J, Hofbeck M. (2001) Transcatheter occlusion of a large coronary arterial fistula with new detachable platinum microcoils. *Cardiol Young* 11: 571-3

Garlichs CD, Eskafi S, Raaz D, Schmidt A, Ludwig J, Herrmann M, Klinghammer L, Daniel WG, Schmeisser A. (2001) Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets. *Heart* 86: 649-55

Scheinert D, Ludwig J, Schroder M, Braunlich S, Balzer JO, Biamino G. (2001) Pseudoaneurysm formation at the site of external iliac artery stents: percutaneous stent-graft treatment. *J Endovasc Ther.* 8: 303-7.

Scheinert D, Schroder M, Ludwig J, Braunlich S, Mockel M, Flachskampf FA, Balzer JO, Biamino G. (2001) Stent-supported recanalization of chronic iliac artery occlusions. *Am J Med.* 110: 708-15.

Scheinert D, Bränlich S, Nonnast-Daniel B, Schroeder M, Schmidt A, Biamino G, Daniel WG, Ludwig J. (2001) Transradial approach for renal artery stenting. *Cath Cardiovasc Interv.* 54: 442-7

Schmeisser A, Garlichs CD, Zhang H, Eskafi S, Gruffy C, Ludwig J, Strasser RH, Daniel WG. (2001) Monocytes coexpress endothelial and macrophagocytic lineage markers and form cord-like structures in Matrigel under angiogenic conditions. *Cardiovasc Res.* 16: 671-80.

## 5. Elektrophysiologie

(1) Biventrikuläre Herzschrittmacherstimulation bei Patienten mit Herzinsuffizienz zur Verbesserung der Hämodynamik (Schrittmacher-Implantation im Katheterlabor, ambulante Nachuntersuchungen in der Rhythmusambulanz mit Erhebung des klinischen Verlaufes und echokardiographischer Evaluierung der Hämodynamik).

(2) Closed-Loop Stimulation (Inos-Schrittmacher). Mit der „Closed Loop“ Frequenzadaptation steht ein Algorithmus zur Verfügung, der sein Sensorsignal über die Impedanzmessung aus der Kontraktionsdynamik des Myokards ableitet. Im Inos-CLS-Trial wird die Effektivität der Frequenzregulation bezüglich einer physiologischen Stimulationsfrequenz unter aeroben und anaeroben Belastungen laufbandspiroergometrisch evaluiert.

(3) ICD-Morphologie-Detektionserkennung. Zur Verbesserung der Detektion echter ventrikulärer Arrhythmien wurde neben dem „Sudden Onset“ und der „Rate Stability“ ein neuer Algorithmus entwickelt, der auf der QRS-Morphologie beruht. Es handelt sich um eine Morphologie-Diskrimination ventrikulärer versus supraventrikulärer Tachykardien durch Intervallinterpretation des vorherrschenden bipolar abgeleiteten ventrikulären Signals in prozentualer Übereinstimmung mit einem gespeicherten Muster von Grundrhythmus-QRS-Komplexen.

(4) Konnexin-Metabolismus bei Vorhofflimmern (Ex-vivo Untersuchungen an intraoperativen Vorhofbiopsien bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern).

Mitarbeiter: **Dr. S. Kuly, Dr. M. Wilhelm, Dr. U. Hartung**

## Electrophysiology

(1) Detection of ventricular arrhythmias by implantable defibrillators using a novel algorithm based on a analysis of correlation between newly registered ventricular signals with previously acquired morphologies.

(2) Biventricular pacing in congestive heart failure (resynchronization therapy). Biventricular pacemakers are

implanted in the catheterization laboratory and chronic hemodynamic effects are evaluated clinically and by echocardiography.

(3) Closed loop stimulation of Inos pacemakers. This type of stimulation is based on sensing myocardial contraction dynamics by electrical impedance. Heart rate control by this physiologic pacemaker system is evaluated under aerobic and anaerobic conditions by spiroergometry.

(4) Metabolism of connexin. Evaluation of intraoperative atrial biopsies from patients with chronic atrial fibrillation. Investigators: **Dr. S. Kuly, Dr. M. Wilhelm, Dr. U. Hartung**

### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: U. Hartung*  
ELAN, AZ 98.11.01.1, „Biventrikuläre Schrittmacherstimulation bei Herzinsuffizienz“

*Projektleiter / Principal Investigator: M. Wilhelm*  
ELAN, AZ 00.08.10.1, „Einfluß des Connexin-Metabolismus bei Vorhofflimmern“

## 6. Traditionelle Chinesische Heilverfahren

Kooperative Untersuchungen mit der Nanjing University of Traditional Chinese Medicine (VR China) und dem Krankenhaus Ottobeuren zur Wirksamkeit der Traditionellen Chinesischen Medizin bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie.

Mitarbeiter: **PD Dr. Dr. A. Wortmann, Chefarzt Dr. Pflederer**

## Traditional Chinese Medicine

Cooperative evaluation of the efficacy of Traditional Chinese Medicine in the treatment of arterial hypertension.

Investigators: **PD Dr. Dr. A. Wortmann, Chefarzt Dr. Pflederer**

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Nanjing University of Traditional Chinese Medicine (VR China).

### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. WG Daniel*  
Schöller-Stiftung

### Anhang / Appendix

#### Berufungen / Appointments

Prof. Dr. med. Werner G. Moshage: Leiter der Abteilung für Kardiologie, Klinikum Traunstein-Trostberg, 1.1.2001

#### Habilitationsverfahren

Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Achenbach, "Nichtinvasive Darstellung der Koronararterien mittels kontrastverstärkter Elektronenstrahltomographie", Antrittsvorlesung 16.12.1999

#### Dissertationen / Doctorate theses

Winklmaier, Michael: Ein neues EKG-Modell, basierend auf Ionenkanälen, um Elektrolytveränderungen, Ischämien und Medikamentenwirkungen zu simulieren (1999)

Schwarz, Karl-Thomas: Untersuchungen zum Zusammenhang von Koronarkalzifizierungen, quantifiziert mittels Elektronenstrahltomographie und Atherosklerose der extrakraniellen Carotiden in der farbcodierten Duplexsonographie (2000)

Weber, Annette: Regionale Beurteilung der Myokardperfusion mittels Electron Beam CT: Untersuchungen an 3-dimensionalen statischen Datensätzen (2000)

Andreas Bock: Induktion kontraktiler Dysfunktion durch homologe Granulozyten und Auswirkung einer Granulozyten-Thrombozyten-Koapplikation zu verschiedenen Zeitpunkten kardialer Ischämie und Reperfusion-Untersuchungen am isolierten Meerschweinchenherzen (2001)

#### Abgeschlossene Facharztbildungen

Achenbach, Stephan PD Dr. med.: Innere Medizin mit Fachkunde Internistische Röntgendiagnostik (26.8.1999), Schwerpunktbezeichnung Kardiologie (25.10.2001)

Garlichs, Christoph Dr. med.: Innere Medizin (19.6.2001)

Giesler, Tom Dr. med.: Innere Medizin (3.8.2001)

Mang, Stefan Dr. med.: Schwerpunktbezeichnung Kardiologie (12.10.1999)

Menendez, Theresa Dr. med.: Innere Medizin (17.5.1999)

Schmidt, Andrej Dr med (28.6.2001)

Werner, Dierk Dr. med.: Innere Medizin (2.2.2000)

#### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. Dr. med. Werner G. Daniel

Mitglied des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung

Kommission für Klinische Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung

Vorsitzender der Programmkommission der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung

Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Herzstiftung

Fellow, European Society of Cardiology

Fellow, American College of Cardiology

Board of Directors, International Cardiac Doppler Society

Editorial Board "Echocardiography"

Editorial Board "Clinical Nephrology"

Editorial Board "Journal of the American College of Cardiology"

Editorial Board "Journal of the American Society of Cardiology"

Editorial Board "Herz"

Editorial Board "European Journal of Echocardiography"

Wissenschaftliches Komitee "Zeitschrift für Kardiologie"

PD Dr. Stephan Achenbach

Executive Board Member, Society of Atherosclerosis Imaging

Mitglied des Nukleus, Arbeitsgruppe "Kardiale Magnetresonanztomographie" der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung

Mitglied des Nukleus, Arbeitsgruppe "Cardio CT" der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung

PD Dr.FA.Flachskampf

Fellow, European Society of Cardiology

Nucleus der Working Group on Echocardiographie d.Eur.Soc.Cardiol., Chairman

Educational Committee

Fellow, American College of Cardiology

American Society of Echocardiography

Editorial Board "European Journal of Echocardiography"

Prof.Dr.W.Moshage

Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik

Sprecher der Arbeitsgruppe "Elektronenstrahltomographie" der Deutschen

Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung

Fellow, European Society of Cardiology

PD Dr.Nixdorff

Fellow, European Society of Cardiology

Sprecher der Arbeitsgruppe für Kardiovaskulären Ultraschall der Deutschen

Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung

Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Herzstiftung

#### Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Achenbach, Stephan PD Dr. med. und Moshage, Werner Prof. Dr. med.: Jan-Brod-

Preis der Medizinischen Hochschule Hannover (1999)

Gehling G,Werner D, Schmidt A, Ludwig J, Daniel WG: 1. Posterpreis der

Deutschen Gesellschaft für Angiologie 1999

Ropers, Dieter Dr. med: Berlex Best Presentation Award, Annual Meeting of the

North American Society of Cardiac Imaging (2001)

Werner D, Schmeisser A, Helm G, Voigt JU, Flachskampf FA, Kirchner TJG, Daniel WG: 1. Posterpreis der Deutsch-Österreichischen Gesellschaft für Intensivmedizin 2001

#### Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses

Internationales Symposium Cardiac Imaging 2000. Kardiale Bildgebung an der Jahrtausendwende. Erlangen, 4.-5.6.1999

Minimal Invasive Kardiologie 2000: "Arteria radialis als alternativer Zugangsweg", Herzogenaurach, 18./19.2.2000

Minimal Invasive Kardiologie 2001: "Therapie degenerierter Venenbypassgefäße", Herzogenaurach, 16./17.2.2001

Kurse des European Training Programme der European Society of Cardiology: 2/2000 Nizza, 11/2000 Budapest

PD Dr. F. A. Flachskampf: Mitglied des Organisationskomitees für EuroEcho 4 in Lissabon, 2000, und EuroEcho 5, Nizza, 2001 (Jahrestagungen der Working Group on Echocardiography der European Society of Cardiology)

PD Dr. F. A. Flachskampf: Mitglied des Organisationskomitees des Dreiländertreffens der Dtsch.Ges.f.Ultraschallmedizin, Nürnberg 2001

#### Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Erlanger Fortbildungstage für Praktische Medizin, in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik I mit Poliklinik, jeweils erstes Wochenende im Februar

Symposium "Kontrast und harmonische Bildgebung in der StreBechokardiographie", Nürnberg, 20. 3. 1999

1. Erlanger Forum "Praxisnahe Kardiologie": Primär- und Sekundärprävention der Koronaren Herzerkrankung, Erlangen, 25.11.2001

#### Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Farbcodiertes Doppler-Echokardiographiegerät (Power Vision, Toshiba, 1999)

Kernspintomograph (Vision 1,5 T, Sonata 1,5T, im Anlagezentrum Fa. Siemens, zur regelmäßigen Nutzung, 2001)

Extrakorporale Gegenpulsationsanlage (1999)



## Medizinische Klinik III mit Poliklinik

### Lehrstuhl für Innere Medizin III (Immunologie, Rheumatologie, Hämatologie und Internistische Onkologie)

Department of Medicine III

Chair of Medicine III (Immunology, Rheumatology, Haematology and Oncology)

Krankenhausstr. 12, D-91054 Erlangen

Tel: ++49 (0)9131/85-33363

Fax: ++49 (0)9131/85-34770

Ansprechpartner / Contact:

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Joachim R. Kalden

Tel: ++49 (0)9131/85-33363

Fax: ++49 (0)9131/85-34770

#### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Kalden, Joachim R.	Prof. Dr. med. Dr. h.c.	joachim.kalden@med3.imed.uni-erlangen.de	-33418
<i>Vorstand der Klinik / Chair of the Clinic</i>			
Burkhardt, Harald	Prof. Dr. med.	harald.burkhardt@med3.imed.uni-erlangen.de	-36990
Gramatzki, Martin	Prof. Dr. med.	martin.gramatzki@med3.imed.uni-erlangen.de	-36991
Manger, Bernhard	Prof. Dr. med.	bernhard.manger@med3.imed.uni-erlangen.de	-33717
Lorenz, Hanns-Martin	Priv.-Doz. Dr. med.	hannes.lorenz@med3.imed.uni-erlangen.de	-36387
Helm, Gisela	Dr. med.	gisela.helm@med3.imed.uni-erlangen.de	-33409
Harrer, Thomas	Prof. Dr. med.	thomas.harrer@med3.imed.uni-erlangen.de	-36387
Baenkler, Hanns-Wolf	Prof. Dr. med.	hanns-wolf.baenkler@med3.imed.uni-erlangen.de	-33796, -33787
Waßmuth, Ralf	Priv.-Doz. Dr. med.	ralf.wassmuth@web.de	
Herrmann, Martin	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	martin.herrmann@med3.imed.uni-erlangen.de	-36345, -24787
Manger, Karin	Priv.-Doz. Dr. med.	karin.manger@med3.imed.uni-erlangen.de	-35765
Nagel, Thomas	Dr. med.	thomas.nagel@med3.imed.uni-erlangen.de	
Schulze- Koops, Hendrik	Priv.-Doz. Dr. med.	hendrik.schulze-koops@med3.imed.uni-erlangen.de	-33795
Valerius, Thomas	Priv.-Doz. Dr. med.	thomas.valerius@med3.imed.uni-erlangen.de-	-36590

#### Forschungsschwerpunkte

- Pathogenese und Therapieentwicklung entzündlicher Gelenkerkrankungen und systemischer Vaskulitiden
- Pathogenese und Therapieentwicklung hämatopoetischer Systemerkrankungen
- Entwicklung von Tumorstoffen
- Pathogenese und Therapieentwicklung von Immundefizienzen
- Infektionsimmunologie
- Immunogenetik und Transplantationsimmunologie
- Diagnose und Therapie allergischer Erkrankungen
- Klinische Studien
- Entwicklung und Evaluierung von Diagnostikverfahren

#### Research Focus

- Inflammatory joint diseases and systemic vasculitis: pathogenesis and development of therapeutic strategies
- Hematopoietic malignancies: pathogenesis and development of therapeutic strategies
- Development of tumor vaccines
- Congenital and acquired immunodeficiencies: pathogenesis and development of therapeutic strategies; infectious immunology
- Immunogenetics
- Diagnosis and treatment of allergic diseases
- Clinical trials
- Development and evaluation of diagnostic procedures



## 1. Klinische Immunologie und Rheumatologie

Die Rolle von Autoantikörpern und T- Zellen in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis

In der Pathogenese der häufigsten entzündlich rheumatischen Erkrankung (Inzidenz 1%), der rheumatoiden Arthritis (RA), werden Autoimmunreaktionen gegen Bindegewebsstrukturen des Gelenkes als relevante Mechanismen diskutiert. In der Projektgruppe von **Prof. Harald Burkhardt** wird daher die immunologische Erkennung von Kollagenen durch autoreaktive Lymphozyten tierexperimentell sowie in klinischen Forschungsansätzen analysiert.

Die Arbeitsgruppe von **PD Dr. Hendrik Schulze-Koops** untersucht die Rolle von T-Zellen und deren Effektorfunktionen in der Pathogenese der RA und interessiert sich vor allem für Mechanismen, die zu der charakteristischen, von aktivierten Th1-Effektorzellen dominierten chronischen Entzündung beitragen.

### Mechanismen der humanen T-Helfer Zell-Differenzierung

Da differenzierte T-Helfer Zellen (Th-Zellen) nicht nur physiologische sondern auch pathologische Immunreaktionen initiieren und regulieren, können Mechanismen, die die Th-Zell-Differenzierung beeinflussen, Hinweise auf die Pathogenese von Autoimmunerkrankungen geben, aber auch neue Zielmoleküle von immunmodulatorischen Therapiestrategien von Autoimmunerkrankungen identifizieren. Die Arbeitsgruppe von **PD Dr. Hendrik Schulze-Koops** beschäftigt sich mit Mechanismen der humanen T-Zell-Differenzierung und analysiert die Bedeutung einzelner Signalmoleküle oder Transkriptionsfaktoren für die T-Zell-Differenzierung in verschiedenen *in vitro* Systemen

### Pathophysiologie der T-Zellaktivierung durch akzessorische Moleküle bei Autoimmunerkrankungen

Die Arbeitsgruppe von **Dr. Thomas Nagel** und **Prof. Bernhard Manger** beschäftigt sich mit der Rolle von akzessorischen Molekülen bei der Aktivierung von Lymphozyten und den Mechanismen der intrazellulären Signaltransduktion während dieser Aktivierungsvorgänge. Der Schwerpunkt der Untersuchungen gilt den Liganden/ Rezeptormolekülen CD28/CTLA-4/B7, CD40/CD40L sowie CD7. Ziel ist die Untersuchung der Regulation dieser dieser Aktivierungsmechanismen bei Autoimmunerkrankungen und gegebenenfalls die gezielte therapeutische Intervention.

## Neue immunsuppressive Therapiestrategien bei der rheumatoiden Arthritis: zelluläre und molekulare Wirkmechanismen

In einem innerhalb des IZKF-geförderten Projekt von **PD Dr. Hanns- Martin Lorenz** und **Prof. Bernhard Manger** werden Wirkmechanismen von Kombinationen immunsuppressiver Therapiestrategien bei Arthritis *in vitro* und an *in vivo* Modellen getestet, um die Effizienz bestimmter Kombinationen etablierter oder innovativer Immunsuppressiva zu untersuchen. Dies soll helfen, angesichts der steigenden Zahl immunmodulierender Medikamente eine Vorauswahl einer sinnvollen Kombinationstherapie anbieten und Therapieempfehlungen geben zu können.

### Analyse von Risikofaktoren und Langzeitoutcome bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE)

In einer Kohorte von 350 Patienten mit SLE werden in retro- und prospektiven Studien genetische, serologische und klinische Prädiktoren für den Langzeitverlauf untersucht (**PD Dr. Karin Manger**, **Prof. Dr. Bernhard Manger**). Ein Schwerpunkt liegt in der Untersuchung der akzelerierten Arteriosklerose und der Ovarialfunktion bei SLE. Klinische Studien zu Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie innerhalb des „Kompetenznetzes Rheuma“ werden in Erlangen koordiniert. Rolle der synovialen Fibroblasten in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis

Die Arbeitsgruppe von **Dr. Thomas Geiler** beschäftigt sich mit zellulären und molekularen Mechanismen in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis. Ausgehend von Beobachtungen *in situ* die zeigen, dass synoviale Fibroblasten der entzündlich veränderten, hyperplastischen Synovialmembran in enger Nachbarschaft zu Lymphozyten Gelenknorpel invadieren und destruieren, werden diese Zellen *in vitro* untersucht. Fokussiert werden dabei die Untersuchungen auf die *in vitro*-Apoptose kultivierter Fibroblasten und, in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von **PD Dr. Hanns-Martin Lorenz**, auf zelluläre Interaktionen von synovialen Fibroblasten und Lymphoblasten.

### Immunmodulation durch apoptotische und nekrotische Zellen

Die Arbeitsgruppe von **Dr. Reinhard Voll** und **PD Dr. Martin Herrmann** beschäftigt sich mit der Immunogenität apoptotischer und nekrotischer Zellen. Im Zuge der Apoptose aber auch der Nekrose kommt es zu Modifikationen der Zelloberflächen. Diese Veränderungen bilden die Grundlage der Beseitigung sterbender Zellen *in vivo*. Im Gegensatz zu der proinflammatorischen Clearance nekrotischer Zellen werden apoptotische Zellen ohne Entzündung und Immunantwort eliminiert. Dieser Umstand hat sowohl für die Ätiopathogenese von Autoimmunität als auch für die Entwicklung von Tumorstoffen wichtige Konsequenzen.

## Regulation von NF- $\kappa$ B

Die Arbeitsgruppe von PD Dr. Martin Herrmann und Dr. Reinhard Voll beschäftigt sich mit der Regulation von NF $\kappa$ B. Dieser Transkriptionsfaktor spielt eine zentrale Rolle bei der transkriptionellen Regulation zahlreicher Gene die an der Entzündungs- und Immunreaktion beteiligt sind. Außerdem induziert NF- $\kappa$ B mehrere antiapoptotische Faktoren, wodurch NF- $\kappa$ B-Aktivierung Zelltod verhindern kann. Wegen der zentralen Bedeutung von NF- $\kappa$ B für die Entzündungs- und Immunreaktion sollte die gezielte Inhibition von NF- $\kappa$ B ein sehr effizientes neues Therapieprinzip entzündlicher Erkrankungen wie z. B. der rheumatoiden Arthritis darstellen

## Regulation der Apoptose in Lymphozyten von Normal Spendern und Patienten mit Autoimmunopathien

Die Arbeitsgruppe von PD Dr. Hanns-Martin Lorenz vergleicht die Regulation des apoptotischen Zelltodes in immunkompetenten Zellen von Normal Spendern mit den Kontrollmechanismen in Zellen von Patienten mit Autoimmunopathien. Eine Fehlregulation der Apoptose-assoziierten Kontrollmechanismen wird als wichtiger pathogenetischer Faktor bei Autoimmunopathien diskutiert. Der Schwerpunkt der Arbeiten liegt im Studium intrazellulärer Signaltransduktionswege, die in die Regulation der Apoptose eingreifen. Ziel ist es, Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen zu definieren, um Mechanismen der Pathogenese bei Autoimmunopathien erkennen zu können.

## Clinical Immunology and Rheumatology

### The role of autoantibodies and T- cells in the pathogenesis of Rheumatoid Arthritis

Rheumatoid arthritis (RA) is the most abundant inflammatory joint disease with an incidence of approximately 1% of the population worldwide. Autoimmunity to cartilage components is considered as a relevant mechanism in the pathogenesis of RA. Therefore, a main focus of Prof. Dr. Harald Burkhardt's interest is on the molecular analysis of autoimmune reactions towards the cartilage-specific collagens in an experimental arthritis model and in RA-patients.

The groups of PD Dr. Hendrik Schulze-Koops is working on the role of T cells and their effector functions in the pathogenesis of RA with a special interest on mechanisms contributing to the characteristic Th1 domination in the chronic autoimmune inflammation in RA.

## Mechanisms of human T cell differentiation

As differentiated T helper cells (Th cells) not only initiate and regulate physiological but also pathological immunoreactions, the identification of mechanisms controlling Th cell development might provide insights into the pathogenesis of autoimmune diseases and, moreover, might define novel molecular targets for successful immunomodulatory treatment strategies. The laboratory of PD Dr. Hendrik Schulze-Koops analysis Mechanisms of human T cell differentiation and the role of individual signaling molecules and transcription factors in T cell differentiation in different *in vitro* systems.

## Pathophysiology of T-cell activation through accessory molecules in autoimmune diseases

The aim of this study group (Dr. Thomas Nagel, Prof. Bernhard Manger) is the investigation of the role of accessory molecules for the activation of lymphocytes and their mechanisms of signal transduction. The main focus is on the ligand/receptor molecules CD28/CTLA-4/B7, CD40/CD40L and CD7. Goal is to analyse these activation mechanisms in autoimmune diseases as potential targets for therapeutic interventions.

## New immunosuppressive strategies in rheumatoid arthritis: analysis of cellular and molecular mechanisms

In this project (PD Dr. H.-M. Lorenz, Prof. B. Manger) novel immuno-suppressants and their combinations are analysed with respect to their cellular and molecular mode of action in arthritis using *in vitro* and *in vivo* models.

## Analysis of risk factors and long-term outcome in patients with systemic lupus erythematosus (SLE)

In a cohort of 350 SLE patients genetic, serological and clinical predictors for long-term outcome are analysed in retrospective and prospective studies (PD Dr. Karin Manger, Prof. Dr. Bernhard Manger). One focus is the investigation of premature atherosclerosis and ovarian failure in SLE. Clinical studies investigating consolidation therapy within the German „Kompetenznetz Rheuma“ are coordinated in Erlangen

## Role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of Rheumatoid Arthritis (RA)

Dr. Thomas Geiler's group is working on cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of RA. Based on observations made *in situ* showing synovial fibroblasts invading and destructing articular cartilage in the vicinity to

lymphocytes these cells are investigated in vitro. The studies are focused on in vitro apoptosis of cultured fibroblasts, and in cooperation with the group of PD Dr. Hanns-Martin Lorenz, on cellular interactions between synovial fibroblasts and lymphoblasts.

### Immunomodulatory effects of apoptotic and necrotic cells

The group of Dr. Reinhard Voll and PD Dr. Martin Herrmann is investigating the surface modifications and the immunogenicity of apoptotic and necrotic cells. During the execution of apoptosis and necrosis the cellular surfaces get modified. These changes are the basis for the clearance of the dying cells *in vivo*. In contrast to the proinflammatory clearance of necrotic cells, apoptotic cells are eliminated without inflammation and immune response. This fact has important consequences for both, the etiopathogenesis of autoimmunity and for the development of tumor vaccines.

### Regulation of NF- $\kappa$ B

The group of PD Dr. Martin Herrmann and Dr. Reinhard Voll is investigating the regulation of NF- $\kappa$ B. This transcription factor serves a major role in the transcriptional regulation of many genes which are involved in inflammation and immune response. Furthermore, NF- $\kappa$ B-activation induces various anti-apoptotic factors. The latter are able to prevent cell death. Due to the central role of NF- $\kappa$ B for inflammation and immune response a targeted inhibition of NF- $\kappa$ B is supposed to be a very efficient new principle for the therapy of inflammatory diseases like rheumatoid arthritis.

### Regulation of apoptosis in lymphocytes from normal donors or patients with autoimmune-pathies

PD Dr. H.-M. Lorenz 's study group compares the regulation of apoptosis in immunocompetent cells from normal donors with control mechanisms in cells from patients with autoimmune-pathies. A dysregulation of apoptosis is discussed as a central factor in the pathogenesis of autoimmune-pathies. The main focus concentrates on intracellular signaling mechanisms being involved in the regulation of apoptosis. Aim of this work is to define differences between normal donor cells and cells from patients in order to learn more about the pathogenesis of these diseases.

New immunosuppressive strategies in therapy of rheumatoid arthritis: cellular and molecular mechanisms in vitro and in vivo

Given the increasing number of immunosuppressive drugs and the limited effectiveness in the therapy of most autoimmune-pathies in monotherapy, new therapeutic strategies are necessary. The group of PD Dr. H.-M. Lorenz

and Prof. B. Manger tests combinations of innovative and established immunosuppressive drugs on their additive/synergistic potential. This should lead to form a basis for a preselection of certain drug combinations in treatment of chronic autoimmune-pathies.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. G. Chimini, Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, Marseille, FRANCE  
 Prof. J. Savill, Centre for Inflammation Research Edinburgh, U.K  
 Prof. Dr. A. Manfredi Universität Mailand Hospitale San Raffaele  
 Prof. J. Berden, University Nijmegen  
 Prof. S. Gosh, Yale University:  
 Prof. Laslo Fesus, University of Debrecen  
 Prof. Mauro Piacentini, University of Rome "Tor Vergata  
 Prof. Antony Rosen, Johns-Hopkins University Baltimore:  
 Prof. Michael Hengartner, University of Zurich  
 Prof. John B. Imboden, University of California, San Francisco, USA  
 Prof. David Wofsy, University of California, San Francisco, USA  
 Prof. T. Swaak, Medical Center Rotterdam, Niederlande  
 Prof. H. Nossent, University Hospital Tromsø, Norwegen  
 Prof. J. van de Winkel, Medical Center Utrecht, Niederlande  
 Prof. J. P. Ioannidis, Tufts University, Boston, USA  
 Rikard Holmdahl, Lund University, Sweden  
 Jörgen Wieslander, Lund University, Sweden  
 Marta Alarcon-Riquelme, Uppsala University, Sweden  
 Jan Kihlberg, Umeå University, Sweden  
 Carl P. Blobel, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA  
 Lars Fugger, Aarhus University, Denmark  
 Prof. Dr. Peter E. Lipsky, NIAMS, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA  
 Prof. Dr. A. Cope, The Kennedy Institute of Rheumatology, London, England  
 Prof. Dr. T. Huizinga, Leiden University Medical Center, Leiden, Holland

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr.H. Burkhardt*  
 EU Biotechnology-Programme BIO4-98-0479; "Humanization of animal models for rheumatoid arthritis. " [in collaboration with: L. Fugger (Aarhus, Denmark), R. Holmdahl (Lund, Sweden), F. Sinigaglia (Milano, Italy)]

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr.H. Burkhardt*  
 DFG, SFB 263, Teilprojekt C3, " Charakterisierung von B und T Zell Epitopen des Typ II Kollagens und ihre Bedeutung in der Immunpathogenese chronischer Arthritiden."

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr.H. Burkhardt*  
 DFG GRK 592, „Lymphozyten: Differenzierung, Aktivierung und Deviation“  
 Stipendiatin: Apothekerin B. Bayersköhler

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr.H. Burkhardt*  
 DFG, GRK, "Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität"  
 Stipendiat: Cand med. Tobias Koller

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr.H. Burkhardt*  
 BMBF, IZKF, Teilprojekt D2, "Regulation der chondrozytären Matrixmetalloproteinasen durch mechanische Faktoren , Zytokine und die extrazelluläre Matrix. "

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr.H. Burkhardt*  
 BMBF, MedNet Rheuma Teilprojekt B 3.2, "Analyse der Antikörperantwort gegen Knorpelmatrixproteine in Frühphasen der Rheumatoiden Arthritis."

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr.H. Burkhardt*  
 BMBF, MedNet Rheuma Teilprojekt C 2.1, "Prospektive multizentrische Beobachtungsstudie zur frühen rheumatoiden Arthritis - Prognostische Faktoren und Verlaufsprädiktoren."

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr.H. Burkhardt*  
 ELAN, „Synthese tripelhelikaler Kollagenpeptide“

Projektleiter / Principal Investigator: Dr.T. Geiler

SFB 236, Projekt C 10, „Interaktionen zwischen synovialen Zellen und Gelenkknorpel-Untersuchung zellulärer und molekularer Grundlagen der Knorpelzerstörung bei der Rheumatoiden Arthritis (RA)“  
Laufzeit: 1997-1999

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr.T. Geiler*  
IZKF-Projekt C12, „Regulation der Apoptose in synovialen Fibroblasten“  
seit 15.07.2001

*Projektleiter / Principal Investigator:PD Dr. M.Herrmann, Dr.R. Voll*  
BMFT, Forschungsverbund "Klinisch-Biomedizinische Forschung", „Aktivierung endogener retroviraler Gene bei Autoimmunerkrankungen.“  
Laufzeit: 1998-1999

*Projektleiter / Principal Investigator:PD Dr. M.Herrmann, Dr.R. Voll*  
Wilhelm-Sander Stiftung, „Steigerung der Immunogenität apoptotischer Zellen durch Behandlung mit Annexin V als Ansatz für effizientere Tumorzellvaksinierung“  
Laufzeit: seit 02/2000

*Projektleiter / Principal Investigator:PD Dr. M.Herrmann, Dr.R. Voll*  
Forschungsverbund Grundlagen gentechnischer Verfahren (FORGEN 2), „Gentransfer in Dendritische Zellen durch rekombinante Polyoma-Kapside.“  
Laufzeit: seit 7/1999

*Projektleiter / Principal Investigator:PD Dr. M.Herrmann, Dr.R. Voll*  
IZKF, Teilprojekt B28, „Die Bedeutung spezifischer Phagozytenrezeptoren und des Komplementsystems bei der Phagozytose apoptotischer und nekrotischer Zellen - Konsequenzen für die Pathogenese des systemischen Lupus Erythematoses“  
Laufzeit: seit 10/1999

*Projektleiter / Principal Investigator:PD Dr. M.Herrmann, Dr.R. Voll*  
DFG GRK 592, assoziierter Kollegiat Udo Gaipl, im IZKF Teilprojekt B 28, „Bedeutung der Apoptose und Nekrose für die Pathogenese des SLE“  
Laufzeit: seit 5/2000

*Projektleiter / Principal Investigator:PD Dr. M.Herrmann, Dr.R. Voll*  
GRK 592, Stipendiatin: Cand.med. Andrea Böttcher, "Rezeptoren für die Phagozytose nekrotischer Zellen."

*Projektleiter / Principal Investigator:PD Dr. M.Herrmann, Dr.R. Voll*  
IZKF Teilprojekt B31, „Selektion und Persistenz intraartikulärer T-Zellen bei der Juvenilen Idiopathischen Arthritis.“  
Laufzeit: seit 07/2001

*Projektleiter / Principal Investigator:PD Dr. H. Schulze- Koops*  
DFG, Schu 786/2-3, Schu 786/2-4, „Phänotypische und funktionelle Analyse von CD4+ Memory T-Zell Subpopulationen. Analyse ihrer Bedeutung in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis.“  
Laufzeit: 2001

*Projektleiter / Principal Investigator:PD Dr. H. Schulze- Koops*  
DFG, GRK 592/1, Teilprojekt A2, „Analyse molekularer Mechanismen der humanen T-Zell-Differenzierung.“  
Laufzeit: 2000

*Projektleiter / Principal Investigator:PD Dr. H. Schulze- Koops*  
IZKF, Teilprojekt B27, „T-Zell-Differenzierung in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis.“  
Laufzeit: 1999

*Projektleiter / Principal Investigator:PD Dr. H. Schulze- Koops*  
Fritz-Bender-Stiftung, „Die Bedeutung der T-Zell-Differenzierung in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen am Beispiel der rheumatoiden Arthritis.“  
Laufzeit: 1999

*Projektleiter / Principal Investigator:PD Dr. H. Schulze- Koops*  
BMBF Teilprojekt C2-5 Verbundprojekt Kompetenznetzwerk „Entzündlich-Rheumatische Systemerkrankungen“, „T-Zell Differenzierungsstörung als prognostischer Marker der rheumatoiden Arthritis.“  
Laufzeit: 1999

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. T. Nagel, Prof. B. Manger*  
DFG, SFB 263 Teilprojekt C12, "Mechanismen der Transduktion stimulatorischer und inhibitorischer Signale über die akzessorischen Moleküle CD28 und CTLA-4 auf T-Lymphozyten"

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. H.-M. Lorenz, Prof. B. Manger*  
IZKF, Teilprojekt C2

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. B. Manger*  
Kompetenznetz Rheuma, Teilprojekt C4. „Untersuchung der Wirksamkeit von Konsolidierungstherapie und Remissionserhaltungstherapie bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. B. Manger, PD Dr. Achenbach*  
ELAN „Prävalenz von Koronarkalzifizierungen bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses“

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. H.-M. Lorenz*  
BMBF, IZKF, Teilprojekt C13, Stipendium, „Neue immunsuppressive Therapiestrategien bei Autoimmunopathien: zelluläre und molekulare Mechanismen in vitro und in vivo“ (zusammen mit Prof. B. Manger)  
Laufzeit: seit 10/96

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. H.-M. Lorenz*  
DFG, SFB 263, Teilprojekt C11, „Charakterisierung neuer Elemente der CD45- oder Apoptose-assoziierten Signalkaskaden in ruhenden oder aktivierten Lymphozyten“  
Laufzeit: seit 1/97

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. H.-M. Lorenz*  
DFG, Stipendium des GRK im SFB 592 „Regulation von Apoptose in immunokompetenten Zellen durch natürliche und synthetische Polyamine“ Stipendiat: Cand.med. Martin Schiller  
Laufzeit: 10/2000-12/2001

#### **Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Alsameh S, Mattka B, Al-Ward R, Lorenz HM, Manger B, Pfizenmaier K, Grell M, Kalden JR. (1999). Preferential expression of tumor necrosis factor receptor 55 (TNF-R55) on human articular chondrocytes: Selective transcriptional upregulation of TNF-R75 by proinflammatory cytokines interleukin 1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , and basic fibroblast growth factor. *J Rheumatol* 26:645-653.

Blank, N.M., Steininger, H., Kalden, J.R., Burkhardt, H.: (1999) Symptomatic bone lesion of the tibia head as onset manifestation of sarcoidosis. *J. Rheumatol.* 26: 936-937

Böhm, B., Aigner, T., Gehrsitz, A., Blobel, C.P., Kalden, J.R., Burkhardt, H. (1999) Upregulation of MDC-15 (Metargidin) mRNA in human osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum.* 42: 1946-1950

Guse, A. H., da Silva, C, Berg, I., Skapenko, A. L., Weber, K., Heyer, P., Hohenegger, M., Ashamu, G.H., Schulze-Koops, H., Potter, B. V. L., Mayr, G. W. (1999) Cyclic ADP-ribose: an essential second messenger in the regulation of sustained Ca<sup>2+</sup>-signaling in T-lymphocytes. *Nature* 398:70-73

Hellmark, T., Burkhardt, H., Wieslander, J. (1999) Goodpasture syndrome: Molecular characterization of a single immunodominant conformational epitope as target of pathogenic autoantibodies. *J. Biol. Chem.* 274: 25862 - 25868

Hellmark, T., Segelmark, M., Unger, C., Burkhardt, H., Saus, J., Wieslander, J. (1999) Identification of a clinically relevant immunodominant region on the  $\alpha 3$  chain of type IV collagen in Goodpasture syndrome. *Kidney Int.* 55: 936-944

Heckmann JG, Kayser C, Heuss D, Manger B, Blum HE, Neundörfer B. (1999) Neurological implications of chronic hepatitis C. *J Neurol* 246:486-491.

Manger, B. (1999) Therapie der rheumatoiden Arthritis mit Zytokinantagonisten. *Z ärztl Fortbil Qual sich* 93:101-104.

Skapenko, A., Wendler, J., Lipsky, P.E., Kalden, J.R., Schulze-Koops, H., (1999). Altered memory T cell differentiation in patients with early rheumatoid arthritis. *J Immunol* 163: 491-499

Swaak AJ, van den Brink HG, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S Marchesoni A, Domljan Z, Rozman B, Logar D, Pokorny G, Kovacs L, Kovacs A, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Chwalinska-Sadowska H, Dratwanska B, Kiss E, Cikes N, Branimir A, Schneider M, Fischer R, Bombardieri S, Mosca M, Smolen JS, et al. (1999) Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatology* 38:953-8.

Fenwick C, Na SY, Voll R., Zhong H, Im SY, Lee JW, Ghosh S (2000) A subclass of Ras proteins that regulate the degradation of I $\kappa$ B. *Science* 287:869-873.

Frank C, Herrmann M, Fernandez S, Dirnecker D, Böswald M, Kolowos W, Ruder H, Haas JP (2000) Dominant T cells in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Kidney International* 57:510-517.

Hieronymus, T., Groetsch, P., Blank, N., Grünke, M., Capraru, D., Geiler, T., Winkler, S., Kalden, J.R., Lorenz, H.-M. (2000) Chlorpromazine induces apoptosis in activated human lymphoblasts: a mechanism supporting the induction of drug-induced lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 43:1994-2004

Hieronymus, T., Blank, N., Grünke, M., Winkler, S., Haas, J.-P., Kalden, J.R., Lorenz, H.-M. (2000) CD95-independent mechanisms of IL-2 deprivation-induced apoptosis in activated human lymphocytes. *Cell Death Differ.* 7:538-547

Huss R, Haas C, Herrmann M, Kalden JR, Lohrs U (2000) Impairment of genomic DNA binding to a putative dysfunctional receptor on erythrocytes independent of complement and antibodies in systemic lupus erythematosus. *Virchows Arch* 437: 380-7.

Kalden, J.R., Klinger, H., Wetzel, D. (2000) Die Innere Medizin an der Schwelle des neuen Jahrhunderts, Forschungsperspektiven in den Schwerpunktfächern des neuen Jahrhunderts, Schattauer Verlag, Stuttgart. New York

- Kern PM, Keilholz L, Forster C, Hallmann R, Herrman M, Seegenschmiedt, MH (2000) Low-dose radiotherapy selectively reduces adhesion of peripheral blood mononuclear cells to endothelium in vitro. *Radiother Oncol* 54:273-82.
- Kern P, Kalden JR, Manger B. (2000) Anflammatory arterial stenosis: followup with color Doppler sonography. *Arthritis Rheum* 43: 239.
- Kern PM, Keilholz L, Forster C, Stach C, Beyer TD, Gaipf US, Kalden JR, Hallmann R, Herrmann M (2000) UVB-irradiated T-cells undergoing apoptosis lose L-selectin by metalloprotease-mediated shedding. *Int J Radiat Biol* 76:1265-71.
- Kern PM, Herrmann M, Stockmeyer B, Kalden JR, Valerius T, Repp R (2000) Flow cytometric discrimination between viable neutrophils, apoptotic neutrophils and eosinophils by double labelling of permeabilized blood granulocytes. *J Immunol Methods* 241: 8-11.
- Manger B. (2000) Cyclosporin A in der Therapie von Autoimmunerkrankungen des rheumatischen Formenkreises. *Drug Res* 50: 4-5
- Manger B, Lorenz HM, Grünke M, Voll R, Dechant C, Antoni C, Kalden JR. (2000) Zukünftiger Einsatz von Wirkstoffen gegen TNF-Alpha. *Akt Rheum* 25: 75-78
- Meyer, P., Burkhardt, H., Palombo-Kinne, E., Gründer, W., Bräuer, R., Stiller, K.J., Kalden, J.R., Becker, W., and R.W. Kinne (2000). I-123-Antileukoproteinase scintigraphy reveals microscopic cartilage alterations in the contralateral knee joint of "monoarticular" antigen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 43: 298-310
- Nagel T, Kalden JR, Manger B. (2000) Costimulation of IL-2 production by CD28 is independent of tyrosine-based signaling motifs in a murine T cell hybridoma. *Eur J Immunol* 30: 1632-1637
- Li B, Yu H, Zheng W, Voll R, Na S, Roberts AW, Williams DA, Davis RJ, Ghosh S, Flavell RA (2000) Role of the guanosine triphosphatase Rac2 in T helper 1 cell differentiation. *Science* 288: 2219-2222.
- Lorenz HM, Grünke M, Hieronymus T, Antoni C, Nüsslein H, Schaible T, Manger B, Kalden JR. (2000) In vivo blockade of tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis: Longterm effects after repeated infusion of chimeric monoclonal antibody cA2. *J Rheumatol* 27: 304-310.
- Millet I, Phillips RJ, Sherwin RS, Ghosh S, Voll RE, Flavell RA, Vignery A, Rincon M (2000) Inhibition of NF-kB activity and enhancement of apoptosis by neuro-peptide calcitonin gene-related peptide. *J Biol Chem* 275: 15114-15121.
- Stach CM, Turnay X, Voll RE, Kern PM, Kolowos W, Beyer TD, Kalden JR, Herrmann M (2000) Treatment with Annexin V increases immunogenicity of apoptotic human T cells in Balb/c mice. *Cell Death Differ* 7:911-915.
- Thomas, K., Nixdorff, U., Manger B., Geiler, T., Lorenz, H.-M., Faller, G., Moshage, W. (2000) Significance of pulsed tissue-Doppler-Echocardiography in analyzing hyper eosinophilic syndrome with myocardial involvement. *Med. Klinik*, 95: 163-167
- Voll RE, Jimi E, Phillips RJ, Barber DF, Rincon M, Hayday AC, Flavell RA, Ghosh S (2000) NF-kappa B activation by the pre-T cell receptor serves as a selective survival signal in T lymphocyte development. *Immunity* 13: 677-689.
- Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, Wakefield RJ, Manger B. (2001) Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 60: 641-649
- Blank, N., Kriegel, M., Hieronymus, T., Geiler, T., Winkler, S., Kalden, J.R., Lorenz, H.M. (2001) CD45 tyrosine phosphatase controls common g-chain cytokine-mediated STAT and extracellular signal-related kinase phosphorylation in activated human lymphoblasts: inhibition of proliferation without induction of apoptosis. *J. Immunol* 166: 6034-6040
- Böhm, B., Aigner, T., Blobel, C.P., Kalden, J.R., and H. Burkhardt (2001) The expression of the disintegrin metalloproteinase MDC15 (metargidin) is highly enhanced in rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum.* 44: 2046-2054
- Braun J, Lemmel EM, Manger B, Rau R, Sörensen H, Sieper J. (2001) Therapie der ankyloisierenden Spondylitis (AS) mit Radiumchlorid (224 SpondylAT®) *Z Rheumatol* 60: 74-83.
- Burkhardt, H., Kalden, J.R., H. Schulze-Koops (2001). Chicken and egg in autoimmunity and joint inflammation. *Trends Immunol.* 22: 291-293
- Dumitriu I.E., Mohr W., Kolowos W., Kern P., Kalden J.R., Herrmann, M. (2001) 5, 6-Carboxyfluorescein Diacetate Succinimidyl ester-labeled apoptotic and necrotic as well as detergent-treated cells can be traced in composite cell samples. *Analytical Biochemistry* 299: 247-252
- Gaipf US, Kuenkele S, Voll RE, Beyer TD, Kolowos W, Heyder P, Kalden JR, Herrmann M (2001) Complement binding is an early feature of necrotic and a rather late event during apoptotic cell death. *Cell Death Differ* 4:327-334.
- Gause A, Manger B, Kalden JR, Burmester GR. (2001) Therapie entzündlich rheumatischer Erkrankungen: Vom Standard in die Zukunft. *Internist* 42:223-236.
- Hansson, A.S., Heinegård, D., Piette, J.C., Burkhardt, H., and R. Holmdahl (2001). The occurrence of autoantibodies to matrilin-1 reflects a tissue specific response to cartilage of the respiratory tract in patients with relapsing polycondritis. *Arthritis Rheum.* 44: 2402-2412
- Kern PM, Keilholz L, Kalden JR, Herrmann M (2001) Apoptotic UV-irradiated lymphocytes undergo protease mediated shedding of L-selectin in vitro. *Transfus Apheresis Sci* 24: 99-101.
- Kraetsch, H.G., Unger, C., Wernhoff, P., Schneider, C., Kalden, J.R., Holmdahl, R., H. Burkhardt (2001). Cartilage-specific autoimmunity in rheumatoid arthritis: Characterization of a triple helical B-cell epitope in the integrin-binding domain of collagen type II. *Eur. J. Immunol.* 31: 1666-1673
- Kolowos W, Gaipf, US, Voll RE, Frank C, Haas JP, Beyer TD, Kalden JR, Herrmann M (2001) CD4 positive peripheral T cells from patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are clonally expanded. *Lupus* 10: 321-331.
- Manger B, Dechant C, Antoni C, Kalden JR. (2001) Kombinationstherapie des chimären monoklonalen Antitumornekrosefaktor-Antikörpers Infliximab mit Methotrexat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. *Akt Rheumatol* 26:159-161.
- Ogilvie AL, Antoni C, Dechant C, Manger B, Kalden JR, Schuler G, Luftl M. (2001) Treatment of psoriatic arthritis with antitumor necrosis factor-alpha antibody clears skin lesions of psoriasis resistant to treatment with methotrexate. *Br J Dermatol* 144:587-589.
- Schroppel K, Kryk M, Herrmann M, Leberer E, Rollinghoff M, Bogdan C (2001) Suppression of type 2 NO-synthase activity in macrophages by *Candida albicans*. *Int J Med Microbiol* 290: 659-68.
- Skapenko, A., Lipsky, P. E., Kraetsch, H.-G., Kalden, J.R., Schulze-Koops, H., (2001) Antigen-independent Th2 cell differentiation by stimulation of CD28: Regulation via IL-4 gene expression and mitogen-activated protein kinase activation. *J Immunol* 166:4283-4292
- Souto-Carneiro, M.M., Burkhardt, H., Müller, E.C., Hermann, R. Otto, A., Kraetsch, H.G., Sack, U., Magalhães, R. J., König, A., Heinegård, D., Müller-Hermelink, H. K., and V. Krenn (2001). Human rheumatoid synovial B-cell hybridoma with a new disease related specificity for Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP). *J. Immunol.* 166: 4002-4008
- Swaak AJ, van den Brink HG, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, Domljan Z, Rozman B, Logar D, Pokorny G, Kovacs L, Kovacs A, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Chwalinska-Sadowska H, Kiss E, Cikes N, Anic B, Schneider M, Fischer R, Bombardieri S, Mosca M, Graninger W, Smolen J. (2001) Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with a disease duration of at least 10 years: second evaluation, *Lupus* 10:51-8.
- Swaak AJ, van den Brink HG, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, Domljan Z, Rozman B, Logar D, Pokorny G, Kovacs L, Kovacs A, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Chwalinska-Sadowska H, Kiss E, Cikes N, Anic B, Schneider M, Fischer R, Bombardieri S, Mosca M, Graninger W, Smolen J. (2001) Incomplete lupus erythematosus: results of a multicentre study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCIIT). *Rheumatology* 40:89-94
- Wendler J, Hummel T, Reissinger M, Manger B, Pauli E, Kalden JR, Kobal G. (2001) Patients with rheumatoid arthritis adapt differently to repetitive painful stimuli compared to healthy controls. *J Clin Neuroscience* 8:272-277.
- Wernhoff, P., Unger, C., Bajtner, E., Burkhardt, H., and Holmdahl, R (2001). Identification of conformation dependent epitopes and V gene selection in the B cell response to type II collagen in the DA rat. *Int. Immunol.* 13: 909-919

## 2. Hämatologie und Onkologie

Ein Schwerpunkt dieses Forschungsbereiches (Prof. Martin Gramatzki) ist die Entwicklung monoklonaler Antikörper gegen verschiedene Antigene, die von hämatolymphatischen Tumorzellen exprimiert werden. Hierbei handelt es sich sowohl um international klassifizierte Antikörper gegen neoplastische Zellen T-lymphatischer Differenzierung, z. B. TH-69 (CD7), TH-111 (CD96), TC12, als auch gegen B-Zell-Neoplasien, z. B. EBU-141 (CD75). Immunphänotypanalysen werden hier zentral im Rahmen multizentrischer Therapiestudien akuter Leukämien durchgeführt und prognostische Aspekte erfaßt. Darüber hinaus wurden Immunkonjugate sowohl mit

Zytostatika als auch Radionukliden und insbesondere bispezifische Antikörper in präklinischen Modellen eingesetzt. Für einige Antikörper konnte darüber hinaus bei Hämoblastosen wie auch soliden Tumoren ein erster klinischer Einsatz realisiert werden. Ziel von Arbeiten unter der Leitung von **PD Dr. Thomas Valerius** und **Dr. Roland Repp** ist eine Optimierung der Antikörper- vermittelten Tumorzelleradikation, wobei eine verbesserte Rekrutierung von Immuneffektormechanismen im Vordergrund steht. Ansätze hierzu sind innovative Konstrukte wie rekombinante bispezifische Antikörper oder Tumor- gerichtete Antikörper vom IgA Isotyp. Darüberhinaus wird die Funktion des Tumorzellantigens für Antikörper- vermittelte Lysemechanismen näher untersucht.

Ein zweiter Schwerpunkt der Abteilung liegt in der Erkennung von ätiopathologisch relevanten Mechanismen bei B-lymphatischen Tumoren, speziell auch bei Plasmazelltumoren. Durch die Generierung von Zytokin-responsiven menschlichen Plasmazelllinien gelang es, präklinische Modelle zu schaffen, welche die Rolle der Wachstumsregulation maligner Plasmazellen besser verstehen lassen. In der Arbeitsgruppe von **Dr. Renate Burger** und **Dr. Andreas Günther** werden insbesondere die Rolle des Zytokins Interleukin(IL)-6 sowie verwandter Zytokine der gp130-Familie untersucht. Die Wirkung von sowohl humanem IL-6 als auch, in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische und Molekulare Virologie, dem viralen IL-6 des humanen Herpesvirus-8 (HHV-8) am Rezeptor und die anschließende intrazelluläre Signalvermittlung konnten erhellt werden. Molekulare Mechanismen der Proliferationssteuerung und Apoptoseregulation werden mit dem Ziel untersucht, neue Ansatzpunkte für therapeutische Interventionen am Rezeptor und auf intrazellulärer Ebene zu entwickeln. In internationaler Zusammenarbeit konnten erstmals auch Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten und Antikörper vergleichend im Tiermodell präklinisch untersucht werden.

Der dritte Schwerpunkt liegt auf der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen und Immunzellen. Neben der Versorgung von Patienten mit den üblichen Indikationen durch autologe und allogene periphere Blutstammzellen bzw. Knochenmarkzellen (auch von Fremdspendern) steht hier die Fortentwicklung dieses Therapieprinzips im Mittelpunkt. Dabei arbeitet die Gruppe um **Dr. Gisela Helm**, **Dr. Julia Winkler** und **Dr. Wolf Rösler** am "Transplantat-Engineering". Mit Hilfe von monoklonalen Antikörpern werden Stammzellen angereichert, Tumorzellen entfernt oder zur Verminderung allo-reaktiver T-Lymphozyten die T-Lymphozytenpopulation verändert. Ferner sollen durch in-vivo-Gabe von Antikörpern und geeignete Konditionierungstechniken zwei Ziele der Knochenmarktransplantation besser erreicht werden, nämlich die Verminderung residueller Tumorzellen bei malignen Leiden und die immunologische Akzeptanz des Transplantats mit guter Funktion. Klinische Schwerpunkte sind hier das Multiple Myelom und die akuten Leukämien. Schließlich wurde in Kooperation mit dem Institut für Klinische und Molekulare Virologie die Häufigkeit und Bedeutung von Adeno-

virusinfektionen bei Knochenmarktransplantationspatienten in einer prospektiven Studie mit molekularbiologischen Methoden untersucht.

## Hematology and Oncology

The development of monoclonal antibodies detecting different antigens expressed by hemato-lymphatic tumor cells is one of the research areas of the Division of Hematology / Oncology (**Prof. Martin Gramatzki**) in the Department of Medicine III. This includes internationally classified antibodies to neoplastic cells of T-lymphatic differentiation, such as TH-69 (CD7), TH-111 (CD96), TC12, as well as antibodies detecting B-cell neoplasias, for instance EBU-141 (CD75). Immunophenotyping of samples from patients with acute leukemias participating in multicenter trials are performed also in order to evaluate the prognostic implications. Immunoconjugates with cytostatic drugs as well as radioisotopes and, in particular, bispecific antibodies were studied in preclinical models. Some antibodies could already be evaluated in the clinic in patients with hematologic malignancies or solid tumors. Studies in the laboratory of **PD Dr. Thomas Valerius** and **Dr. Roland Repp** aim to optimize antibody- mediated tumor cell eradication by improving immune effector mechanisms. These studies focus on novel antibody constructs such as recombinant bispecific antibodies, and antibodies of human IgA isotype. Further experiments address the function of tumor target antigens for antibody- mediated tumor cell lysis.

A second research area of the Division is the understanding of mechanisms relevant for the pathogenesis of B-lymphatic tumors, particularly plasma cell tumors. Generating cytokine-responsive human plasma cell lines allowed the design of preclinical models, which provide the opportunity to shed some light on growth regulation of malignant plasma cells. The group of **Dr. Renate Burger** and **Dr. Andreas Günther** work in particular on the role of the cytokine Interleukin(IL)-6 and related cytokines of the gp130-family. The action of human IL-6 as well as, in collaboration with the Institute of Clinical and Molecular Virology, viral IL-6 of herpesvirus type 8 (HHV-8) at the receptor site and the subsequent intracellular signal transduction were elucidated. Molecular mechanisms of the regulation of proliferation and apoptosis were evaluated to develop innovative ways to intervene at the receptor site and intracellularly. In international collaborations we were able to test for the first time in a relevant animal model IL-6 receptor antagonists and antibodies preclinically.

The third research focus is on the transplantation of hematopoietic stem cells and immune cells. In addition to treating patients with the usual indications for autologous and allogenic bone marrow (including matched unrelated donors) transplantation, the improvement of these therapeutic strategies is of utmost importance. The group of

Dr. Gisela Helm, Dr. Julia Winkler and Dr. Wolf Rösler works particularly on "transplantat engineering". By means of monoclonal antibodies stem cells are enriched, tumor cells removed or in an attempt to decrease allo-reactive T-lymphocytes, the composition of the lymphocyte population altered. Furthermore, using antibodies in vivo or applying innovative conditioning regimens two goals of bone marrow transplantation are tried to be improved, namely reduction of the load of residual tumor cells in malignant diseases and better immunologic compatibility of the transplant without compromising its function. Clinically, the focus here is on the multiple myeloma and the acute leukemias. In cooperation with the Institute of Clinical and Molecular Virology the frequency and importance of adenovirus infections in patients undergoing bone marrow transplantation was evaluated in a prospective study employing molecular methods.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. K. C. Anderson, Dana Farber Cancer Center, Boston, USA  
 Dr. Y. Deo, Medarex, Annandale, N.J., USA  
 Prof. Dr. D. Goldenberg, Garden State Cancer Center, Belleville, NJ, USA  
 Prof. Dr. M. Glennie, Tenovus Research Institute, Southampton, U.K.  
 Dr. D. Fabbro, Novartis, Basel, Schweiz  
 Dr. D. Levitt, Protein Design Laboratories, CA, USA  
 Dr. R. Savino, Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare, Rom, Italien  
 Dr. J. Wijdenes, Diaclone, Besancon, Frankreich  
 Prof. J. van de Winkel, University of Utrecht, Utrecht, Niederlande  
 Dr. G. Weiner, Iowa Cancer Center, Iowa, USA

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Gramatzki*  
 FG, SFB 466, Teilprojekt C9, „Der humane Herpes Virus 8 - seine Beziehung zur Proliferation B- lymphoider Zellen“

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Repp*  
 DFG, Re 1276/2-1, „Einsatz rekombinanter Antikörper zur Effektorzellvermittelnden Lyse maligner B- lymphoider Zellen unterschiedlicher Differenzierung“

Wilhelm Sander-Stiftung, Sachbeihilfe Nr. 96.019.1, „Funktion des Zielantigens für Therapieansätze mit bispezifischen Antikörpern“

Wilhelm Sander-Stiftung, Sachbeihilfe Nr. 2000.032.1, „Differenzierungsantigene von B- Zellen als Zielmoleküle für Therapieansätze mit bispezifischen Antikörpern“

Deutsche Krebshilfe, „Immunphänotypisierung von akuten myeloischen Leukämien, AML-96-Studie“

Deutsche Krebshilfe, „Chimärismusanalyse“

DFG, GRK, Stipendiatin: Cand.med. Anika Wohlfahrt:

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Elsässer D, Stadick H, Stark S, van de Winkel JGJ, Gramatzki M, Schrott KM, Valerius T, Schafhauser W (1999) Preclinical studies combining bispecific antibodies with cytokine- stimulated effector cells for immunotherapy of renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 19:1525

Feuring-Buske M, Kneba M, Unterhalt M, Engert A, Gramatzki M, Hiller E, Trumper L, Brugger W, Ostermann H, Atzpodien J, Hallek M, Aulitzky E, Hiddemann W (2000) IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 antibody treatment in relapsed advanced-stage follicular lymphomas: results of a phase-II study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Ann Hematol* 79:493

Honeychurch J, Tutt AL, Valerius T, Heijnen IAFM, van de Winkel JGJ, Glennie MJ (2000) Therapeutic efficacy of FcγRI/CD64- directed bispecific antibodies in B-cell lymphoma. *Blood* 96:3544

Kern PM, Herrmann M, Stockmeyer B, Kalden JR, Valerius T, Repp R (2000) Flow cytometric distinction of viable neutrophils, apoptotic neutrophils and eosinophils by double labelling of permeabilized blood granulocytes. *J Immunol Methods* 241:11

Stockmeyer B, Dechant M, van Egmont M, Tutt AL, Sundarapandiyam K, Graziano RF, Repp R, Kalden JR, Gramatzki M, Glennie MJ, van de Winkel JGJ, Valerius T (2000) Triggering Fcα-receptor I (CD89) recruits neutrophils as effector cells for CD20- directed antibody therapy. *J Immunol* 165:5954-5961

Atzpodien J, Kirchner H, Illiger HJ, Metzner B, Ukena D, Schott H, Funke PJ, Gramatzki M, Jurgenson S, Wandert T, Patzelt T, Reitz M (2001) IL-2 in combination with IFN- alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. *Br J Cancer* 85: 1130

Burger R, Günther A, Bakker F, Schmalzing M, Bernand S, Baum W, Duerr B, Hocke GM, Steininger H, Gebhart E, Gramatzki M (2001) Gp130 and ras mediated signalling in human plasma cell line INA-6: a cytokine-regulated tumor model for plasmacytoma. *The Hematology Journal* 2: 42

Dechant M, Valerius T (2001) IgA antibodies for cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 39:69-77, 2001

Gebhart E, Rosler W, Gramatzki M, Trautmann U. (2001) FISH monitoring of 100 courses of human leukemias: The cytogenetic viewpoint. *Int J Oncol* 19:617

Hönemann D, Chatterjee M, Savino R, Bommert K, Burger R, Gramatzki M, Dörken B, Bargou RC (2001) The IL-6 receptor antagonist SANT7 overcomes bone marrow stromal cell mediated drug resistance of multiple myeloma cells. *Int J Cancer* 93: 674

Repp R, Valerius T, Bargou R: Bispezifische Antikörper in der Hämatologie und Onkologie *Internist* 42:854-859

Stockmeyer B, Elsässer D, Dechant M, Repp R, Gramatzki M, Glennie MJ, van de Winkel JGJ, Valerius T (2001): Mechanisms of G-CSF- or GM-CSF- stimulated tumor cell killing by Fc receptor- directed bispecific antibodies. *J Immunol Methods* 248: 103-111

van Ojik HH, Valerius T (2001) Preclinical and clinical data with bispecific antibodies recruiting myeloid effector cells for tumor therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 38:47

Verdorfer I, Brecevic L, Saul W, Schenker B, Kirsch M, Trautmann U, Helm G, Gramatzki M, Gebhart E (2001) Comparative genomic hybridization-aided unravelling of complex karyotypes in human hematopoietic neoplasias. *Cancer Genetics Cytogenetics* 124: 1, 2001.

### 3. Immundefizienzen und Infektionsimmunologie

Die Medizinische Klinik III ist eine der wichtigsten klinischen Anlaufstellen in Nordbayern für Patienten mit primären und sekundären Defektimmunopathien, für HIV-infizierte Patienten und Patienten mit einer Reihe von weiteren infektiösen Erkrankungen. Im Zentrum der derzeitigen wissenschaftlichen Arbeit der Arbeitsgruppe für Infektionsimmunologie (Prof. Dr. Thomas Harrer) steht die HIV-Infektion. Die derzeitigen Forschungsprojekte reichen von der Grundlagenforschung zur Immunologie der HIV-Infektion über experimentelle Therapieforschung bis hin zur klinischen Erprobung neuer therapeutischer und diagnostischer Verfahren. Die Medizinische Klinik III arbeitet zur Zeit an verschiedenen immunologischen Therapieverfahren wie therapeutische Vakzine und der Behandlung mit Immunmodulatoren.

### Immunodeficiencies and Infectious Diseases

The Department of Medicine III is an important treatment center for patients with primary and secondary

immunodeficiencies, with HIV-infection and with a variety of other infectious diseases. The major interest of research of the group of Prof. Dr. Thomas Harrer are various aspects of HIV-infection such as immunology of HIV-infection and basic and clinical research on development and evaluation of new therapeutic and diagnostic procedures. The clinic is working on the development of immunotherapies such as therapeutic vaccines and immunomodulators.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. Bruce Walker, Center of AIDS Research, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston.

Prof. Dr. Annemie Vandamme, Rega Institut, Universität Leuven, Belgien.

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator Prof. Dr.med.Thomas Harrer*  
SFB 466, Teilprojekt B6, „Analyse der HIV- spezifischen zytotoxischen T- Zell Antwort: Interaktion zwischen Virus, Immunsystem und antiretroviraler Therapie.“  
Laufzeit: seit 7/1996

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr.med.Thomas Harrer*  
AIDS-Forschungsprogramm des Bayerischen Staatsministeriums für Kultus, Erziehung und Wissenschaft, Landesmittel für Aidsforschung  
Laufzeit: seit 1990

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr.med.Thomas Harrer*  
ELAN, "Entwicklung einer therapeutischen Vakzine zur spezifischen Immuntherapie von HIV-1 infizierten Patienten."  
Laufzeit: 1999-2000

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr.med.Thomas Harrer*  
IZKF, Teilprojekt A15: „Virulenzmonitoring bei Candida albicans“  
(Hauptantragsteller: Dr. Klaus Schröppel, Institut für Klinische Mikrobiologie, Mitantagsteller: Prof. Thomas Harrer, Dr. K. Tschaikowsky vom Institut für Anästhesiologie)

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr.med.Thomas Harrer*  
IZKF, Teilprojekt A15: „Prävalenz, Diagnostik und Immunpathogenese der granulozytären und monozytären Ehrlichiose“ (Hauptantragsteller: Prof. Bogdan, Institut für Klinische Mikrobiologie, Mitantagsteller: Prof. Thomas Harrer)

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Grunke, M., Dechant, C., Löw, P., Kalden, J. R., and Harrer, T. (1999) Hydroxyurea as Part of a Salvage Regimen for Heavily Pretreated Patients with Advanced HIV Infection. *JAIDS* 21: 424-426.

Kolowos W, Schmitt M, Herrmann M, Harrer E, Löw P, Kalden JR, Harrer T. (1999) Biased T-cell receptor repertoire in HIV-infected patients due to clonal expansion of HIV-1-RT-specific CTL clones. *J Immunol* 162: 7525-7533.

Spriewald, B. M., Rascu, A., Schaller K. H., Angerer, J., Kalden, J. R., Harrer, T. (1999) Lead induced anaemia due to traditional Indian medicine: a case report. *Occup Environ Med* 56: 282-283.

Van Laethem K, Van Vaerenbergh K, Schmit J.-C., Sprecher S., Hermans P, De Vroey V, Schuurman R, Harrer T, Witvrouw M, Van Wijngaerden E, Stuyver L, Van Ranst M., Desmyter J, De Clercq E, Vandamme A.-M. (1999) Phenotypic assays and sequencing are less sensitive than point mutation assays for the detection of resistance in mixed HIV-1 genotypic populations. *JAIDS* 22:107-118.

Wagner R, Leschonsky B, Harrer E, Paulus C, Weber C, Walker BD, Buchbinder S, Wolf H, Kalden JR, Harrer T. (1999) Molecular and functional analysis of a conserved CTL-epitope in HIV-1-p24 recognized by CTL from a long-term non-progressor: Constraints on immune escape by targeting an epitope essentially involved in viral replication. *J Immunol* 162: 3727-3734.

Walter H, Schmidt B, Korn K, Vandamme A.-M., Harrer T, Überla K. (1999) Rapid, phenotypic HIV-1 drug sensitivity assay for protease and reverse transcriptase inhibitors. *J Clin Virol*. 13:71-80.

Harrer T, Harrer E, Schmitt M, Bäuerle M, Goldwisch A, Grädner I, Bergmann S, Kalden JR. (2000) Die HIV-spezifische T-Zellantwort. In HIV-Infekt. Brockmeyer N.H., Brodt R., Hoffmann K, Reimeann G, Stücker M, Altmeyer P (Hrsg), Springer-Verlag Berlin, S. 10-14.

Harrer T (2000) Interleukin-2. In HIV-Infekt. Brockmeyer N.H., Brodt R., Hoffmann K, Reimeann G, Stücker M, Altmeyer P (Hrsg), Springer-Verlag Berlin, S 258-262

Hauber I, Harrer T, Löw P, Schmitt M, Hauber J. (2000) Determination of HIV-1 circular DNA as a surrogate marker for residual virus replication in patients with undetectable virus loads. *AIDS* 14: 2619-2621.

Goldwisch A, Kasten S, Schmitt S, Rascu A, Grünke M, Dechant C, Kalden JR, Harrer T. (2000) Positive Influence of the d32CCR5 Allele on Response to Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in HIV-1 infected Patients. *Eur J Med Res*, 5: 323-328

Schmidt B, Walter H, Moschik B, Paatz C, Van Vaerenbergh K, Vandamme A.-M, Schmitt M, Harrer T, Überla K, Korn K. (2000) Simple but reliable algorithm to predict protease inhibitor phenotypic from genotypic data derived from a geno-/phenotypic database. *AIDS* 14: 1731-1738

Schmitt M, Harrer E, Goldwisch A, Bäuerle M, Graedner I, Kalden JR, Harrer T. (2000) Specific recognition of 3TC-resistant HIV-1 by CTL. *AIDS* 14: 653-658

Van Laethem K, Witvrouw M, Balzarini J, Schmit J.-C., Sprecher S, Hermans P, Leal M, Harrer T, Ruiz L, Clotet B, Van Ranst M, Desmyter J, De Clercq E, Vandamme A.-M. (2000) Patient HIV-1 strains carrying the multiple nucleoside resistance mutations are cross-resistant to abacavir. *AIDS* 14: 469-471

Walter H, Schmidt B, Rascu A, Helm M, Moschik B, Paatz C, Korn K, Überla K, Harrer T. (2000) Phenotypic HIV-1 resistance correlates with primary and secondary therapy failure under treatment with Nelfinavir. *Antivir Ther Dec*;5: 249-56

## 4. Immungenetik und Transplantationsimmunologie

Forschungsschwerpunkte der Abteilung Immungenetik liegen auf dem Gebiet der Autoimmunität und der Transplantationsimmunologie. Im Rahmen nationaler und internationaler Kooperationen werden epidemiologische und genetische Studien zur Erfassung einer genetischen Prädisposition und Protektion durch Gene des Haupthistokompatibilitätskomplexes des Menschen (HLA) durchgeführt. Im Vordergrund stehen dabei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (rheumatoide Arthritis, Sjögren Syndrom, SLE), des Diabetes mellitus Typ1 sowie gastrointestinale Erkrankungen mit autoimmuner Komponente. Grundlagen-orientierte Studien beschäftigen sich in diesem thematischen Zusammenhang mit strukturellen und funktionellen Aspekten der Regulation der Expression von HLA Klasse II Genen. Für den Bereich der Transplantation solider Organe wird die immunologische Versorgung des Nordbayerischen Transplantationsverbands mit den Transplantationszentren Erlangen-Nürnberg, Würzburg und Regensburg für Eurotransplant wahrgenommen. Für den Bereich der Knochenmarktransplantation werden immungenetische Untersuchungen zur Familien- und Fremdspender-suche für die allogene Knochenmarktransplantation in der Region durchgeführt. Transplantationsimmunologische Forschungsarbeiten befassen sich mit dem Nachweis von HLA-Alloantikörpern und die Möglichkeiten zu deren Suppression bei sensibilisierten Transplantationspatienten und mit Fragen des Monitorings der Toleranzentwicklung nach Lebertransplantation.

Leitung: PD Dr. Waßmuth



## Immunogenetics and Transplantation Immunology

Research interest of the Division of Immunogenetics are concentrated on the areas of autoimmunity and transplantation immunology. Within international and national studies our efforts are aimed at the identification of genetic markers of disease susceptibility and protection provided by genes of the human major histocompatibility complex (HLA). Of particular interest are rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, SLE and type 1 diabetes mellitus and autoimmune gastrointestinal diseases. Moreover, structural and functional aspects of the regulation of gene expression of HLA class II genes are investigated in this context. For the transplantation of solid organs the division serves the Northern Bavarian Transplant region (transplantation centers: Erlangen-Nürnberg, Würzburg, and Regensburg) as a Eurotransplant laboratory. In addition, immunological services are provided for the related and unrelated bone marrow donor searches for the region. Research projects are focused on the detection and suppression of HLA alloantibodies in patients awaiting kidney transplantation and are concerned with monitoring tolerance induction after liver transplantation.

Principal Investigator: PD Dr. Waßmuth

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. Ronald Bontrop, Biomedical Primate Research Centre, Dutch Primate Centre, Department of Immunobiology, The Netherlands

Prof. Dr. Frans Claas, Department of Immunohematology and Transfusion, Leiden University Medical Center, NL - 2300 RC Leiden, The Netherlands

Prof. Dr. Sten Eriksson and Prof. Dr. Stefan Lindgren, Malmö General Hospital, Dept. of Medicine, University of Lund, Gastroenterology and Hepatology Div., Malmö, Sweden

Prof. Dr. Ronald Johnson, University of Bergen, Broegelmann Research Laboratory, Bergen, Norway

Prof. Dr. Jan Lacki, Department of Rheumatology, Karol Marcinkowski University School of Medical Sciences, Poznan, Poland

Prof. Dr. Åke Lernmark, R.H. Williams Laboratory, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, USA

Prof. Dr. Gerald T. Nepom, Virginia Mason Research Center, Seattle, USA

### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Ralf Waßmuth, Dr. Bernd Spriewald*  
FG, SFB 263, Teilprojekt C8, „Allel-spezifische Regulation der HLA-DQ Expression und Relevanz für die Immunogenetik des humanen Diabetes mellitus“

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Ralf Waßmuth, Dr. Bernd Spriewald*  
BMBF, IZKF, Teilprojekt C8, Kooperationen im Teilprojekt C7, B13, „Dendritische Zellen und T- Lymphozytenaktivierung und-reaktivität in der Immun-Pathogenese des humanen Diabetes mellitus Typ 1“

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Ralf Waßmuth, Dr. Bernd Spriewald*  
EU, BIOMED 2 /European Concerted Action BMH4-CT96-059. "Sjögren's syndrome - A strategy for clarifying the disease process that underlies a chronic disorder of the mucous membranes (Teilprojekt: Immunogenetics of Sjögren's syndrome)"

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Kus MM, Kühle M, Langenbucher A, Seitz B, Nguyen NX, Blüthner K, Martus P, Wassmuth R, Naumann G.O.H (1999) Design and preliminary results of the Erlanger non-high-risk penetrating-keratoplasty study. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 213: 207-212

Bolstad AI, Haga H-J, Wassmuth R, Jonsson R. (2000) Monozygotic twins with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 27

Lacki JK, Wassmuth R, Korczowska I, Mackiewicz S, Müller W (2000) The presence of HLA-DR B1 shared motif does not influence cyclophosphamide and methotrexate cytotoxicity in rheumatoid arthritis patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 10: 235-241

Sjöberg K, Reichstetter S, Eriksson S, Wassmuth R (2000) Coeliac disease in IDDM: Diagnostic evaluation by antibody determination and HLA genotyping. *Autoimmunity* 32: 217-228

Zacher T, Thiele, Wassmuth R, Albert FW (2000) Cyclosporine A sensitivity in vitro and P-glycoprotein expression in patients on dialysis and after kidney transplantation. *Transplant Immunol* 8: 147-150

Bolstad AI, Wassmuth R, Haga H-J, Jonsson R (2001) HLA markers and clinical characteristics in Caucasians with primary Sjögren's syndrome *J Rheumatol* 28: 1554-1562

Kaltenhäuser S, Wagner U, Schuster E, Wassmuth R, Arnold S, Seidel W, Tröltzsch W, Loeffler M, Häntzschel H (2001) Immunogenetic markers and seropositivity predict radiological progression in early rheumatoid arthritis independent of disease activity. *J Rheumatology* 28: 735-744

Wassmuth R, Hauser IA, Schuler K, Erxleben H, Arnold M-L, Koelman CA, Claas FHJ, Kalden JR (2001) Differential inhibitory effects of intravenous immunoglobulin preparations on HLA-alloantibodies in-vitro. *Transplantation* 71: 1436-1442

## 5. Abteilung Allergologie

Die Abteilung für Internistische Allergologie befaßt sich insbesondere mit der Diagnostik und der Entwicklung neuer Therapieverfahren allergischer Krankheitsbilder. Dazu zählen neben dem Asthma bronchiale, chronische Sinusitiden, Lebensmittel- wie Arzneimittelallergien, Kontaktallergien und Pollenallergien sowie Allergien gegen Tierhaare und Hausstaub. Es besteht in der Versorgung der Patienten eine enge Kooperation mit der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohren Erkrankungen, der Dermatologischen Universitätsklinik und der Medizinischen Klinik I. In den letzten Jahren ist es Prof. Dr. Baenkler und seinen Mitarbeitern gelungen, ein Testsystem zu entwickeln, das sogenannte Pseudoallergien im Bereich des Respirationstraktes, induziert durch unterschiedliche Arzneimittel, von allergologischen Erkrankungen wie z. B. einem Pollenasthma oder einem Asthma aufgrund einer Allergie gegen Umweltallergene differenzieren läßt.

### Division of Allergology

The Department of Internistic Allergology is working on the diagnosis and the development of new treatment principles for allergological disease entities. These disease entities include bronchitic asthma, chronic sinusitis, food and drug allergies/hypersensitivities, contact allergies and pollinosis as well as allergies against animal hair and house dust. The Department of Internistic Allergology is working in close cooperation with the University Hospital Erlangen for Throat-Nose-Ear Diseases, the Dermatological University Hospital Erlangen and den Medizinische Klinik I of the University Erlangen. Prof. Dr. Baenkler and his co-workers have successfully developed a test procedure to differentiate so called Pseudoallergies within the respiratory tract being

induced by different medications, from allergological disorders i.e. pollinosis or asthma on the basis of allergies against environmental allergens.

## 6. Therapiestudien

### Nationale und internationale Therapiestudien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Im Rahmen der laufenden nationalen und internationalen Therapiestudien werden neue Therapieansätze bei der rheumatoiden Arthritis durchgeführt. Der Schwerpunkt der Studien liegt in der Behandlung durch Zytokinantagonisten oder Fusionsproteine, die TNF-alpha blockieren. Zusätzlich werden Therapiestudien mit einem IL-1-Rezeptorantagonisten, einem Antikörper gegen IL-6-Rezeptor, einem Leukotrien B4-Inhibitor und COX-2-Inhibitoren durchgeführt. Zwei Kombinationsstudien von TNF-Inhibitoren mit Leflunomid wurden von uns initiiert und national geleitet. Neben entzündungshemmenden Therapien wurde auch die Möglichkeit der Toleranzinduktion durch ein humanes Knorpelglykoprotein (gp39) im Rahmen einer Doppelblindstudie untersucht. Im Rahmen der klinischen Studien laufen wissenschaftliche Untersuchungen zur Klärung der Wirkprinzipien der neuen biologisch aktiven Substanzen. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Initiierung und Leitung einer Multicenterstudie zur Untersuchung des TNF-Inhibitors Infliximab bei der Psoriasis-Arthritis. In Kooperation mit dem Lehrstuhl für Röntgendiagnostik werden begleitend zu Therapiestudien neue bildgebende Verfahren (z. B. Kernspintomographie) als mögliches read-out System analysiert. Ebenfalls auf unsere Initiative wird eine Europa-weite Erhebung zur Lebensqualität und Versorgungssituation von Patienten mit rheumatoider Arthritis und ankylosierender Spondylitis mit einer Teilnehmerzahl von über 6.000 Patienten durchgeführt.

### Therapeutic Trials

#### National and international therapeutic studies related to rheumatoid arthritis (RA)

Besides local studies, most of the trials are international multi-center trials in Europe as well as with USA and Australia. The major focus of the therapeutic trials is on therapeutic principles which block the proinflammatory cytokine tumornecrosis factor alpha. The next step after the monoclonal antibodies is testing the possibility of blocking shedding of the TNF-Receptor with a TASE inhibitor. At the moment the first trial is investigating this possibility in patients with active rheumatoid arthritis. Further investigations include an IL-1 receptor antagonist, an inhibitor of Leukotrien B4 and COX-2-inhibitors. Two combination studies of TNF-inhibitors with leflunomide

were initiated by our centre. Beside the research on anti-inflammatory therapies we conducted a double-blind trial to evaluate the possibility of tolerance induction with a human cartilage glycoprotein (gp 39). Along with the clinical trials, studies are performed to investigate the mode of action of new therapeutics for RA patients. Another focus is the initiation and conduction of a multicenter trial with the TNF-inhibitor infliximab in patients with psoriatic arthritis. In the course of international multicenter trials we are conducting standardization seminars for examination techniques in patients with RA. With the department for radiological diagnostics we are evaluating the values of new technologies such as MRI for determining the clinical efficacy of new treatment principals for RA patients. Finally, we initiated a survey on the quality of life and health care of patients with RA and ankylosing spondylitis which is currently conducted with more than 6.000 participants all over Europe.

### Studientitel

- Multizentrische Studie zur Therapie der RA mit COX189 im Vergleich zu Naproxen. (Fa. Novartis)
- Offene multizentrische klinische Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit der Kombinationsgabe von Infliximab und Leflunomid bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis.
- A multicenter, placebo controlled, double blind, randomized study of anti-TNF chimeric monoclonal antibody (cA2) Infliximab in patients with active psoriatic arthritis (IMPACT).
- A multi-centre open label continuation study with subcutaneous D2E7 for patients with rheumatoid arthritis who completed a preceding clinical study with D2E7.
- A prospective multi-centre randomized, double-blind, active comparator-controlled, parallel-groups study comparing the fully human monoclonal anti-TNFalpha antibody D2E7 given in every second week with methotrexate given weekly and the combination of D2E7 and methotrexate administered over 2 years in patients with early rheumatoid arthritis (PREMIER).
- A multicenter randomized placebo controlled phase II study of the human anti-TNF antibody D2E7 comparing three dose levels of D2E7 and placebo administered over 12 weeks as weekly subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis followed by a continuation period with long term treatment with D2E7.
- A 26-week multicenter, international, randomized, double-blind, double-dummy, placebo controlled, parallel group study of 2 doses of COX189 (200 and 400 mg o.d.) in patients with rheumatoid arthritis using naproxen (500 mg b.i.d.) as comparator.
- A multicenter, randomized, blinded, placebo controlled study to describe longterm safety of daily subcutaneous injections of Anakinra (r-methHull-1ra) in patients with rheumatoid arthritis.

- A double-blind, randomized, parallel group, controlled, dose ranging study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and efficacy of repeat doses of MRA given alone or in combination with Methotrexate in patients with rheumatoid arthritis.
- Three month, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, multiple dose-range study on the efficacy and safety of BIIL 284 BS (5,25 and 75 mg p.o. once daily) in adult patients with active Rheumatoid Arthritis.
- A phase II multi-centre, double-blind, placebo-controlled, two-panel study to compare the efficacy and safety of subcutaneous 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg and 800 mg CDP870 versus placebo administered at 0, 4 and 8 weeks with assessments to week 12 in the treatment of the signs and symptoms of patients with rheumatoid arthritis and further open 88 weeks of dosing with sc 400 mg CDP870 4-weekly with assessments to week 112.
- A phase II, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, add-on, parallel group trial to obtain data on the efficacy, safety, and tolerability of intranasally administered Org 39141 in rheumatoid arthritis patients who are concomitantly treated with methotrexate.
- Safety and efficacy of Leflunomide and Etanercept combination in active rheumatoid arthritis HWA486/3L03 Leflunomide.
- Open label safety study of TNR-001(etanercept) in patients with rheumatoid arthritis.
- A double-blind study evaluating the efficacy and safety of the combination of Etanercept and Methotrexate in comparison to Etanercept alone, or Methotrexate alone in rheumatoid arthritis patients.

### Nationale und Internationale Therapiestudien bei Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen / National and international therapeutic trials in patients with hematological-oncological diseases

Derzeit nimmt die Hämatologie/ Internistische Onkologie an mehr als 30 multizentrischen Studien teil. Schwerpunkte sind Immuntherapiestudien mit monoklonalen Antikörpern und Antikörperkonstrukten, überwiegend bei T- und B- Zell Lymphomen, aber auch bei akuten Leukämien und ausgewählten soliden Tumoren. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Behandlung des Multiplen Myeloms, sowohl durch Erprobung von Antikörpertherapieformen als auch neuer, die Signaltransduktion der Myelomzelle beeinflussender Präparate, aber auch Hochdosisprotokollen mit autologer oder allogener Stammzellübertragung. Im Rahmen der AML SHG Studie führt die Medizinische Klinik III die zentrale Immunphänotypisierung für Patienten mit akuten myeloischen Leukämien durch.

The hematology/ oncology division participates in more than 30 multi-center trials. The major focus of these studies is immune therapy with monoclonal antibodies and antibody constructs targeting T- and B- cell lymphomas, acute leukemias and selected solid tumors.

A second focus lies in the therapy of the multiple myeloma, including trials with different forms of antibodies, small molecule inhibitors of intracellular signal transduction, as well as high-dose chemotherapy with autologous and allogenic stem cell transplantation.

- Multizentrischer Vergleich von Interferon alpha mit low-dose Ara-C vs. allogene Stammzelltransplantation vs. Hochdosischemotherapie mit Autotransplantation und Interferon-Erhaltungstherapie während der frühen chronischen Phase
- Vergleich einer alleinigen Standardchemotherapie gegen eine Kombination von Chemo- und Strahlentherapie bei Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen mit niedrigem und niedrig-intermediärem Risikoindeks
- Total-Marrow Bestrahlung, Hochdosis-Busulfan und Cyclophosphamid als Konditionierungstherapie mit anschließender allogener Knochenmark-/Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit diffusem Plasmozytom
- Phase III Studie zum Vergleich zweier Hochdosischemotherapieprotokolle mit anschließender peripherer Stammzelltransplantation bei Patienten mit multiplen Myelom im Stadium II/III
- Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe: Therapiestudie für Erwachsene: Studienprotokoll HD10 der Primärtherapie für limitierte Stadien
- Pilotstudie für ältere Patienten (>65 Jahre, ohne Altersbegrenzung) mit akuter lymphatischer Leukämie
- Treatment of relapsed centroblastic-centrocytic, centrocytic and lymphoplasmocytoid lymphoma with FCM chemotherapy alone or in combination with the monoclonal anti CD20 antibody rituximab followed by anti-CD20 maintenance or observation alone
- Cooperative Osteosarkomstudie COSS-96
- Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe: Therapiestudie für Erwachsene: Studienprotokoll HD11 der Primärtherapie für intermediäre Stadien
- Multizentrische Therapiestudie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen ALL 06/99
- Multizentrische intensivierte Therapiestudie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen 05/93
- Therapie von Keimzentrumlymphomen (centroblastische-centrocytischen L.) Mantelzell-Lymphomen (centrozytischen L.) und lymphoplasmocytischen Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien: Prospektiv randomisierte Prüfung des kurativen Potentials vom myeloablativer Radio-Chemotherapie mit peripherer Stammzelltransplantation im Vergleich zu konventioneller Erhaltungstherapie mit Interferon alpha nach initialer zyto-reduktiver Chemotherapie mit Cy-

- clophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison (CHOP) versus CHOP + anti-CD20 (Rituximab) und prospektiv randomisierte Prüfung einer intensivierten, kontinuierlichen versus konventionellen intermittierenden Erhaltungstherapie mit Interferon-alpha bei nicht für die Hochdosis-Therapie qualifizierenden Patienten
- Kooperative AML-Studie der Süddeutschen Hämoblastosegruppe
- A phase II study of CAMPATH-1H (anti-CD52 humanized monoclonal antibody) in patients with symptomatic Mycosis fungoides/Sezary syndrome (MF/SS) who need systemic therapy
- Treatment of follicular and mantle-cell lymphoma with anti-CD20 antibody rituximab (IDEC-C2B8) after high dose chemotherapy with autologous CD34+ enriched peripheral blood stem-cell transplantation
- European Ewing tumor Working Initiative of National Groups: Ewing Tumor Studies 1999
- Consolidation therapy with CAMPATH-1H (alemtuzumab) on patients <= 65 Years with chronic lymphatic leukemia who are in complete or partial remission after initial cytoreduction with fludarabine or fludarabine plus cyclophosphamide - CLL4B-protocol of the German CLL-Study Group
- Offene Phase II-Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von STI571 bei Patienten mit Ph+/BCR-ABL+ akuter lymphatischer Leukämie und minimaler Resterkrankung nach Induktionstherapie oder Stammzelltransplantation
- Frühbeurteilung des Therapieansprechens bei Lymphomen mit Perfusions-CT
- Vergleichende prospektive Studie zur Wertigkeit der Gallium67-Szintigraphie und der Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluor18-Deoxyglukose (FDG-PET) in der nuklearmedizinischen Diagnostik maligner Lymphome
- Phase II Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Rituximab in der Salvage- und Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Patienten mit B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
- 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
- Klinische Phase II Studie mit hochdosiertem Tamoxifen allein und in Kombination mit Dexamethason bei Patienten mit Multiplem Myelom, die nach konventioneller oder Hochdosistherapie progredient sind
- A Phase I, Open-Label Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Remitogen™ (Hu1D10) in Combination with Filgrastim in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)
- Empfehlungen zur risikoadaptierten Behandlung der akuten Promyelozytenleukämie (APL) im Rahmen der AML-SHG-Astudiengruppe (AIDA2000)
- Treatment of patients with post-Transplantation lymphoproliferative disorders (PT-LPD) with the anti-CD20 antibody rituximab

- A phase II study of Campath-1H (anti-CD52 humanized monoclonal antibody) in patients with relapsing or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphoma
- Phase III Studie zur Prüfung des Stellenwerts der Induktionstherapie vor Stammzellmobilisierung und Tandem-Hochdosis-Melphalan bei Patienten im Alter von 60-70 Jahre mit multiplem Myelom
- A Phase II Clinical trial of Immunotherapy with Humanised LL2 IgG (epratuzumab) in Combination with RITUXAN® (rituximab) in Patients with Refractory or Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma
- Therapie von Patienten bis 65 Jahren mit fortgeschrittener chronischer lymphatischer Leukämie mit Fludarabin versus Fludarabin/Cyclophosphamid
- Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe: Therapiestudie für Erwachsene: Studienprotokoll HD12 der Primärtherapie für fortgeschrittene Stadien
- Multizentrische Therapiestudie des multiplen Myeloms DSMM V: Therapieoptimierungs-Studie der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom für Patienten < 60 Jahre im Stadium II/III
- Efficacy and tolerability of intravenous Zometa (zoledronic acid) 4 mg in cancer patients in whom treatment with a bisphosphonate is indicated: a prospective open-label, clinical study
- Phase II Studie: autologe Transplantation von B-Zell-depletierten peripheren Blutstammzellen bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie in Remission nach einer Induktionstherapie mit Fludarabin
- A double blind clinical study to compare single iv doses of Palonosetron, 0.25 or 0.75 mg, and Ondansetron, 32 mg IV, in the prevention of moderately emetogenic Chemotherapy-induced nausea and vomiting
- A double blind clinical study to compare single IV doses of Palonosetron, 0.25 or 0.75 mg, and Ondansetron, 32 mg IV, in the prevention of highly emetogenic Chemotherapy-induced nausea and vomiting
- A multicenter, open-label study to assess the safety and efficacy of IV Palonosetron for the prevention of Chemotherapy-induced nausea and vomiting

### **Nationale und Internationale Studien im Bereich der Immundefizienzen / National and international studies in immunodeficiencies**

Die Medizinische Klinik III ist an klinischen nationalen und internationalen Multicenterstudien und Phase- II Studien zur Erprobung neuer innovativer Medikamente zur Therapie der HIV- Infektion beteiligt. Darüber hinaus werden in Kollaboration mit dem Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, sowie dem Institut für Klinische und molekulare Virologie Studien zur Epidemiologie, Klinik und Immunologie von verschiedenen anderen Infektionserregern wie Borrelien, Candida und HHV- 8 durchgeführt. Weitere

Projekte befassen sich mit der Definierung von Antigenen von krankheitsrelevanten T-Zellen.

The medical clinic III participates in national and international clinical studies including phase II –studies for evaluation of new innovative therapeutics of HIV infection. In addition to HIV – research other projects are investigating several other infectious pathogens such as *Borrelia burgdorferi*, *Candida albicans* and HHV-8. Projects in T- cell immunology deal with the definition of antigens of disease-associated cells.

- Therapeutische Vakzinierung von HIV-Patienten mit Lipopeptiden (seit 1998, eigene Studie)
- Phase-III-Studie mit T20 zur Therapie von multiresistenten HIV-Patienten (seit 2001, Firma Roche)
- Phase-III-Studie: Therapie von HIV-Patienten mit Interleukin-2 (SILCAAT-Studie, Firma Chiron) (seit 2000)
- Open-Label-Studie mit Lopinavir (2000, Firma Abbott).
- Phase-II-Studie mit DPC083 zur Therapie der HIV-Infektion (seit 2001, Firma Dupont, jetzt BMS).
- Phase-IIa-Studie mit AXD455 zur Therapie von multiresistenten HIV-Patienten (seit 2001, Firma Axxima).
- Phase-I-Studie: Therapeutische Vakzinierung von HIV-Patienten mit einem MVA-Nef-Vektor (seit 2001, Firma Bavarian Nordic).
- Open-Label-Studie mit Tenofovir (seit 2001, Gilead)

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. RN Maini, Kennedy Institute, London, Great Britain  
 Prof. J. Smolen, University of Vienna, Vienna, Austria  
 Prof. F. Breedveld, University of Leiden, Leiden, The Netherlands  
 Prof. A. Kavanaugh, University of California, San Diego, USA  
 Prof. B. Kirkham, Guys Hospital, London, England  
 Prof. Piet van Rijn, Nijmegen, Holland  
 Prof. Österborg, Abt. für Hämatologie, Karolinska Hospital, Stockholm, Schweden  
 Prof. van de Winkel, Abteilung für Immunologie Universitätshospital Utrecht/Department for Immunology, University Hospital Utrecht, The Netherlands  
 Prof. Glennie, Abteilung für Immunologie, Universität Birmingham/Dept. for Immunology, University Birmingham, UK  
 Prof. Weiner, Abt. für Hämatologie und Onkologie, Holden Comprehensive Cancer Center, University of Iowa, USA

#### Finanzierung / Funding

Von folgenden Firmen werden zur Zeit eine finanzielle Unterstützung im Rahmen von klinischen Studien erhalten:

Abbott, Pharma, Ludwigshafen, Germany  
 Aventis Pharma, Frankfurt, Germany  
 Centocor, Malvern USA  
 Chugai Pharma, London, England  
 DuPont Pharma, Bad Homburg, Germany  
 Novartis, Nürnberg, Germany  
 Merck Sharp and Dome, München, Germany  
 Organon Pharma, München, Germany  
 SmithKline Beecham, München, Germany  
 Wyeth, Münster, Germany

Millennium Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA, USA  
 Protein Design Labs, Inc.; Fremont, CA, USA  
 Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals, St. Davids, PA, USA  
 Immunomedics, Inc., Morris Plains, New Jersey, USA  
 Helsinn Healthcare SA, Pambio-Noranco, Schweiz  
 Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen  
 Deutsche Krebshilfe  
 Glaxo Wellcome GmbH & Co, Hamburg Germany

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

- Behr TM, Wormann B, Gramatzki M, Riggert J, Gratz S, Behe M, Griesinger F, Sharkey RM, Kolb HJ, Hiddemann W, Goldenberg DM, Becker W. (1999). Low-versus high-dose radioimmunotherapy with humanized anti-CD22 or chimeric anti-CD20 antibodies in a broad spectrum of B cell-associated malignancies. *Clin Cancer Res* 5(10 Suppl): 3304s-3314s.
- Burger R, Hansen-Hagge TE, Drexler HG, Gramatzki M. (1999). Heterogeneity of T-acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) cell lines: suggestion for classification by immunophenotype and T-cell receptor studies. *Leuk Res* 23: 19-27.
- Charles P, Elliott MJ, Davis D, Potter A, Kalden JR, Antoni C, Breedveld FC, Smolen JS, Eberl G, deWoody K, Feldmann M, Maini RN. (1999) Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Journal of Immunology* 163:1521-8.
- Elsasser D, Stadick H, van dWJG, Valerius T. (1999). GM-CSF as adjuvant for immunotherapy with bispecific antibodies. *Eur J Cancer* 35 Suppl 3: S25-8.
- Furst DE, Breedveld FC, Burmester GR, Crofford L, Emery P, Feldman M, Kalden JR, Kavanaugh A, Keystone E, Lipsky PE, Maini RN, Moreland L, Smolen JS, Van De Putte L, Vischer T, Weinblatt M, Weissman M. (1999) Access to disease modifying treatments for rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*; 58: Suppl 1: 1129-30.
- Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS. (1999) Building towards a consensus for the use of tumour necrosis factor blocking agents. *Ann Rheum Dis* 58:725-6.
- Skapenko A, Wendler J, Lipsky PE, Kalden JR, Schulze-Koops H (1999) Altered memory T cell differentiation in patients with early rheumatoid arthritis. *J Immunol* 163:491-9.
- Lorenz HM, Kalden JR. (1999) Biologic agents in the treatment of inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 11:179-84.
- Lorenz HM, Kalden JR. (1999) Cytokines and mediators as therapeutic approaches. *Internist (Berl)*; 40:945-50.
- Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P. (1999) Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 354:1932-9.
- Paulus HE, Kalden JR. (1999) Workshop summary: the emerging role of biologics in the treatment of patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 38(Suppl 2):45-6.
- Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, Loew-Friedrich I, Oed C, Rosenberg R. (1999) Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet* 353:259-66.
- Kalden JR. (2000) The application of infliximab (Remicade), a chimeric monoclonal antibody, in the treatment of rheumatic diseases. *Isr Med Assoc J* 2 Suppl: 11-2.
- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN. (2000) Infliximab and Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 343:1594-602.
- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN. (2000) Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 343:1594-602.
- Lorenz HM, Grunke M, Hieronymus T, Antoni C, Nusslein H, Schaible TF, Manger B, Kalden JR. (2000) In vivo blockade of tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis: longterm effects after repeated infusion of chimeric monoclonal antibody cA2. *J Rheumatol* 27:304-10.
- Niedobitek G, Baumann I, Brabletz T, Lisner R, Winkelmann C, Helm G, Kirchner T. (2000). Hodgkin's disease and peripheral T-cell lymphoma: composite lymphoma with evidence of Epstein-Barr virus infection. *J Pathol* 191: 394-9.

Schulze-Koops H, Kalden JR. (2000) Where is biological therapy going? *Arthritis Res* 2:337-41.

Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Combe B, Emery P, Kalden JR, Klareskog L, Maini RN, Numo R, van De Putte LB, van Riel PL, Rodriguez-Valverde V. (2000) Consensus statement on the initiation and continuation of tumour necrosis factor blocking therapies in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 59:504-5.

Yocum DE, Allard S, Cohen SB, Emery P, Flipo RM, Goobar J, Jayawardena S, Job-Deslandre C, Jubb RW, Krüger K, Vaz AL, Manger B, Mur E, Nygaard H, Weiner SM, Rainer F, Sack MR, Schiff MH, Schnitzer TJ, Trigg LB, Whatmough I, Schmidt AG. (2000). Microemulsion formulation of cyclosporin (Sandimmun Neoral®) vs Sandimmun®: Comparative safety, tolerability and efficacy in severe active rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 39:156-164

Furst DE, Keystone EC, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Antoni CE, Burmester GR, Crofford LJ, Kavanaugh AF. (2001) Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases *Ann Rheum Dis* 2001 60 Suppl 3:iii2-5

Kalden JR. (2001) How do the biologics fit into the current DMARD armamentarium? *J Rheumatol Suppl* 62: 27-35.

Kalden JR, Scott DL, Smolen JS, Schattenkirchner M, Rozman B, Williams BD, Kvien TK, Jones P, Williams RB, Oed C, Rosenberg R. I. (2001) Improved functional ability in patients with rheumatoid arthritis- longterm treatment with leflunomide versus sulfasalazine. European Leflunomide Study Group. *J Rheumatol* 28:1983-91.

Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, Manger B. (2001) Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences *Ann Rheum Dis* 60 Supp III: iii55-iii57

Lorenz HM, Kalden JR. (2001) Cytokines and anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis. *Internist (Berl)* 42:55-6, 9-63.

Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, van de Putte LB, Larsen A, Kvien TK, Schattenkirchner M, Nash P, Oed C, Loew-Friedrich I. (2001) Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis* 60:913-23.

Wendler J, Hummel T, Reissinger M, Manger B, Pauli E, Kalden JR, Kobal G. (2001) Patients with rheumatoid arthritis adapt differently to repetitive painful stimuli compared to healthy controls. *J Clin Neurosci* 8:272-7.

Kasten, Stefanie Cand. Med.: „Untersuchung von Chemokinrezeptoren bei HIV-infizierten Patienten“

Kolowos, Wasilis, Cand.Med.: „Untersuchungen zur Aktivierung peripherer T-Zellen in Patienten mit immunologischen Erkrankungen“

Kriegel, Martin, Cand.Med.: „Regulation Zytokin-aktivierter Signalwege in humanen Lymphoblasten durch die membranständige Phosphatase CD45“

Näger, Wolfgang, Cand. Med.: „Immunmodulatorische Einflüsse der alpha-Liponsäure auf periphere Blutleukozyten von gesunden und HIV-infizierten Patienten“

Parbus, Hannes, Cand.Med.: „Charakterisierung der Transkripte des Thrombospondinrezeptors CD36 in Autoimmunpatienten“

Rahmeh, Bassam, Cand Med.: „Assoziation von malignen Erkrankungen mit Autoimmunopathien :Retrospektive Analyse des Patientengutes der Medizinischen Klinik III der Universität Erlangen“

Schmidt, Michael, Cand Med.: „ Beeinflussung der gemischten Lymphozytenreaktion durch CD4 monoklonale Antikörper und TNF- $\alpha$  monoklonale Antikörper. Etablierung eines in vitro Modells zur Induktion partieller Anergie in CD4+ Lymphozyten im Modell der gemischten Lymphozytenkultur“

Winkler, Andre, Cand. Med.: „ Epidemiologische und klinische Untersuchung von HIV-infizierten Patienten an der Medizinischen Klinik III.“

Frank, Carola, Dipl.Biol.: „T-Zell Aktivierung bei Autoimmunopathien im Kindesalter“

Goldwisch, Andreas, Dipl. Biol.: „Untersuchungen zur Interaktion von HIV und dem Immunsystem“

Hieronymus, Thomas, Dipl.Biol.: „Analyse Apoptose-regulierender Mechanismen in aktivierten Lymphozyten. Mögliche Bedeutung in der Pathogenese des Systemischen Lupus Erythematoses“

Skapenko, Alla, Dipl. Biol.: „Mechanismen der CD 28 medierten Antigen-unabhängigen Th2-Zell-Differenzierung von Memory T-Zellen: Bedeutung für Autoimmunität“

Woith, Walter, Dipl. Biol.: „Charakterisierung einer alternativen Splice-Variante des humanen Transferrinrezeptors (CD71)“

#### Diplomarbeiten

Chimonaki, Ira: „Untersuchung der T-Zell Aktivierung in der autologen MLR durch Präsentation von Autoantigenen aus autologen apoptotischen Zellen 1999“

Mpiliali, Areti: „Funktionsanalyse von in vitro differenzierten dendritischen Zellen aus Patienten mit Systemischem Lupus Erythematoses“

#### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. Dr. J. R. Kalden:

Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Paul - Ehrlich Gesellschaft

Mitglied des Kuratoriums „Carol Nachman Preis“

Präsident des Stiftungsrates des deutschen Rheumaforschungszentrums, Berlin

Mitglied des Prüfungsausschusses der Bayerischen Landesärztekammer für das Gebiet Innere Medizin

Stellv. Vorsitzender der Kommission Pharmakotherapie der Dt. Gesellschaft für Rheumatologie

Mitglied des wissenschaftlichen Beirates des Forschungsinstitutes Borstel

Vorsitzender der Prüfungsausschüsse der Bayerischen Landesärztekammer für nicht-operative Fächer

Mitglied des Beirates der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

President“elect“ von EULAR

Mitglied des Stiftungsrates der Wilhelm - Sander Stiftung , München

Vorsitzender des Carol Nachman Preis Komitees

Editor Rheumatology International

Editorial Board: Journal of Clinical and Experimental Immunology

Editorial Board: Journal of Clinical Chemistry and Biochemistry

Editorial Board: Immunobiology

Editorial Board: Journal of Laboratory and Clinical Immunology

Editorial Board: Clinical and Experimental Rheumatology

Editorial Board: Rheumatology Review

Editorial Board: Lupus Journal

Editorial Board: Aktuelle Rheumatologie

Editorial Board: Molecular Medicine

Editorial Board: Scandinavian Journal of Immunology

Editorial Board: Arthritis and Rheumatism, F. R.G.

Therapiehandbuch (Section Editor)

Editorial Board: Qualitätssicherung in der Rheumatologie

Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin (Section Editor)

#### Anhang / Appendix

##### Habilitationsverfahren

Manger, Karin, Dr.med.: „Systemischer Lupus erythematoses: I. Prognosefaktoren und Outcomekriterien II. Bedeutung des Fc-gamma Rezeptor IIa, IIIa und IIIb Polymorphismus für Klinik und Verlauf“ Antrittsvorlesung 31.01. 2001

Schulze-Koops, Hendrik, Dr. med.: „T-Zellen in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen des Menschen“. Antrittsvorlesung: 10.07.2000

##### Dissertationen / Doctorate theses

Antoni, Christian, Cand. Med.: „Die Blockade des Tumor-Nekrose-Faktor-alpha durch den chimären monoklonalen Antikörper Infliximab als neue therapeutische Option bei der Behandlung der Psoriasisarthritis.“

Bachmann, Oliver, Cand. Med.: „ Untersuchung zur Epitop-Erkennung von CTL bei HIV-infizierten Patienten“

Cheng, Chun Hung, Cand. Med.: „Vergleichende Untersuchungen zum Einsatz der molekularbiologischen HLA-DR und -DQ Genotypisierung im Rahmen der Nierentransplantation „

Erxleben, Harald., Cand.Med.: „Untersuchung und in vitro Modulation von anti-HLA- Antikörpern.“

Geiger, Anja, Cand. Med.: „Bedeutung des Fc-gamma Rezeptor IIa, IIIa und IIIb Polymorphismus für Klinik und Verlauf bei systemischem Lupus erythematoses“

Geuder, Andrea, Cand.Med.: „Untersuchungen zur Rolle costimulatorischer Moleküle der T-Zellaktivierung mittels Transfektion von humanen CD28 Rezeptorvarianten“

Groetsch, Philipp, Cand.Med.: „Charakterisierung der Chlorpromazin-induzierten Apoptose in humanen Lymphoblasten und ihre mögliche Rolle in der Pathogenese des medikamenteninduzierten Lupus Erythematoses“

Grossmann, Marlena, Cand. Med.: „Immungenetische Untersuchungen zur Assoziation von HLA DRB1 Merkmalen mit rheumatoider Arthritis in einer polnischen Studienkohorte“

Prof Dr. H. Burkhardt:

Projektgruppe "Fortbildung und Qualitätssicherung" der Arbeitsgemeinschaft kooperierender Rheumazentren, Stellvertretender Sprecher  
Mitglied der Auswahlkommission des Deutschen Akademischen Austauschdienstes  
Sprecher des Arbeitsbereiches Rheumatoide Arthritis im BMBF-geförderten Kompetenznetz "Entzündlich rheumatische Systemerkrankungen"  
Editorial Board: Arthritis Research

Prof. Dr. M. Gramatzki:

Sofie-Wallner-Stiftung für Krebsforschung  
Onkologiekommision Bayern der Kassenärztlichen Vereinigung

Prof Dr. T. Harrer:

Steering-Kommission des HIV-Kompetenznetz

Prof. Dr. B. Manger:

Mitglied der Projektgruppe „Diagnose- und Therapierichtlinien“ des Modellverbundes BMG-geförderter Rheumazentren  
Mitglied des Prüfungsausschusses der Bayer. Landesärztekammer für das Gebiet Innere Medizin  
Standing Committee on International Clinical Studies including Therapeutic Trials"  
Vorsitzender der Prüfungsausschüsse der Bayerischen Landesärztekammer für nicht-operative Fächer  
Berufung zum Mitglied der Sachverständigenkommissionen des Instituts für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen in Mainz  
Vorsitzender der Kommission „Pharmakotherapie“ der Dt. Gesellschaft für Rheumatologie

PD Dr. H. Schulze- Koops:

Chairman des ACR/EULAR Exchange Program Study

PD Dr. R. Waßmuth:

Deutsche Gesellschaft für Immunogenetik (DGI): Mitglied des Vorstands, Mitglied der Kommission für Organtransplantation  
European Federation of Immunogenetics (EFI): Mitglied des Vorstands  
Eurotransplant: Mitglied des Tissue Typing Advisory Committee (TTAC)

#### Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Prof. Dr. J. R. Kalden, Mitglied der Bayerischen Akademie der Wissenschaften, Februar 1999

Prof. Dr. J. R. Kalden, Bayerischer Verdienstorden, München Juli 2000

Antoni C, DechanT; C, Kalden J, Manger B, Posterpreis des Deutschen Rheumatologenkongresses, 2000

Petya Dimitrova, PD Dr. H.-M. Lorenz: Posterpreis, 6. Jahrestagung des Württembergischen Rheumazentrums, Tübingen, 2001

Prof. Dr. T. Harrer, AIDS-Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie, 2000

Prof. Dr. B. Manger 1999, American College of Rheumatology Research and Education Foundation Achievement Award für die Arbeit „CTLA-4 lacking the cytoplasmic domain costimulates IL-2 production“ (Nagel T, Matzkies F, Kalden J, Manger B)

cand. med. F. Matzkies, Prof. Dr. B. Manger Posterpreis bei der Promotionsfeier „Untersuchungen zur Rolle von CTLA-4 im Rahmen der T-Zellaktivierung mittels Transfektion von Rezeptorvarianten in ein antigen- und liganden-spezifisches System“

Prof. Dr. B. Manger, cand. med. Axel Hueber: Förderpreis der Dr. Ernst und Anita Bauer Stiftung für die Arbeit „Costimulation of IL-2 production in T cell hybridomas transfected with CD28 and CTLA-4 receptor variants (2000)

PD Dr. Karin Manger, Rudolf - Schön Preis der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, Leipzig, September 2001

PD Dr. H. Schulze- Koops, 1999, 1. Förderpreis der Dr. Walter und Luise Freundlich Stiftung, Frankfurt am Main, für Arbeiten auf dem Gebiet der rheumatologischen Grundlagenforschung

PD Dr. H. Schulze- Koops, 2001, European League Against Rheumatism Young Investigator Award

PD Dr. H. Schulze- Koops, 2001, Young Investigator Award der Japanese Rheumatism Organization

Dr. Alla Skapenko: European League Against Rheumatism Young Investigator Award (1999)

Dr. Bernhard Stockmeyer, Posterpreis für die Promotionsarbeit: „Präklinische Studien mit FC - Rezeptor gerichteten bispezifischen Antikörpern und aktivierten neutrophilen Granulozyten“ (1999)

#### Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses

Vortragsveranstaltung "Immunologie und Transplantation" am 20.02.1999

4./5./6. Workshop „Diagnostik und Therapie in der Rheumatologie - State of the Art“, Dresden, (zusammen mit Prof. G. Burmester, Prof. H. Nüßlein) 26.-27. 3. 1999 / 7.-8. 4. 2000/ 27.-28. 4. 2001

3. Erlanger Intensivkurs HIV-AIDS - kompakt und relevant: 29./30.4.1999

4. Workshop der Ostdeutschen Arbeitsgemeinschaft für Experimentelle Rheumatologie, Erlangen, 05/ 1999

7. Fortbildungsveranstaltung des Rheumazentrums Erlangen "Geschwollene Gelenke", Erlangen, 07/ 1999 (zusammen mit Dr. P. Heppt und Prof. G. Weseloh)

Erlanger HIV-Symposium 1999: Neue Perspektiven in Pathogenese, Diagnostik und Therapie.

5./6./7. Erlanger Intensivkurs zur Vorbereitung auf die Facharztprüfung Innere Medizin, (zusammen mit Prof. H. Nüßlein), Erlangen 18. - 22. 10. 1999 / 9. - 13. 10. 2000 / 8. - 12. 10. 2001

6./7./8. Charité Trainingskurs Rheumatologie und klinische Immunologie (zusammen mit Prof. G. Burmester), Berlin, 7. - 11. 12. 1999 / 5. -9. 12. 2000/ 4. - 8. 12. 2001

1. International TNF Expert Consensus Meeting Montego Bay, Jamaica (2000)

Einführung-Symposium: Infliximab bei rheumatoider Arthritis, Dresden 17. - 19. 3. 2000 (zusammen mit Prof. G. Burmester, Prof. H. Nüßlein)

2nd/ 3rd EULAR Sonography Course, Zuzach, Schweiz, 28. - 30. 4. 2000/ 20. - 22. 4. 2001

1. International TNF Expert Consensus Meeting. Miami, USA (2001)

2nd International Symposium of the "Kompetenznetz Rheuma", "New Frontiers in Arthritis Research in the Decade of Joint and Bone Disease", Bamberg, 8.-10. 03. 2001

EULAR /PhD course in the clinical evaluation of joints and backs, Kopenhagen, Denmark 28.09-01.10. 2001

RA Remicade Preceptorship Meeting, Erlangen, 1. - 2. 10. 2001

#### Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

7./8./9. Fortbildungsveranstaltung des Rheumazentrums Erlangen, Erlangen 24. 7. 1999/ 15. 7. 2000 / 21. 7. 2001

Symposium: Osteoporose bei rheumatoider Arthritis, Erlangen 20. 10. 2000

#### Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Chromatographieanlage



## Abteilung für Molekulare Immunologie

Division of Molecular Immunology

Nikolaus-Fiebiger-Zentrum  
Glückstraße 6, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-35912  
Fax: ++49 (0)9131/85-39343  
<http://www.molim.uni-erlangen.de>

**Ansprechpartner / Contact:**  
Prof. Dr. rer. nat. H.-M. Jäck  
Glückstraße 6, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-35912  
Fax: ++49 (0)9131/85-39343  
E-Mail: [HJAECK@molmed.uni-erlangen.de](mailto:HJAECK@molmed.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Jäck, Hans-Martin <i>Leiter der Abteilung / Head of the Division</i>	Prof. Dr. rer. nat.	HJAECK@	-35912
Winkler, Thomas bis 1.1.01	Dr. rer. nat.	TWINKLER@	
Jehn, Birgit bis 31.9.01	Dr. phil. nat.	BJEHN@	
Mielenz, Dirk ab 1.2.00	Dr. rer. nat.	DMIELENZ@	-39337

### Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Aspekte der B-Zellreifung, Aktivierung und Deviation
- Molekulare Kontrolle der frühen B-Zellreifung (Struktur, Funktion und signaltrans-duzierende Eigenschaften des Immunglobulin-ähnlichen Prä-B-Zellrezeptors)
- Nonsense Codon-vermittelter Abbau nicht-funktioneller mRNA (mRNA Surveillance)
- Molekulare Mechanismen der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen
- Bedeutung von NOTCH-1 und NUR-77 für die Kontrolle der Apoptose während der Reifung und Aktivierung B-lymphoider Zellen
- Kontrolle der terminalen Differenzierung von B-Lymphozyten in Plasmazellen

### Research Focus

- Molecular Aspects of B Cell Maturation, Activation and Deviation
- Molecular Control of B Cell Maturation (Structure, function and signal-transducing capabilities of the immunoglobulin-like pre-B cell receptor)
- Nonsense Codon mediated degradation of non-functional mRNA (mRNA Surveillance)
- Pathogenesis of autoimmune diseases
- Role of NOTCH-1 in the control of apoptosis during B cell maturation and activation
- Control of terminal differentiation of B-lymphocytes in plasma cells



## 1. Molekulare Aspekte der B-Lymphozytenreifung, -differenzierung und -deviation

Der Forschungsschwerpunkt der Abteilung, die im Jahre 1997 an der Medizinischen Klinik III als selbständige Einrichtung etabliert wurde, konzentriert sich auf die Aufklärung grundlegender molekularer Mechanismen, die an der Reifung und Aktivierung Antikörper-produzierender B-Lymphozyten sowie an der Entstehung von Autoimmunerkrankungen beteiligt sind. B-Lymphozyten tragen auf ihrer Oberfläche spezifische Membranproteinkomplexe, so genannte Antikörper- oder Immunglobulin(Ig)-Rezeptoren. Antikörperrezeptoren, die aus zwei kovalent verknüpften identischen schweren (H) und zwei identischen leichten (L) Immunglobulin-Ketten bestehen, unterscheiden sich in ihrer Fähigkeit, verschiedene körperfremde Stoffe, so genannte Antigene, zu binden. Im Falle einer Infektion werden beispielsweise nur solche B-Lymphozyten aktiviert, die durch ihre Antikörperrezeptoren Antigene auf dem pathogenen Organismus erkennen. Die durch das Pathogen aktivierten B-Lymphozyten entwickeln sich schließlich in Plasmazellen, die große Mengen an löslichen Antikörpern produzieren und diese in das Blut oder andere Körperflüssigkeiten abgeben. Dort binden und zerstören die Antikörper das entsprechende Pathogen.

Reife B-Lymphozyten entstehen im Knochenmark aus hämatopoetischen Stammzellen. Während des Reifungsprozesses durchlaufen B-lymphoide Vorläuferzellen mehrere Entwicklungsstadien, die durch Umlagerungen von Immunglobulin-V-, (-D-) und -J-Gensegmenten sowie die Synthese verschiedener Immunglobulin (Ig)-Rezeptorkomplexe charakterisiert sind (siehe Abbildung). Die Umlagerung von Ig-Gensegmenten beginnt in frühen Pro-B-Zellen am Schwereketten-Genlocus. Dabei entsteht entweder ein produktives oder ein nicht-produktives Schwereketten-Gen (IgH-Gen). Ein nicht-produktives IgH-Gen codiert für eine mRNA, die aufgrund eines frühzeitigen Translationsstopcodons (nonsense codon) nicht in eine vollständige schwere Ig-Kette übersetzt werden kann. Wie wir zeigen konnten, wird Ig-mRNA mit einem nonsense codon (nonsense mRNA) durch das so genannte mRNA surveillance-System erkannt und abgebaut. Dadurch wird die Anhäufung kürzerer, potentiell toxischer Ig-Ketten verhindert. Weiterhin gelang uns die Klonierung eines menschlichen Gens, das wahrscheinlich für einen Faktor codiert, der für den Abbau von nonsense mRNA erforderlich ist. Die Analyse einer Maus mit einer homozygoten Deletion dieses Gens wird zeigen, ob das mRNA surveillance-System für die Reifung funktioneller B-Lymphozyten wichtig ist.

Im Gegensatz zu einem nicht-produktiven IgH-Gen codiert ein produktives IgH-Gen für eine Ig-mRNA, die in eine vollständige H-Kette übersetzt werden kann. Die H-Kette bildet zusammen mit einer IgL-ähnlichen Kette, der so genannten surrogaten leichten (SL) Kette, und den Signalmolekülen I $\alpha$  und I $\beta$  einen Rezeptorkomplex, der nur in frühen B-lymphoiden Vorläuferzellen, den sogenannten Prä-B-Zellen,

nachgewiesen werden kann. Untersuchungen an genetisch veränderten Mäusen und immungeschwächten Patienten ergaben, dass nur solche Prä-B-Zellen, die in der Lage sind, einen Prä-B-Zellrezeptorkomplex (Prä-BZR) zu synthetisieren, in reife B-Lymphozyten differenzieren. Neben dieser wichtigen Rolle für die Differenzierung früher Prä-B-Zellen werden dem Prä-BZR bzw. seinen Komponenten weitere Funktionen zugeschrieben, wie z.B. (a) die "Umleitung" der V-(D)-J-Rekombinasen RAG-1 und RAG-2 vom IgH zum IgL-Lokus, (b) die Induktion anti-apoptotischer Faktoren und, wie von uns erstmals postuliert, (c) das Überprüfen einer H-Kette auf ihre Paarungsfähigkeit mit einer L-Kette. Wie und wo in der Zelle der Prä-BZR jedoch die Fähigkeit erhält, zelluläre Signale auszulösen, ist weitgehend unbekannt. Zudem ist die molekulare Feinstruktur dieses für die B-Zellreifung in der Maus und dem Menschen so wichtigen Rezeptors wenig erforscht. In einem von uns entwickelten Mausmodell, in dem die Synthese von H-Ketten in normalen Pro-B-Zellen durch das Antibiotikum Tetracyclin kontrolliert werden kann, sollen nun die Struktur, die Funktionen und die Signal-transduzierenden Eigenschaften des Prä-BZRs mit molekularen und biochemischen Methoden aufgeklärt werden. Weiterhin gelang es uns, einen potentiellen Prä-B-Zellrezeptor auf Stromazellen zu identifizieren

Während der B-Zellreifung entstehen auch B-Lymphozyten, die Antikörperrezeptoren gegen eigene Moleküle (so genannte Autoantikörper) produzieren. Differenzieren solche autoreaktiven B-Lymphozyten in Plasmazellen, erscheinen lösliche Autoantikörper im Blut. Diese binden an körpereigene Strukturen, was zur Zerstörung von Zellen, ganzer Organe und schließlich zum Tod des Organismus führen kann. In nicht-autoimmunen Menschen oder Mäusen werden autoreaktiven B-Lymphozyten normalerweise eliminiert oder inaktiviert. Im Gegensatz dazu überleben autoreaktive B-Lymphozyten in einem autoimmunen Organismus und können durch körpereigene Proteine zur Sezernierung von schädlichen Autoantikörpern angeregt werden. In Mausmodellen soll nun untersucht werden, wie autoreaktive B-Lymphozyten in normalen nicht-autoimmunen Mäusen eliminiert werden und wieso diese Zellen in einem autoimmunen Organismus überleben. Weiterhin untersuchen wir in Mausmodellen die Bedeutung menschlicher Autoantikörper für die Pathogenese von Autoimmunerkrankungen, wie z.B. des Systemischen Lupus Erythrematodes.

Schließlich interessieren uns die Funktionen der Transkriptionsfaktoren/ -modulatoren Notch-1, Blimp1 und XBP bei der Apoptoseinduktion in B-lymphoiden Zellen und der terminalen Differenzierung dieser Zellen in Antikörper-produzierende Plasmazellen. Wir konnten zeigen, dass Notch-1 in T-Zellen die Apoptose inhibiert; in B-Zellen dagegen verstärkt Notch-1 die durch den Antigenrezeptor induzierte Apoptose zu verstärken. Basierend auf dieser Beobachtung sollen die molekularen Mechanismen sowie die zellulären Signaltransduktionswege, die dieser neuen biologischen Funktion von Notch-1 zugrunde liegen, in Zellkultur- und transgenen

Mausmodellen näher untersucht werden. Weiterhin sollen in einem von uns etablierten Zellkultursystem, in dem die Synthese eines in die Zelle eingeführten Gens durch Tetrazyklin bzw. Tamoxifen kontrolliert werden kann, Zielgene für die Transkriptionsfaktoren Blimp-1 und XBP mittels der DNA-Chip- und der 2D-Geltechnik identifiziert werden. Eine detailliertere Beschreibung unserer Forschungsaktivitäten sind im Forschungsbericht 2000 des Nikolaus-Fiebiger-Zentrums zusammengefasst. Dieser kann von unserer Internetseite heruntergeladen werden (<http://www.molim.uni-erlangen.de/hmjdownloads.html>)

## Molecular Aspects of B Lymphocyte Maturation, Differentiation and Deviation

The overall research activities of the Division of Molecular Immunology concentrate on molecular aspects of B cell maturation and activation in health and disease. Prof. Jäck focuses on signal pathways and factors involved in early maturation of normal B lymphocytes, elimination of non-functional B-lymphoid precursors and terminal differentiation of B lymphocytes in antibody-producing plasma cells. In addition, he works on the question of whether aberrant polypeptides contribute to the genesis of Alzheimer's disease. Dr. Winkler concentrates on mechanism controlling the elimination of autoreactive B cells and the generation of monospecific B cells (allelic exclusion). Dr. Jehn examines the function of Notch-1 in apoptosis and cell type decisions during maturation and antigen-driven activation of B lymphocytes. A more detailed description of our research projects is summarized in the Research Report 2000 of the Nikolaus-Fiebiger-Center and can be downloaded from our homepage <http://www.molim.uni-erlangen.de/hmjdownloads.html>.

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. Bonnie Blomberg, University of Miami, Miami, FL, U.S.A.  
 Prof. Dr. Norman Klinman, Scripps Research Institute, San Diego, CA, U.S.A.  
 Prof. Dr. Katherine Knight, Loyola University Chicago, Maywood, IL, U.S.A.  
 Prof. Dr. Barbara A. Osborne, University of Massachusetts at Amherst, Amherst, MA, USA.  
 Prof. Dr. Warren S. Pear, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA.  
 Prof. Dr. M. Wabl, University of California, San Francisco, CA, U.S.A.  
 Prof. Dr. G. Wu and Prof. Dr. C. Paige, University of Toronto, Toronto, Canada  
 Dr. E. Hol, National Institute of health, Amsterdam, Netherlands

### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H.-M. Jäck*  
 DFG, JA 968/2, „Struktur und Funktion des für die B-Zellreifung wichtigen Prä-B-Zellrezeptors“  
 Laufzeit: 12/00-11/03.

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H.-M. Jäck*  
 DFG, SFB 466, Teilprojekt B8, „Molekularer Mechanismus der Prä-B-Zellrezeptor vermittelten Proliferation und Apoptose B-lymphoider Vorläuferzellen“  
 Laufzeit: 7/99-12/02

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H.-M. Jäck*  
 DFG, SFB263, Teilprojekt C16, „Rolle von Notch-1 für Zelltypentscheidungen und apoptotischen Prozessen während der Entwicklung B-lymphoider Zellen.“  
 Laufzeit: 1/00-12/02

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H.-M. Jäck*  
 DFG, GRK 592, Teilprojekt 1, "Mechanismus der Prä-B-Zellrezeptor-vermittelten Signaltransduktion"  
 Laufzeit: 5/00-4/03

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H.-M. Jäck*  
 Human Frontier Science Project (HFSP), "Molecular misreading, nonsense transcript stability and aberrant accumulation in Alzheimer disease"  
 Laufzeit: 9/99-8/02

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Birgit Jehn*  
 IM-Stipendium, "Die Rolle von Nur77/Notch-1 Protein Komplexen im Verlauf apoptotischer Zelltodprozesse in Thymozyten"  
 Laufzeit: 07/1997 - 06/2000

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. T. Winkler*  
 DFG, SFB 263, Teilprojekt C9, "Rolle von IgM und Komplement bei der B-Zell-Toleranzinduktion gegen dsDNA"  
 Laufzeit: 1/97 - 12/02

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H.-M. Jäck*  
 Alzheimer's Fond, "Role of aberrant proteins in the pathogenesis of Alzheimer's disease" Laufzeit: 11/00- 12/02

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Jäck, Dr. T. Winkler*  
 Pharmacia Upjohn, "Standardisierung der anti-dsDNA-ELISA-Methode"  
 Laufzeit: 6/99 - 12/00

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H.-M. Jäck*  
 IM, 3345 2001, „Invitro Translation“  
 Laufzeit: 12/1998 - 11/2003

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H.-M. Jäck*  
 IM, 3345 2004, „Bioreaktor“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H.-M. Jäck*  
 „Entwicklung von Caspase-Assay“

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Amshoff C, Jäck H.-M., I.G. Haas (1999). Cycloheximide, a new tool to dissect specific steps in ER-associated degradation of different substrates. *Biol Chem* 380: 669-77

Jehn, B. M., Bielke, W., Pear, W. S., Osborne, B. A. (1999). Protective effects of Notch-1 on TCR-induced apoptosis. *J. Immunol. (Cutting Edge)* 162: 635-638.

Cascalho M, Wong, J., C, Brown, J., Jäck, H.-M., Steinberg, Wabl. M. A (2000) B220-negative, CD19-negative population of B cells in peripheral blood of quasisimonoclonal mice. *Int. Immunol.*, 12: 29-35

Donohoe, M.E., Beck-Engeser, G., Lonberg, N., Karasuyama, H., Riley, R.L., Jäck, H.-M., Blomberg B.B. (2000). Transgenic human lambda 5 rescues the murine lambda 5 nullizygous phenotype. *J. Immunol* 164: 5269-5276

Kleindienst, P., Chretien, I., Winkler, T., Brocker, T. (2000). Functional comparison of thymic B cells and dendritic cells in vivo. *Blood*, 95: 2610-6.

Rolink A.G., Winkler T., Melchers F., Andersson J. (2000). Precursor B cell receptor-dependent B cell proliferation and differentiation does not require the bone marrow or fetal liver environment. *J. Exp. Med.* 191: 23-32.

Bradl, H., H.-M. Jäck (2001). Surrogate light chain mediated interaction of the pre-B cell receptor with adherent cells. *J. Immunol.* 167: 6403-11.

Garcia-Cuellar, M.P., O. Zilles, S.A. Schreiner, M. Birke, T.H. Winkler, R.K. Slany. (2001). The ENL moiety of the childhood leukemia-associated MLL-ENL oncoprotein recruits human Polycomb 3. *Oncogene* 20: 411-9

Hess, J., Müller, A., Wirth, T., Melchers, F, Jäck, H.-M., Winkler, T. (2001). Induction of Pre-B Cell Proliferation Following De Novo Synthesis of the Pre-B Cell Receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 13: 1745-50.

Körner, H., T.H. Winkler, J.D. Sedgwick, M. Rollinghoff, A. Basten, M.C. Cook. (2001). Recirculating and marginal zone B cell populations can be established and maintained independently of primary and secondary follicles. *Immunol Cell Biol* 79: 54-61

Wellmann, U., M. Letz, A. Schneider, K. Amann, T.H. Winkler. (2001) An immunoglobulin mu-heavy chain transgene inhibits systemic lupus erythematosus immunopathology in autoimmune (NZBxNZW)F1 mice. *Intern. Immunol.* 13: 1461-9

Wellmann, U., A. Werner, T.H. Winkler. (2001). Altered selection processes of B lymphocytes in autoimmune NZB/W mice, despite intact central tolerance against DNA. *Eur. J. Immunol.* 31: 2800-10.

Zhang, W., T. Winkler, J.R. Kalden, and M. Reichlin. (2001). Isolation of human anti-idiotypes broadly cross reactive with anti- dsDNA antibodies from patients with Systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 53: 192-7

**Anhang / Appendix**

**Berufungen / Appointments**

Dr. T. Winkler, Extraordinariat für Genetik, Nat.-Fak. II, FAU Erlangen-Nürnberg (1.2.01)

**Habilitationsverfahren**

Dr. T. Winkler, Habilitation im Fach Immunologie (2000)

**Dissertationen / Doctorate theses**

Manuel Selg, Ph.D. student (Loyola University of Chicago): Function of the non-sense mRNA reducing factor NORF1 in mammalian cells (October 31, 2001)

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Hans-Martin Jäck

Mitglied, Tierschutzkommission, Regierung Unterfranken

Mitglied, American Association for the Advancement of Science (AAAS), U.S.A.

Mitglied, Illinois Society of Medical Research, U.S.A.

Mitglied, American Association of Immunologists (AAI), U.S.A.

Mitglied, Chicago Association of Immunologists (CAI), U.S.A.

Prof. H.-M. Jäck, Vizepräsident MoBBEL, Vereinigung Tübinger Biochemiker

Associate Editor, Journal of Immunology

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses**

Herbsttagung der Gesellschaft Tübinger Biochemiker, 1999/ 2000/ 2001

Gemeinsame Tagung der DFG-Graduiertenkollege 592 (Erlangen) und 590 (Würzburg), Schloss Zeitlitzheim, Juli 2001

Internationales Symposium 'Signaling in Lymphocytes' (SFB466 and Graduiertenkolleg 592), Erlangen, Oktober 2001



## Medizinische Klinik IV mit Poliklinik

### Lehrstuhl für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie)

Department of Medicine IV  
Chair of Medicine IV (Nephrology and Hypertensiology)

Krankenhausstraße 12, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-39002  
Fax: ++49 (0)9131/85-39209  
<http://www.med4.med.uni-erlangen.de>  
E-Mail: [med4@rzmail.uni-erlangen.de](mailto:med4@rzmail.uni-erlangen.de)

**Ansprechpartner / Contact:**  
Prof. Dr. med. Roland Schmieder  
Tel.: ++49 (0)9131/85-39002  
Fax: ++49 (0)9131/85-39209  
E-Mail: [roland.schmieder@rzmail.uni-erlangen.de](mailto:roland.schmieder@rzmail.uni-erlangen.de)

#### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Schmieder, Roland E. <i>Komm. Vorstand der Klinik / Chair of the Department</i>	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:roland.schmieder@rzmail.uni-erlangen.de">roland.schmieder@rzmail.uni-erlangen.de</a>	-39002, 0911/398-2702
Sterzel, R. Bernd † <i>Ehemaliger Vorstand der Klinik / former Chair of the Department</i>	Prof. Dr. med.		
Goerig, R. Matthias	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:goerig@klinikum-nuernberg.de">goerig@klinikum-nuernberg.de</a>	0911/398-2703
Goppelt-Strübe, Margarethe	Prof. Dr. rer.nat.	<a href="mailto:goppelt-struebe@rzmail.uni-erlangen.de">goppelt-struebe@rzmail.uni-erlangen.de</a>	-39201
Schulze, Bernd	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:b.schulze@klinikum-nuernberg.de">b.schulze@klinikum-nuernberg.de</a>	0911/398-5130
Veelken, Roland	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:roland.veelken@rzmail.uni-erlangen.de">roland.veelken@rzmail.uni-erlangen.de</a>	0911/398-5136
Hilgers, Karl	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:karl.hilgers@rzmail.uni-erlangen.de">karl.hilgers@rzmail.uni-erlangen.de</a>	-36314
Höffken, Bernd	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:b.hoeffken@dial.franken.de">b.hoeffken@dial.franken.de</a>	0911/398-2702
Hugo, Christian	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:christian.hugo@rzmail.uni-erlangen.de">christian.hugo@rzmail.uni-erlangen.de</a>	-33935
John, Stefan	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:stefan.john@rzmail.uni-erlangen.de">stefan.john@rzmail.uni-erlangen.de</a>	-39224
Lang, Rainer	Dr. med.	<a href="mailto:rainer.lang@rzmail.uni-erlangen.de">rainer.lang@rzmail.uni-erlangen.de</a>	0911/398-3128
Nonnast-Daniel, Barbara	Priv.-Doz. Dr. med.		0911/398-5147
Walter, Helmut	Priv.-Doz. Dr. med.		0911/398-5742

#### Forschungsschwerpunkte

- Glomeruläre Nierenerkrankungen
- Pathogenese und Klinik der arteriellen Hypertonie
- Akutes und chronisches Nierenversagen sowie Nierenersatztherapie
- Transplantation
- Prävention von Nieren-, Hochdruck- und Herzerkrankungen

#### Research Focus

- Glomerular Renal Disease
- Pathogenesis and Clinical Manifestations of Arterial Hypertension
- Acute and Chronic Renal Failure and Renal Replacement Therapy
- Transplantation
- Prevention of Renal Disease, Hypertension and Cardiac Disorders

## 1. Glomeruläre Nierenerkrankungen

Vielen progredienten Nierenerkrankungen des Menschen liegt eine chronische Entzündungsreaktion in den glomerulären Kapillarenknäuelchen zugrunde. Die deutlichsten histopathologischen Merkmale dieser Gewebsreaktion auf immunologische, metabolische oder mechanische Verletzungsreize sind die Veränderungen des proliferativen und synthetisch-sekretorischen Phänotyps der glomerulären Mesangium-, Endothel-, und Epithelzellen. Verändertes Wachstum bzw. Absterben dieser Zellen sowie Zunahme und veränderte Zusammensetzung der von ihnen produzierten extrazellulären Matrix sind Ausdruck der chronischen glomerulären Entzündung. Neben Arbeiten an kultivierten glomerulären Mesangiumzellen, glomerulären und vaskulären Endothelzellen sowie monozytären Zellen wurden Projekte begonnen, um die Relevanz der in vitro identifizierten Regulationssysteme für glomeruläre Entzündungsprozesse in vivo zu überprüfen. Hierzu wurden verschiedene Modelle in Ratten und Mäusen mit bevorzugter Schädigung des Mesangiums (anti-Thy1.1-, Habu-Toxin-Modell), des glomerulären Endothels (anti-GEN-Nephritis) oder der glomerulären Basalmembran (anti-GBM-Nephritis), sowie neue Therapien mittels blockierender Peptide und Gentransfer-Technologie etabliert.

Einzelne Projekte konzentrierten sich auf die Bearbeitung von Mechanismen, die das Wachstumsverhalten von Mesangium- und Endothelzellen in Kultur und in vivo regulieren. Speziell wurde der Einfluß von Cytokinen, Zellzyklusregulatoren, sowie Peptiden und dessen Rezeptoren (Prof. R.B. Sterzel, PD Dr. H. Schöcklmann, PD Dr. Ch. Hugo), sowie von Transkriptionsfaktoren (PD Dr. H. Rupprecht) untersucht. Es wurden jedoch nicht nur mitogene, proinflammatorische Stimuli und ihre molekulare Vermittlung untersucht, sondern auch deaktivierende Mechanismen sowie Prozesse der pharmakologischen/physiologischen Wachstumshemmung und des Zelltodes analysiert. Die in vitro erhobenen Befunde wurden im Tiermodell in vivo durch spezifische Inhibitoren und Gentransfermethoden (Liposomen-Sendai Virus) überprüft. Mechanismen des programmierten Zelltodes (Apoptose) und der Regulation des NO-Systems sowie seiner Effekte auf die Kontrolle von Wachstum bzw. Tod von glomerulären und monozytären Zellen wurden dabei charakterisiert (Prof. B. Brüne). In einem weiteren Projekt wurde die Regulation des Schlüsselenzyms der Prostaglandinsynthese COX-2 und deren pharmakologische Modulation durch Immunsuppressiva untersucht (Prof. M. Goppelt-Strübe).

Einen zweiten Schwerpunkt bilden Mechanismen des Zell-Matrix-Interaktion. Hier wurden Effekte von Thrombospondin, einem TGF $\beta$ -aktivierenden Protein, auf Matrixdeposition und Fibroseentstehung analysiert (PD Dr. Ch. Hugo). Weiterhin wurde die Rolle spezifischer Integrin-Rezeptoren (z.B.  $\alpha$ 8 Integrin) unter Benutzung sog.  $\alpha$ 8 Integrin-defizienten knock-out Mäuse für die Ausprägung und den Verlauf experimentell induzierter Glomerulopathien beeinflusst (Prof. R.B.

Sterzel und Dr. A. Hartner). In einem weiteren Projekt wurde die Regulation des profibrotischen Zytokins CTGF durch moderne Statine untersucht (Prof. M. Goppelt-Strübe).

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt betrifft die Pathogenese der diabetischen Glomerulopathie und Nephrosklerose im experimentellen Rattenmodell (Prof. R. Veelken, PD Dr. K. Hilgers, PD Dr. Ch. Hugo, Prof. R.B. Sterzel). Insbesondere wird die Bedeutung der intraglomerulären Fehlregulation der auto- und parakrinen Mediatoren NO, Angiotensin II, Thrombospondin und TGF- $\beta$ , sowie die Rolle des Chemokins MCP-1 bei diabetischen Ratten mit und ohne arteriellen Hochdruck für die Entwicklung der Nierenschädigung untersucht. Langfristige Zielsetzung ist es, Angriffspunkte zu definieren, an denen die Progression der Entzündungsreaktion unterbrochen werden kann, um so therapeutische Konzepte für glomeruläre Nierenerkrankungen zu entwickeln.

## Glomerular renal diseases

Most progressive glomerular renal diseases in response to immunological, metabolic or mechanical injury are characterized by changes in the proliferative or secretory phenotype of mesangial, endothelial, or epithelial cells. Chronic glomerular inflammation results in an imbalance of cellular proliferation/apoptosis, matrix deposition as well as altered matrix composition. To identify regulatory systems involved in glomerular inflammation, in vitro studies were undertaken in cultured mesangial, endothelial, and monocytic cells. Furthermore, various animal models with predominant injury of the mesangium (anti-Thy1.1-, Habu snake-venom model), glomerular endothelium (anti-GEN-nephritis), and glomerular basement membrane (anti-GBM-nephritis) were established. Peptidergic inhibitors as well as gene transfer methods (Liposome-Sendai virus method) to target the glomerular compartment were used.

Specific projects focused on the influence of cytokines, cell cycle regulators, small peptides and its receptors (Prof. R.B. Sterzel, PD Dr. H. Schöcklmann, PD Dr. Ch. Hugo) as well as transcription factors (PD Dr. H. Rupprecht) on glomerular cell growth. Not only mitogenic, proinflammatory stimuli, but also mechanisms of deactivation, growth inhibition and cell death were analyzed. Regulation of programmed cell death (apoptosis) and mechanisms of the NO-system in controlling the balance between growth and death of glomerular cells were characterized (Prof. B. Brüne).

Furthermore, expression and modulation by immunosuppressive drugs of the key enzyme of prostanoid synthesis COX-2 were studied (Prof. M. Goppelt-Strübe).

A second research focus concerns the signaling pathways of cell-matrix interaction. Effects of thrombospondin, a TGF $\beta$ -activating protein, on matrix deposition and progression of fibrosis were investigated (PD Dr. Ch. Hugo). The role and function of specific integrin receptors ( $\alpha$ 8 integrin for example) regarding development and time course of

glomerular damage/disease was analyzed by comparing  $\alpha 8$  integrin-deficient knock-out mice with wild type controls (Prof. R.B. Sterzel and Dr. A. Hartner).

In addition, research was conducted to clarify pathogenetic mechanisms involved in experimental diabetic glomerular disease (PD Dr. K. Hilgers, PD Dr. Ch. Hugo, Prof R. Veelken, and Prof. R.B. Sterzel). Dysregulation of NO, angiotensin II, thrombospondin and TGF- $\beta$  as well as the chemokine MCP-1 and their contributions to glomerular and renal damage were analyzed in diabetic rats with and without arterial hypertension.

Longterm goal will be to identify potential targets to intervene with the progression of the inflammatory reaction and to develop new therapeutic strategies to control glomerular diseases.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. E. Böttinger, Albert Einstein College, New York, USA

Prof. T. Daniel, Vanderbilt University, Nashville, USA

Prof. E. deHeer, Department of Pathology, University of Leiden, Leiden, Niederlande

Prof. E. Imai, University of Osaka, Osaka, Japan

Prof. R.J. Johnson, Division of Nephrology, University of Washington, Seattle, USA

Prof. E.G. Lapetina, Case Western Reserve University, Cleveland, USA

Prof. U. Müller, Friedrich Miescher Institut, Basel, Schweiz

Prof. J. Murphy-Ullrich, Dept. of Pathology, University of Alabama, Birmingham, USA

Prof. D.D. Roberts, Department of Biochemistry, NIH, Bethesda, USA

Prof. T. Nakamura, University of Osaka, Osaka, Japan

Prof. V.P. Sukhatme, Beth Israel Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

Prof. C. Thiemermann, William Harvey Research Institute, London, UK

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R.B. Sterzel*

DFG, SFB 263, TP B5

IZKF-Erlangen (TP B12)

Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 423, TP A2)

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Goppelt-Strübe*

Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 353, TP A2)

Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 423, TP B3)

Else Kröner Fresenius Stiftung

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. B. Brüne*

Deutsche Forschungsgemeinschaft (Br 999/8-1 und 8-2 und Br 999/10-1 und 10-2)

Deutsche Krebshilfe (10-1188 Br 1 bzw. 10-1620-Kn 1)

The European Community (BMH4-CT96-0979)

IZKF-Erlangen (TP B19)

Novartis-Stiftung für therapeutische Forschung

Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 423, TP A5 und SFB 263, TP B10)

Wilhelm Sander-Stiftung (1999.097.1)

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. H. Rupprecht*

IZKF-Erlangen (TP B15)

IZKF-Erlangen (TP B19)

Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 423, TP B1)

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. H. Schöcklmann*

Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 263, TP B5)

IZKF-Erlangen (TP B15)

Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 423, TP A3)

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Ch. Hugo*

Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 423, TP B6)

IZKF-Erlangen (TP B30)

Gessler-Stiftung

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. K. Hilgers, Prof. R. Veelken*

IZKF-Erlangen (TP B12)

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hartner A, Schöcklmann HO, Pröls F, Müller U, Sterzel RB (1999) Alpha 8 integrin in glomerular mesangial cells and in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 56: 1468-1480.

Haseley LA, Hugo C, Reidy MA, Johnson RJ (1999) Dissociation of mesangial cell migration and proliferation in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 56: 964-972.

Hugo C, Pichler RP, Schulze-Lohoff E, Pröls F, Adler S, Kruttsch H, Murphy-Ullrich JE, Couser WG, Roberts DD, Johnson RJ (1999) Thrombospondin peptides are potent inhibitors of mesangial and endothelial cell proliferation in vitro and in vivo. *Kidney Int* 55: 2236-2249.

Goppelt-Strübe M, Wiedemann T, Heusinger-Ribeiro J, Vucadinovic M, Rehm M, Pröls F (2000) Cox-2 and osteopontin in cocultured platelets and mesangial cells: role of glucocorticoids. *Kidney Int* 57: 2229-2238.

Hahn A, Heusinger-Ribeiro J, Lanz T, Zenkel S, Goppelt-Strübe M (2000) Induction of connective tissue growth factor by activation of heptahelical receptors: Modulation by Rho proteins and the actin cytoskeleton. *J Biol Chem* 275: 37429-37435.

Hartner A, Pahl A, Brune K, Goppelt-Strübe M (2000) Upregulation of cyclooxygenase-1 and the PGE2 receptor EP2 in rat and human mesangioproliferative glomerulonephritis. *Inflamm Res* 49: 345-354.

Pieper M, Rupprecht HD, Bruch KM, de Heer E, Schöcklmann HO (2000) Requirement of heat shock protein 90 in mesangial cell mitogenesis. *Kidney Int* 58: 2377-2389.

Poczatek MH, Hugo C, Darley-Usmar V, and Murphy-Ullrich JE (2000) Glucose stimulation of TGF- $\beta$  activity in mesangial cells is mediated by thrombospondin-1. *Am J Pathol* 157: 1353-1363.

Rupprecht HD, Akagi Y, Keil A, Hofer G (2000) Nitric oxide inhibits growth of glomerular mesangial cells: role of the transcription factor EGR-1. *Kidney Int* 57: 70-82.

Schöcklmann HO, Lang S, Kralewski M, Hartner A, Lüdke A, Sterzel RB (2000) Distinct structural forms of type I collagen modulate cell cycle regulatory proteins in mesangial cells. *Kidney Int* 58: 1108-1120.

Sterzel RB, Hartner A, Schlotzer-Schrehardt U, Voit S, Hausknecht B, Doliana R, Colombatti A, Gibson MA, Braghetta P, Bressan GM (2000) Elastic fiber proteins in the glomerular mesangium in vivo and in cell culture. *Kidney Int* 58: 1588-1602.

Veelken R, Hilgers K, Hartner A, Haas A, Böhmer K, Sterzel RB (2000) Nitric oxide synthase isoforms and glomerular hyperfiltration in early diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 11: 71-79.

von Knethen A, Brüne B (2000) Attenuation of macrophage apoptosis by the cAMP-signaling system. *Mol Cell Biochem* 212: 35-43.

Heusinger-Ribeiro J, Eberlein M, Abdel-Wahab N, Goppelt-Strübe M (2001) Lysophosphatidic acid-induced expression of connective tissue growth factor in human renal fibroblasts: Regulatory role of RhoA and cAMP. *J Am Soc Nephrol* 12: 1853-1861.

Lang S, Hartner A, Sterzel RB, Schöcklmann HO (2001) Requirement of cyclin D1 in mesangial cell mitogenesis. *J Am Soc Nephrol* 11: 1398-1408.

Sandau KB, Gantner F, Brüne B (2001) Nitric oxide-induced F-actin disassembly is mediated via cGMP, cAMP, and protein kinase A activation in rat mesangial cells. *Exp Cell Res* 271: 329-336.

Sandau KB, Zhou J, Kietzmann T, Brüne B (2001) Regulation of the hypoxia-inducible factor 1 alpha by the inflammatory mediators nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha in contrast to desferroxamine and phenylarsine oxide. *J Biol Chem* 276: 39805-39811.

Weidner S, Neupert W, Goppelt-Strübe M, Rupprecht HD (2001) Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce human monocytes to produce oxygen radicals in vitro. *Arthritis Rheum* 44: 1698-1706.

## 2. Pathogenese und Klinik der arteriellen Hypertonie und ihrer Folgeschäden

Ein Forschungsschwerpunkt des Lehrstuhles für Innere Medizin IV ist die Erforschung des Bluthochdruckes. Das besondere Augenmerk liegt dabei auf den Endorganschäden an Nieren, Herz, Augen und Gefäßen. Aber auch die Ätiologie und Pathogenese der Hypertonie werden untersucht, ebenso wie

therapeutische Interventionen zur Senkung des Blutdruckes. Dies geschieht auf allen Ebenen der klinischen Forschung, von experimentell-krankheitsorientierten Ansätzen bis hin zu klinischen Studien mit Hypertonie-Patienten.

Die experimentellen Projekte befassen sich mit der Rolle gewebständiger Renin-Angiotensin-Systeme (PD Dr. K. Hilgers, Prof. R. Schmieder) und der gestörten Volumenregulation (Prof. R. Veelken, Prof. R. Schmieder) für die Pathogenese von Hypertonie und Endorganschäden, sowie mit der Bedeutung entzündlicher Mechanismen und Zell-Matrix-Interaktionen für das Auftreten von Nierenschäden bei Bluthochdruck und Diabetes mellitus (PD Dr. K. Hilgers, Prof. R. Veelken). Dabei kommen elektrophysiologische Untersuchungen an Ganglienzellen, biochemische Messungen von Gewebshormonen, funktionell-genomische Ansätze in gentechnisch veränderten Mäusen, und immunhistologische sowie molekularbiologische Untersuchungen entnommener Gewebe zur Anwendung.

Elektrophysiologische Messungen der sympathischen Nervaktivität werden aber nicht nur am Tiermodell, sondern mit der Methode der Mikroneurographie auch am Probanden oder Patienten erhoben (Dr. H. Frank, Prof. H. Schobel, Prof. R. Veelken). Dies gilt besonders der Untersuchung zentralnervöser Ursachen der Hypertonie. Indirekt wird die sympathisch-nervöse Steuerung der Nierenfunktion durch die Messung der Nierendurchblutung und der Natriumausscheidung beurteilt (Dr. M. Schneider, Prof. R. Schmieder). Andere klinische Studien an Patienten befassen sich mit der Regulation der Endothelfunktion, insbesondere durch Lipide und Hormone (PD Dr. S. John, Prof. R. Schmieder). Sowohl die Mechanismen der Hypertrophie des linken Herzventrikels bei Hypertonie, als auch deren Beeinflussbarkeit durch antihypertensive Therapie, werden an Patienten untersucht (Dr. A. Klingbeil, Dr. B. Schmidt, Prof. R. Schmieder).

Genetische Ursachen von Hypertonie und Endorganschäden sind ein weiterer Schwerpunkt sowohl der experimentellen als auch der klinischen Ansätze. Dabei werden besonders Kandidatengene aus dem Renin-Angiotensin-Aldosteron System untersucht (Dr. C. Delles, PD Dr. K. Hilgers, Prof. R. Schmieder), aber auch Gene, die für andere blutdruckwirksame Substanzen wichtig sind. Ziel ist dabei nicht die - häufig durchgeführte - Assoziation von Genvarianten mit komplexen Phänotypen, sondern die funktionelle Testung von Genvarianten, d.h. die Untersuchung, ob bestimmte Genvarianten die Funktion oder Regulation des Genproduktes beeinflussen.

Unter Federführung von Prof. Schmieder wurden im Laufe des Jahres 2001 Arbeiten zu Endorganschäden bei Hypertonie aus verschiedenen Kliniken und Instituten der Medizinische Fakultät der Universität koordiniert zusammengefasst. Nach Antragstellung und positiver Begutachtung durch die DFG in 2001 wird ab 2002 eine klinische Forschergruppe "Endorganschäden bei arterieller Hypertonie" mit eigener, klinischer Forschungsstation von der Medizinischen Fakultät an der Medizinischen Klinik IV eingerichtet.

## Pathogenesis and clinical aspects of hypertension and target organ damage

Arterial Hypertension is a major field of research at the Department of Internal Medicine IV. The main focus of hypertension research is the development of hypertensive target organ damage in kidney, heart, eye and blood vessels. Other projects are concerned with the pathogenesis of essential hypertension, and with therapeutic interventions to lower blood pressure. Hypertension research is being pursued using a wide array of different approaches, including molecular biology, experimental studies in animals and cultured cells, and clinical research on patients. Experimental studies in animals address the role of local renin-angiotensin systems in cardiovascular tissues (PD Dr. K. Hilgers, Prof. R. Schmieder), and the role of altered volume homeostasis (Prof. R. Veelken, Prof. R. Schmieder) for the development of hypertension and target organ damage. Other projects investigate inflammatory mechanisms of kidney injury associated with hypertension and diabetes mellitus (PD Dr. K. Hilgers, Prof. R. Veelken). The methods used in these experimental studies include cell culture and patch-clamp techniques, functional-genomic investigations in genetically altered rodents, biochemical analysis of tissue hormones, as well as immunohistochemistry and molecular biology.

Electrophysiological recordings of sympathetic nerve activity by means of microneurography are being performed in animals as well as in human volunteers and patients (Dr. H. Frank, Prof. H. Schobel, Prof. R. Veelken) to investigate the role of sympathetic outflow. In patients, sympathetic outflow to the kidney is estimated indirectly by measuring its effect on renal perfusion and sodium excretion (Dr. M. Schneider, Prof. R. Schmieder). Further clinical studies in patients address the regulation of endothelial function by lipids and hormones (PD S. John, Prof. R. Schmieder), and the pathogenesis and treatment of left ventricular hypertrophy (Dr. A. Klingbeil, Dr. B. Schmidt, Prof. R. Schmieder).

Several experimental as well as clinical studies share the emphasis on the contribution of genetic factors to hypertension and target organ damage. These projects investigate candidate genes for hypertension and organ damage, for example the genes of the renin-angiotensin-aldosterone system (Dr. C. Delles, PD Dr. K. Hilgers, Prof. R. Schmieder). Those clinical studies in patients are not simple association studies between gene polymorphisms and complex phenotypes but focus instead on the physiological relevance of gene variants for the production, function and regulation of the gene product.

In 2001, projects concerned with hypertensive target organ damage from several clinical departments and institutes of the Fakultät für Medizin of the University of Erlangen-Nürnberg were combined to a new clinical research group proposal under the leadership of Prof. Schmieder. The

proposal was evaluated, approved and funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) in 2001, and the new clinical research group which includes its own clinical research unit devoted to hypertension research, will be established at the department of internal medicine IV in 2002

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. E. Badoer, RMIT University, Melbourne, Australien  
 Prof. G. F. DiBona, University of Iowa, Iowa City, USA  
 Prof. M. Esler, Alfred Baker Medical Institute, Melbourne, Australien  
 Prof. R. A. Gomez, University of Virginia, Charlottesville, USA  
 Prof. F. H. Messerli, Alton Ochsner Medical Foundation, New Orleans, USA  
 Prof. O. Smithies, University of North Carolina, Chapel Hill, USA  
 Prof. A. Sonnenberg, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, USA

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. E. Schmieder*  
 Deutsche Forschungsgemeinschaft: Klinische Forschergruppe KFO 106/1-1  
 Deutsche Forschungsgemeinschaft: SFB 423 Teilprojekt B5  
 Deutsche Forschungsgemeinschaft: Graduiertenkolleg GRK 750  
 ELAN-Fond der Universität Erlangen  
 Pharmazeutische Industrie  
 Leitung multizentrischer und internationaler klinischer Studien

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Veelken*  
 Deutsche Forschungsgemeinschaft: Einzelantrag Ve 104/2-3  
 Deutsche Forschungsgemeinschaft: Graduiertenkolleg GRK 750  
 IZKF Erlangen Teilprojekt B12  
 Pharmazeutische Industrie

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. S. John*  
 Deutsche Forschungsgemeinschaft: Graduiertenkolleg GRK 750  
 Pharmazeutische Industrie

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. K. F. Hilgers-* Deutsche  
 Forschungsgemeinschaft: Heisenberg-Stipendium Hi 510/7-1  
 Deutsche Forschungsgemeinschaft: Einzelantrag Hi 510/6-1 und 6-2  
 Deutsche Forschungsgemeinschaft: Graduiertenkolleg GRK 750  
 IZKF Erlangen Teilprojekt B12  
 Pharmazeutische Industrie

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. H. Frank*  
 Deutsche Forschungsgemeinschaft: Einzelantrag Fr 1602/1-1  
 ELAN-Fond der Universität Erlangen  
 Pharmazeutische Industrie

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hilgers KF, Langenfeld MRW, Schlaich M, Veelken R, Schmieder RE. (1999) 1166 A/C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and the response to short-term infusion of angiotensin II. *Circulation* 100: 1394-1399

Jacobi J, Hilgers KF, Schlaich MP, Siffert W, Schmieder RE. (1999) 825T allele of the G-protein beta3 subunit gene (GNB3) is associated with impaired left ventricular diastolic filling in essential hypertension. *J Hypertens* 17: 1457-1462

Jacobi J, Schlaich MP, Delles C, Schobel HP, Schmieder RE. (1999) Angiotensin II stimulates left ventricular hypertrophy in hypertensive patients independently of blood pressure. *Am J Hypertens* 12: 418-422

John S, Delles C, Klingbeil AU, Jacobi J, Schlaich MP, Schmieder RE. (1999) Low-density lipoprotein-cholesterol determines vascular responsiveness to angiotensin II in normocholesterolaemic humans. *J Hypertens* 17: 1933-1999

Klingbeil AU, Schobel H, Langenfeld MR, Hilgers KF, Schaufele T, Schmieder RE. (1999) Hyper-responsiveness to angiotensin II is related to cardiac structural adaptation in hypertensive subjects. *J Hypertens* 17: 825-833

Delles C, Erdmann J, Jacobi J, Fleck E, Regitz-Zagrosek V, Schmieder RE. (2000) Lack of association between polymorphisms of angiotensin II receptor genes and response to short-term angiotensin II infusion. *J Hypertens* 18: 1573-1578

Fischer T, Schneider MP, Schobel HP, Heusser K, Langenfeld M, Schmieder RE. (2000) Vascular reactivity in patients with preeclampsia and HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 183: 1489-1494

Frank H, Schmieder RE, Vogt-Ladner G, Schobel HP, Neumayer HH. (2000) Determinants of left ventricular structure after kidney transplantation. *Transplant Proc* 32: 2801-2806

Hilgers KF, Hartner A, Porst M, Mai M, Wittmann M, Hugo C, Ganten D, Geiger H, Veelken R, Mann JF. (2000) Monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage infiltration in hypertensive kidney injury. *Kidney Int* 58: 2408-2419

John S, Jacobi J, Delles C, Schlaich MP, Alter O, Schmieder RE. (2000) Plasma soluble adhesion molecules and endothelium-dependent vasodilation in early human atherosclerosis. *Clin Sci* 98: 521-529

John S, Jacobi J, Schlaich MP, Delles C, Schmieder RE. (2000) Effects of oral contraceptives on vascular endothelium in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 183: 28-33

John S, Schmieder RE. (2000) Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences. *J Hypertens* 18: 363-374

Klingbeil AU, Jacobi J, Langenfeld MR, John S, Hilgers KF, Schmieder RE. (2000) Enhanced antinatriuresis in response to angiotensin II in essential hypertension. *Am J Hypertens* 13: 986-993

Klingbeil AU, Muller HJ, Delles C, Fleischmann E, Schmieder RE. (2000) Regression of left ventricular hypertrophy by AT1 receptor blockade in renal transplant recipients. *Am J Hypertens* 13: 1295-1300

Schlaich MP, Schobel HP, Hilgers KF, Schmieder RE. (2000) Impact of aldosterone on left ventricular structure and function in young normotensive and mildly hypertensive subjects. *Am J Cardiol* 85: 1199-1206

Schlaich MP, John S, Jacobi J, Lackner KJ, Schmieder RE. Mildly elevated homocysteine concentrations impair endothelium dependent vasodilation in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 153: 383-389 (2000)

Schlaich MP, Jacobi J, John S, Delles C, Fleischmann I, Schmieder RE. (2000) Is l-arginine infusion an adequate tool to assess endothelium-dependent vasodilation of the human renal vasculature? *Clin Sci* 99: 293-302

Schneider MP, Hilgers KF, Klingbeil AU, John S, Veelken R, Schmieder RE. (2000) Plasma endothelin is increased in early essential hypertension. *Am J Hypertens* 13: 579-585

Veelken R, Hilgers KF, Hartner A, Haas A, Bohmer KP, Sterzel RB. (2000) Nitric oxide synthase isoforms and glomerular hyperfiltration in early diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 11: 71-79

Delles C, Erdmann J, Jacobi J, Hilgers KF, Fleck E, Regitz-Zagrosek V, Schmieder RE (2001) Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is associated with left ventricular structure in human arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 37: 878-884

Delles C, Schmieder RE. (2001) The kidney in congestive heart failure: renal adverse event rate of treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 38(1):99-107

Frank H, Schobel HP, Heusser K, Geiger H, Fahlbusch R, Naraghi R. (2001) Long-Term Results After Microvascular Decompression in Essential Hypertension. *Stroke* 32: 2950-2955

Hartner A, Porst M, Gauer S, Prols F, Veelken R, Hilgers KF. (2001) Glomerular osteopontin expression and macrophage infiltration in glomerulosclerosis of DOCA-salt rats. *Am J Kid Dis* 38: 153-164

Hilgers KF, Hartner A, Porst M, Veelken R, Mann JF. (2001) Angiotensin II type 1 receptor blockade prevents lethal malignant hypertension: relation to kidney inflammation. *Circulation* 104: 1436-1440

Hilgers KF, Delles C, Veelken R, Schmieder RE. (2001) Angiotensinogen core promoter polymorphisms and non-modulating hypertension. *Hypertension* 38: 1250-1254

Hilgers KF, Veelken R, Muller DN, Kohler H, Hartner A, Botkin SR, Stumpf C, Schmieder RE, Gomez RA. (2001) Renin uptake by the endothelium mediates vascular angiotensin formation. *Hypertension* 38: 243-248

John S, Delles C, Jacobi J, Schlaich MP, Schneider M, Schmitz G, Schmieder RE. (2001) Rapid improvement of nitric oxide bioavailability after lipid-lowering therapy with cerivastatin within two weeks. *J Am Coll Cardiol* 37: 1351-1358

Schmieder RE, Erdmann J, Delles C, Jacobi J, Fleck E, Hilgers KF, Regitz-Zagrosek V. (2001) Effect of the angiotensin II type 2-receptor gene (+1675 G/A) on left ventricular structure in humans. *J Am Coll Cardiol* 37: 175-182

Schneider MP, Erdmann J, Delles C, Fleck E, Regitz-Zagrosek V, Schmieder RE. (2001) Functional gene testing of the Glu298Asp polymorphism of the endothelial NO synthase. *J Hypertens* 18: 1767-1773

Schneider MP, Klingbeil AU, Schlaich MP, Langenfeld MR, Veelken R, Schmieder RE. (2001) Impaired sodium excretion during mental stress in mild essential hypertension. *Hypertension* 37: 923-927

Veelken R, Delles C, Hilgers KF, Schmieder RE. (2001) Outcome survey in unselected hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: effects of ACE inhibition. *Am J Hypertens* 14: 672-678



Zeltner R, Delles C, Schneider M, Siffert W, Schmieder RE. (2001) G-protein beta(3) subunit gene (GNB3) 825T allele is associated with enhanced renal perfusion in early hypertension. *Hypertension* 37: 882-886

### 3. Akutes und chronisches Nierenversagen sowie Nierenersatztherapie

#### Akutes Nierenversagen/Intensivmedizin

Bei Patienten mit akutem Nierenversagen ist die kontinuierliche Hämofiltration (CVVH) ein häufig eingesetztes Nierenersatzverfahren auf der Intensivstation. Stabilere Kreislaufverhältnisse als unter konventioneller Hämodialyse (HD) und eine denkbare Entfernung von proinflammatorischen Substanzen könnten, gerade bei Patienten mit septischem Organversagen, auch zu einer Verbesserung der Morbidität und Mortalität dieser Patienten beitragen. Ein Vergleich der beiden Behandlungsverfahren CVVH und HD bei Patienten mit schwerem septisch bedingtem Multiorganversagen zeigte in einer randomisierten Studie tatsächlich eine günstigere Beeinflussung der systemischen Hämodynamik durch CVVH im Vergleich zu HD. Allerdings wurden Parameter der Mikrozirkulation im Splanchnikusgebiet, die einen zuverlässigen Parameter für die Abschätzung der Prognose dieser Patienten darstellen, nicht signifikant beeinflusst. (PD Dr. S. John, Prof. Dr. R. Schmieder, 2001). Auch der Austausch von Laktathaltigen Substitutionslösungen durch Bikarbonat-gepufferte Lösungen führt hier nicht zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation des Splanchnikusgebietes (PD Dr. S. John, Prof. Dr. R. Schmieder, 2001).

#### Dialysebereich

Die Wirkung von Erythropoetin auf das autonome Nervensystem beim Hämodialysepatienten wurde bei 25 Hämodialysepatienten untersucht (Anhebung des Hb-Wertes um  $\geq 2$ g/dl durch die Behandlung mit Erythropoetin). Die Sympathikusaktivität wurde mit der direkten intraneuralen Ableitung mittels Mikroelektroden am rechten N. peroneus (als Maß für die efferente sympathische Vasokonstriktorenaktivität) bei Hb-Werten von  $<10$ g/dl und  $>12$  g/dl gemessen. Eine vorläufige Auswertung ergab eine signifikant höhere sympathische Aktivität bei Dialysepatienten im Vergleich zu Normalpersonen (Normalpersonen  $30 \pm 20$  Bursts / Min, Hämodialysepatienten  $80 \pm 35$  Bursts / Min). Der überhöhte Sympathikotonus war Hb-abhängig und konnte nach Anhebung des Hb gedämpft werden. (Dr. H. Frank, Dr. B. Höffken, Prof. Dr. H. Schobel)

Mit dem Ziel, Risikopatienten mit Arrhythmien an der Hämodialyse zu identifizieren, wurden 20 Patienten mittels Langzeit-EKG auf die frequenzkorrigierte Variation des QT-Dispersion (QTc) als Indikator für die kardiale sympathovagale Balance untersucht.

Die QTc erreicht in der zweiten und dritten Stunde nach Dia-

lysebeginn ihr Maximum und ist abhängig von Elektrolytverschiebungen. Patienten mit hoher QTc neigen zu malignen Arrhythmien, vor allem wenn die Ausgangs-Kaliumwerte erhöht sind. Die Analyse der frequenzkorrigierten Variation der QT-Dispersion (QTc) wurde auf 12 Patienten mit CAPD ausgedehnt. Die QTc war nicht signifikant von Hämodialysepatienten verschieden. (Dr. H. Müller, Dr. K. Boehmer, Prof. Dr. H. Schobel, PD Dr. B. Hoeffken)

Die Shuntvolumenbestimmung mittels farbkodierter Duplexsonographie und der Bolus-Verdünnungsmethode Transonic war ebenfalls Forschungsgegenstand. Eine neue Methode zur Bestimmung des Shuntvolumens, die während der Dialysebehandlung mittels Ultraschall-Sonden an den Dialyseschläuchen durchgeführt werden kann, wurde mit dieser farbkodierten Duplexsonographie verglichen. Beide Methoden korrelierten signifikant mit einem  $r^2 = 0.9$  ( $p < 0,01$ ) in der Regressionsanalyse. Ein Vorteil der Transonic-Methode ist die Unabhängigkeit von turbulenten oder laminaren Strömungsverhältnissen im Shunt, fehlende Untersucherabhängigkeit und die nicht-invasive Anwendung während der Dialysebehandlung. Der Vorteil der Farbdoppler-Methode dagegen ist die zusätzliche morphologische Darstellung, die vor einem operativen Eingriff durch die Angiographie des Shunts ergänzt werden kann. (Dr. K. Steinmann, PD Dr. B. Nonnast-Daniel, Dr. H. Müller, PD Dr. B. Höffken)

#### Acute and chronic renal failure, renal replacement therapy

##### Acute Renal Failure/Intensive Care Medicine

In patients with acute renal failure continuous hemofiltration (CVVH) is a widely used renal replacement therapy in the intensive care unit. Improvement of systemic hemodynamics and possible removal of proinflammatory substances suggest a improved morbidity and mortality in patients with multiple organ failure in comparison to hemodialysis (HD). In a randomized trial in severe septic shock patients we compared CVVH with HD. CVVH improved systemic hemodynamic but did not significantly influence parameters of splanchnic microcirculation which have been shown to be valuable parameters of outcome in these patients (PD Dr. S. John, Prof. Dr. R. Schmieder, 2001). Moreover the use of bicarbonate buffered substitution fluids instead of lactate buffered ones did not improve parameters of splanchnic microcirculation (PD Dr. S. John, Prof. Dr. R. Schmieder, 2001).

##### Hemodialysis

Effect of erythropoietin treatment on the autonomous nervous system in hemodialysis patients were examined in 25 hemodialysis patients sympathetic activity. Vasoconstrictor activity was monitored by direct intraneural

microradiography of the right N. peroneus. Preliminary results demonstrate a significant overactivity in dialysis patients compared to normals and an attenuation of sympathetic activity with rising hemoglobin levels. (Dr. H. Frank, Dr. B. Höffken, Prof. H. Schobel)

Among other risk factors (see above) corrected QT dispersion (QTc) has been linked to the occurrence of malignant arrhythmias in cardiac disease. We determined variations of QT dispersion during a single hemodialysis treatment by means of continuous ECG monitoring and its correlation to serum electrolytes.

The major finding of this study is the critical rise of QTc dispersion early in the hemodialysis session. Pre-dialysis potassium level is prognostic for the rise in maximal QTc time. Thus hemodialysis patients with a high initial serum potassium may be at an increased risk of arrhythmias and should closely be monitored during hemodialysis sessions. Analysis of QTc dispersion was extended to 12 dialysis patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) in comparison to 20 hemodialysis patients, whose QTc dispersion was increased as well, but could not be explained by elevated serum potassium levels or concomitant diseases (Dr. H. Müller, Dr. K. Boehmer, Prof. Dr. H. Schobel, PD Dr. B. Höffken)

Duplex-Sonography is a well established method for hemodialysis access flow measurements. A new ultrasound dilution method (Transonic; Diatec) was compared with the standard ultrasound method in 14 hemodialysis patients. Regression analysis revealed a linear relationship and a significant correlation between both methods,  $r^2 = 0.9$  ( $p < 0.01$ ). Transonic ultrasound measurement can favourably be used during hemodialysis and is independent from blood flow characteristics and investigator variations. In contrast duplex ultrasound provides additional information of fistula morphology comparable to angiography. (Dr. K. Steinmann, PD Dr. B. Nonnast-Daniel, Dr. H. Müller, PD Dr. B. Höffken)

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: PD B. Höffken  
Stiftung Fresenius (FMC)

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. R. Schmieder  
Pharmazeutische Industrie

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. M. Goerig, PD B. Höffken  
Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

John S, Griesbach D, Baumgärtel M, Weihprecht H, Schmieder RE, Geiger H. (2001) Effects of continuous hemofiltration versus intermittent hemodialysis on systemic hemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients. *Nephrol Dial Transpl* 16: 320-327.

## 4. Transplantation

In der Medizinischen Klinik IV werden in Zusammenarbeit mit den Kliniken für Urologie, Chirurgie und anderen Abteilungen pro Jahr etwa 80 - 100 Nieren- und Nieren-Pankreas-Transplantationen durchgeführt. Ein Schwerpunkt ist die

Transplantation von Nieren von lebenden Organspendern. Die Klinik hat in den vergangenen Jahren an einer Reihe multizentrischer, randomisierter, doppelblinder Studien zur Testung der Medikamente Rapamycin, Mucophenolat-Mofetil, FK506, FTY und humanisierter Antikörper gegen CD25 teilgenommen. Ein weiterer Schwerpunkt war die Erforschung des Interaktionsverhaltens neuerer CSE-Hemmer mit den Immunsuppressiva Cyclosporin A, Tacrolimus und Sirolimus (Dr. L. Renders, PD B. Nonnast-Daniel, Prof. U. Kunzendorf). Darüber hinaus ist die Wirkung bei einem Teil dieser immunsuppressiven Substanzen auch experimentell untersucht worden, insbesondere die Einwirkung dieser Substanzen auf das Verhalten von Endothelzellen und Zellwachstum (Dr. L. Renders, PD H. Schöcklmann, Prof. M. Goppelt-Strübe, PD Ch. Hugo, Prof. U. Kunzendorf). Ein weiterer Schwerpunkt der experimentellen Forschung auf dem Gebiet der Transplantation ist die Modulation der Immunantwort mit Hilfe von chimärischen Proteinen. Diese Proteine, die genetisch hergestellt werden, werden im Tiermodell zur passageren Hemmung der Apoptose eingesetzt. Dies dient dem Schutz des Transplantates (Organprotektion). Auch lässt sich mit diesen Fusionsproteinen passager und zell-spezifisch die Apoptose von immunreaktiven Zellen induzieren, wobei neue Formen der Suppression der Transplantatreaktion erforscht werden (Dr. E. Ziegler, Dr. L. Renders, Prof. U. Kunzendorf).

Darüber hinaus wird in klinischen Studien die Wertigkeit eines neuen leukozytären, transendothelialen migrations-markers (Myeloid-Related Protein = MRP 8/14) untersucht. Dieser Serum-Marker scheint einen frühzeitigen Hinweis auf eine akute Nierentransplantatabstoßung zu geben, bevor eine Nierenfunktionsverschlechterung auftritt. (Dr. K. Burkhardt, Prof. U. Kunzendorf)

## Transplantation

In cooperation with the Departments of Urology and Surgery the Department of Internal Med. IV performs approximately 80-100 kidney- and combined kidney-pancreas-transplantations per year. Living kidney donor transplantation are performed since 1966. During the last two years immunosuppressive drugs like Rapamycin, Mucophenolat-Mofetil, FK506, FTY and humanized antibodies against CD25 were tested in multicentric randomized doubleblinded studies. Another main issue of research was the interaction between CSE-inhibitors and immunosuppressive agents like Cyclosporin A, Tacrolimus and Sirolimus (Dr. L. Renders, PD H. Schöcklmann, PD Ch. Hugo, Prof. M. Goppelt-Strübe, Prof. U. Kunzendorf). In addition to its clinical research program, the department tested the influence of immunosuppressive drugs on cell-cell-interaction in different in-vitro and in-vivo systems (Dr. L. Renders, PD H. Schöcklmann, PD Ch. Hugo, Prof. M. Goppelt-Strübe, Prof. U. Kunzendorf).

Genetically engineered chimeric proteins were used to modulate immune responses in different animal models. Recently, we succeeded to protect transplanted organs in animal models by transient blockage of Fas induced apoptosis, and suppressed deleterious immune responses by cell specific induction of apoptosis in immunoreactive lymphocytes using chimeric proteins (Dr. E. Ziegler, Prof. U. Kunzendorf). In addition new clinical methods were introduced to characterize changes of kidney graft function. MRP 8/14 complex seems to a very early serum marker suitable for monitoring of acute graft rejection with high sensitivity and specificity (Dr. K. Burkhardt, Prof. U. Kunzendorf).

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. I. P. Witz, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel  
Prof. F.H. Bach, Deaconess Hospital, Harvard University, Boston, USA

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. U. Kunzendorf*  
DFG, Ku 760/5-2, „Immunsuppressive Therapie der akuten Transplantatrejektion mit Hilfe chimärischer Proteine und durch Induktion von Apoptose immunkompetenter Zellen.“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. U. Kunzendorf*  
German-Israel-Foundation, I-167-174 02/92, "The regulation of genes conferring a malignancy phenotype upon tumor cells by T cell and macrophage-derived cytokines."

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. U. Kunzendorf*  
SFB 366, Teilprojekt B5/YE4, „Signaltransduktion von Adhäsionsmolekülen und Expression von Metallo-proteinasen.“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. U. Kunzendorf*  
SFB 423, Teilprojekt A6, „Protektive Wirkung von Interleukin-15-Fusionsproteinen durch Hemmung der Apoptose nach allogener Nierentransplantation.“  
Deutsches Patentamt: Aktenzeichen 197 21 867.9

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hauser IA, Renders L, Radeke HH, Sterzel RB, Goppelt-Struebe M (1999). Mycophenolate mofetil inhibits rat and human mesangial cell proliferation by guanosine depletion. *Nephrol Dial Transplant* 14: 58-63.

Frank H, Schmieder RE, Vogt-Ladner G, Schobel HP, Neumayer HH (2000). Determinants of left ventricular structure after kidney transplantation. *Transplant Proc* 32: 2801-2806.

Jacobi J, Rockstroh J, John S, Schreiber M, Schlaich MP, Neumayer HH, Schmieder RE (2000). Prospective analysis of the value of 24-hour ambulatory blood pressure on renal function after kidney transplantation. *Transplantation* 70: 819-827.

Burkhardt K, Radespiel-Troeger M, Rupperecht HD, Goppelt-Struebe M, Riess R, Renders L, Hauser IA, Kunzendorf U (2001). An increase of MRP8/14 serum levels precedes acute renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 12: 1947-1957.

Renders L, Mayer-Kadner I, Koch C, Scharffe S, Burkhardt K, Veelken R, Schmieder RE, Hauser IA (2001) Efficacy and drug interactions of the new HMG-CoA reductase inhibitors cerivastatin and atorvastatin in CsA-treated renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 16: 141-146.

#### Anhang / Appendix

##### Berufungen / Appointments

Prof. Dr. Bernhard Brüne, Berufung auf eine C4-Professur Zellbiologie an der Universität Kaiserslautern (01.05.2001)

Prof. Dr. Ulrich Kunzendorf, Berufung auf eine C3-Professur für Innere Medizin - Nephrologie an der Christian-Albrechts-Universität Kiel (01.01.2002)

Prof. Dr. Harald Rupperecht, Berufung auf eine C3-Professur für Innere Medizin an der Ludwig Maximilians Universität München (01.09.2001)

Prof. Hans-Paul Schobel, Berufung auf die Chefarztposition des Krankenhauses der Missions-Benediktinerinnen Tutzing (01.09.2001)

##### Habilitationsverfahren

Priv.-Doz. Dr. Christian Hugo: Die Bedeutung von Thrombospondin I in der Pathogenese von entzündlichen Nierenerkrankungen. Antrittsvorlesung 02.06.1999.

Priv.-Doz. Dr. Stefan John: Bedeutung der Endothelfunktion bei Patienten mit Hypercholestinämie. Antrittsvorlesung 26.10.2000.

Priv.-Doz. Dr. Karl Hilgers: Bildung und Wirkung von Angiotensin II in der Gefäßwand. Antrittsvorlesung 08.11.2000.

Priv.-Doz. Dr. Harald Schöcklmann: Pathogenese immunvermittelter Glomerulonephritiden. Antrittsvorlesung 19.12.2000.

Außerordentlicher Professor, Prof. Dr. med. Roland Veelken (17.7.2001)

Außerordentlicher Professor, Prof. Dr. med. Hans-Paul Schobel (01.10.2001)

##### Dissertationen / Doctorate theses

Budde, Andreja, Dr.rer.nat.: Negative Regulation of ribosomal gene transcription by the tumor suppressor protein p53 and by CDC2/cyclin B. 1999

Heider, Annette, Dr. med.: Mann-zu-Frau-Transsexualismus, eine Geschlechtsidentitätstörung - Auffälligkeiten in den Biographien und Selbstkonzepten von Mann-zu-Frau-Transsexuellen. 1999

Jacobi, Johannes, Dr. med.: Einfluß von Calciumantagonisten und Stickstoffmonoxid auf die druckinduzierte myogene Vasokonstriktion isolierter kleiner Femoralarterien des Hamsters. 1999

Karrasch, Matthias, Dr. med.: Status des p53 Tumor-Suppressor-Gens in epithelialen Papillomvirus-positiven und -negativen Tumoren. 1999

Krause, Holger, Dr. med.: Renale Angiotensin II Blockade (AT 1) verbessert die neural vermittelte Natrium- und Wasserretention in Ratten mit Leberzirrhose. 1999

Lahl, Markus, Dr. med.: Untersuchungen zur Regelmäßigkeit konsekutiver Herzschlag Intervalle bei der absoluten Arrhythmie mit Methoden der nichtlinearen Dynamik. 1999

Scheller, Stefan, Dr.rer.nat.: Die Bedeutung des intravenalen Angiotensin II für die neurogene Salz- und Wasserretention bei Herzinsuffizienz. 1999

Schiffer, Mario, Dr. med.: Herstellung und Charakterisierung neuer monoklonaler Antikörper gegen tumorspez. Antigene des humanen colorectalen Carcinoms und Untersuchungen mit Patientenmaterial. 1999

Schrauzer, Thomas, Dr. med.: Expression von IL-6 / LEF an Meningeomzellen. 1999

Schwöbel, Jörg, Dr. med.: Regulation induzierbarer Stickstoffmonoxidsynthetasen in renalen Epithelzelllinien. 1999

Titze, Jens Marc, Dr. med.: Infradiene Rhythmik des Salz- und Wasserhaushaltes beim wachen Menschen unter Isolationsbedingungen. 1999

Jank, Sabine, Dr. med.: Charakterisierung eines neuen monoklonalen Antikörpers gegen Follikulär Dendritische Zellsysteme (FDCs) unter besonderer Berücksichtigung der Darstellung von Paraffingewebe. 1999

Daniel, Christoph, Dr. rer. nat.: Antigene gegen Filariasis aus *Caenorhabditis elegans*. 2000

Hohenstein, Bernd, Dr. med.: Untersuchungen zur Modulation der Zytokinantwort bei extrakorporaler Zirkulation unter besonderer Berücksichtigung klinischer Korrelationen. 2000

Klanke, Bernd, Dr. rer. nat.: Einfluß des endothelium derived relaxing factors (EDRF) auf die glomeruläre Hämodynamik und die tubulären Funktionen der isoliert perfundierten Rattenniere. 2000

Schneider, Markus, Dr. med.: Vaskuläre Reaktivität und Hämodynamik bei der Präeklampsie und dem HELLP-Syndrom. 2000

Siemonsen, Sven, Dr. med.: Ätiologische Klassifizierung des ischämischen Hirninfarkts in einem gemeindebasierten Schlaganfallregister. 2000

Walcher, Judith, Dr. med.: T-Zell-Aktivierung und CD95-vermittelte Apoptose bei der HIV-1-Infektion. 2000

Wiese, Patrick, Dr. med.: Charakterisierung des Glucose-Transports an humanen peritonealen Mesothelzellen. 2000

Fackler, Miriam, Dr. med.: Sonographisch gesteuerte Punktionen der Leber-Sensitivität, Spezifität und Komplikationsrate. 2001

Krass, Christine, Dr. med.: Atemwegsendsoskopische Untersuchungen an der Klinik für Kinder und Jugendliche an der Universität Erlangen-Nürnberg. 2001

Oberbarnscheidt, Martin, Dr. med.: Charakterisierung und Struktur des CO30 Rezeptor-Gens. 2001

### Abgeschlossene Facharztausbildungen

Dr. med. Jochen Blume, Facharzt Innere Medizin (1999)  
 Dr. med. Christian Haas, Facharzt Innere Medizin (1999)  
 Dr. med. Nahed Nazli, Facharzt Innere Medizin (1999)  
 Dr. med. Harald Schöcklmann, Facharzt Innere Medizin (1999)  
 Dr. med. Birgit Beyer, Facharzt Innere Medizin (2000)  
 Dr. med. Stefan Graf, Facharzt Innere Medizin (2000)  
 Dr. med. Syrus Hafezi-Rachti, Facharzt Innere Medizin (2000)  
 Dr. med. Karl Hilgers, Facharzt Innere Medizin (2000)  
 Dr. med. Lutz Renders, Facharzt Innere Medizin (2000)  
 Dr. med. Sandra Bruns, Facharzt Innere Medizin (2001)  
 Dr. med. Hans-Joachim Müller, Facharzt Innere Medizin (2001)  
 Dr. med. Bernhard Schmidt, Facharzt Innere Medizin (2001)  
 Dr. med. Katharina Steinmann, Facharzt Innere Medizin (2001)

### Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Dr. med. Christian Delles: Young Investigator Award (Hochdruckliga 2001)  
 PD Dr. med. Karl Hilgers: Heisenberg-Stipendium (2001)

### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. Dr. med. Robert-Matthias Goerig  
 Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin  
 International Institute for Advanced Studies (member of the board of directors)  
 Prof. Dr. med. Ulrich Kunzendorf  
 Deutsche Transplantationsgesellschaft (Delegierter der Universität für die Organkommission Niere)  
 Japanese-European Nephrology Forum (Mitglied im Scientific Committee)  
 Medizinische Gesellschaft der Universität Erlangen-Nürnberg (Sekretär)

Prof. Dr. med. Roland E. Schmieder  
 Gesellschaft für Nephrologie (Arbeitsgruppenleiter)  
 European Society of Hypertension (Arbeitsgruppenleiter)  
 Vorstandsmitglied der Deutschen Hypertoniegesellschaft  
 Vorstandsvorsitzender des Instituts für Präventive Medizin  
 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (Arbeitsgruppenleiter)  
 Mitglied des Internationalen Steering Boards von ONTARGET (Patientenzahl 28800)  
 Mitglied des Internationalen Steering Boards von OCTAVE (25400)  
 Mitglied des Internationalen Steering Boards von VALUE (14400)  
 Mitherausgeber Journal of Hypertension  
 Mitherausgeber American Journal of Hypertension  
 Mitherausgeber Journal of Human Hypertension  
 Mitherausgeber American Journal of Hypertension  
 Mitherausgeber Nieren- und Hochdruckkrankheiten  
 Mitherausgeber Cardiology in the Elderly  
 Mitherausgeber Journal of Nephrology  
 Mitherausgeber Blood Pressure

### Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses

Jahrestagung der Deutschen Hypertoniegesellschaft: „Aktuelle Studiendiskussion, Organisation und Leitung dieser Sektion“, Karlsruhe (1999)  
 Medizinisches Forum „Akute Organinsuffizienz“ (1999)  
 Kolloquium des Sonderforschungsbereiches 423 der DFG: „Nierenschäden : Pathogenese und Regenerative Mechanismen“, Stolzenroth/Erlangen (1999)  
 Repetitorium Innere Medizin anlässlich des 51./52. Nürnberger Fortbildungskongresses der Bayerischen Ärztekammer (2000/ 2001)  
 Arbeitsgruppentagung der Deutschen Jahrestagung für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung: „Endothel und Gefäßmuskulatur - Mechanismen der Blutdruckregulation“, Mannheim (2000)  
 Offizielles Symposium der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin mit dem Thema „Präventive Nephrologie“, Wiesbaden (2000)  
 Tagung der European Society of Hypertension: „Mechanisms of Cardiac Hypertrophy in Hypertension“, Göteborg (2000)  
 Kolloquium des Sonderforschungsbereiches 423 der DFG, „Nierenschäden : Pathogenese und Regenerative Mechanismen“, Erlangen (2000), Stolzenroth/Erlangen (2001)

Jahrestagung der Deutschen Hypertoniegesellschaft: "Standortbestimmung Organprotektion", Heidelberg (2000)

Arbeitsgruppentagung der Deutschen Jahrestagung für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung: „Hypertonie und Schlafapnoesyndrom“, Mannheim (2001)

Tagung der European Society of Hypertension: „Use of Echocardiography in Hypertension“, Mailand (2001)

Arbeitsgruppentagung der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft: „Update in Diagnosis of Leftventricular Hypertrophy“, Stockholm (2001)

Nordbayerische Nephrologie-Tagung, Regensburg (2001)

25. Dreiländertreffen DEGUM, SGUM, ÖGUM: „Ultraschall 2001“ (2001)

Medizinisches Forum „Lipidstoffwechselstörungen“ (2001)

### Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Qualitäts-Prävention Fortbildungskurse in Nürnberg „Praxis-Klinik-Präventionsforum für Nieren-, Kreislauf- und Herzerkrankungen

Update Nephrologie

Seminar Qualitätssicherung: Nürnberger Betreuungsmodell

Seminar Qualitätssicherung: Hochdruck, Diabetes mellitus und Nierenerkrankungen

Seminar Qualitätssicherung: Ambulante 24-h-Blutdruckmessung

Die wissenschaftlichen Seminare und Fortbildungsveranstaltungen der Medizinischen Klinik IV / 4 für Ärzte (und für alle anderen Interessierten) finden seit 1989 regelmäßig jeweils am Montag und Donnerstag im Klinikum Nürnberg Süd und am Mittwoch im Forschungslabor Erlangen, Loschgestr. 8, statt. Hierzu werden auch regelmäßig auswärtige (oft auch internationale) Gastprediger eingeladen.

## Institut für Präventive Medizin der Nieren-, Hochdruck- und Herzerkrankungen

Das Institut für Präventive Medizin der Nieren-, Hochdruck- und Herzerkrankungen wurde im Mai 1994 von Seiten des Lehrstuhls für Innere Medizin IV gegründet. Das Institut ist entsprechend eines Beschlusses der Medizinischen Fakultät an die Universität angegliedert. Die Fakultät unterstützt und begrüßt ähnliche Aktivitäten in anderen Schwerpunkten der Präventiven Medizin. Es besteht eine enge Kooperation mit dem Praxisnetz Nürnberg Nord, in dem die Leitlinien zur Hypertoniediagnostik und -therapie entwickelt wurden. Das Institut sieht seine Hauptaufgabe darin, mit universitärer Entwicklungskapazität qualifizierte Präventionskonzepte für Patienten, Ärzte und Institutionen zu entwickeln und nach wissenschaftlichen Kriterien zu evaluieren. Hierbei konzentriert sich das Institut auf die Prävention akuter und chronischer Nieren-, Hochdruck- und Herzerkrankungen einschließlich ihrer Ursachen, insbesondere Diabetes mellitus. Da Prävention im Bereich der Nieren-, Hochdruck- und Herzerkrankungen bisher von Seiten der Universität nicht hinreichend wahrgenommen werden konnte, wird das Institut für Präventive Medizin das Spektrum universitären Engagements zunehmend ergänzen und unterstützen.

Bisheriger Schwerpunkt des Instituts für Präventive Medizin war die Entwicklung, Etablierung und Evaluierung eines integrierten Betreuungskonzepts für Hochrisiko-Patienten mit Nieren-, Hochdruck- und Stoffwechsel-Krankheiten, die repräsentativen epidemiologischen Erhebungen bei 5000 Nürnberger Bürgern zum Präventionsverhalten und die Konzeption einer evaluierten, patientengerechten Hypertonies-

chulung. Selbsthilfegruppen und Qualitätsarbeitskreise mit niedergelassenen Ärzten (Internisten und Hausärzten) im Bereich Hypertonie, Diabetes sowie Nierentransplantation und Dialyse werden vom Institut unterstützt und sind wichtige Partner in der Durchführung, Vernetzung und wissenschaftlichen Evaluierung präventiver Konzepte.

Diese Projekte werden in den kommenden Jahren fortgeführt und systematisch erweitert. Die jeweiligen Schwerpunkte der Medizinischen Kliniken I (Diabetes, Stoffwechsel), der Medizinischen Klinik II (Angiologie), der Neurologischen Klinik (Schlafanfall) und der Augenklinik (Netzhautveränderungen) sollen eingebunden werden. Das Institut für Präventive Medizin der Nieren-, Hochdruck- und Herzerkrankungen wird seine Arbeiten (Projekte und Forschungsvorhaben) auch weiterhin durch die Einwerbung von Drittmitteln und Projektgeldern finanzieren. So hat das Bundesgesundheitsministerium für die nächsten 3 Jahre umfangreiche Fördermittel für ein großes überregionales Modellprojekt zur "Partnerschaftlichen Entscheidungsfindung in der Behandlung der arteriellen Hypertonie" zur Verfügung gestellt.

### **Institute for Preventive Medicine of Kidney, Hypertension, and Heart Diseases**

The Institute for Preventive Medicine of Kidney, Hypertension, and Heart Diseases has been founded by the Chair for Internal Medicine IV in May 1994. According to a decision of the Medical Faculty, the institute is affiliated to the university. The main task is to develop qualified concepts of prevention for patients, physicians and institutions and to evaluate them by means of scientific criteria. With a special emphasis on Diabetes mellitus, the institute concentrates on the prevention of acute and chronic kidney, hypertension and heart diseases including their causes. Since prevention in the field of kidney, hypertension and heart diseases is not sufficiently perceived by the university, the Institute for Preventive Medicine will supplement and assist the spectrum of engagement of the university. Focus of the Institute for Preventive Medicine thus far was the development, establishment and evaluation of an integrated care concept for high-risk patients with kidney, hypertension or metabolism diseases, the representative epidemiological survey of 5,000 Nürnberg citizens concerning prevention behaviour and planning a hypertony training. Self-help groups and quality workshops with settled physicians in the fields hypertony, Diabetes as well as kidney transplantation and dialysis are supported by the institute and are important partners for the performance, networking and scientific evaluation of preventive concepts.

Some of these projects were the Education Programs on Hypertension and Development of Evidence Based Medicine Guidelines for Hypertension in General Practice. These concepts will be continued and enlarged in the years to

come. The corresponding foci of the Department for Internal Medicine I (Diabetes, metabolism) and II (Angiology), the Department for Neurology (stroke) and the Eye Hospital (Retina alterations) shall be integrated. The Institute for Preventive Medicine of Kidney, Hypertension and Heart Diseases is financing its work (projects and research plans) by extramural fund raising. For the next 3 years the Ministry of Health will provide a significant sponsoring for a large and interdisciplinary project on "(Patient) Shared Decision Making in the therapy of hypertension".



## Nuklearmedizinische Klinik mit Poliklinik Lehrstuhl für Klinische Nuklearmedizin

Department of Nuclear Medicine  
Chair of Nuclear Medicine

Krankenhausstraße 12, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-33411  
Fax.: ++49 (0)9131/85-39262  
<http://www.uni-erlangen.de/nuklear/nukstart.htm>  
E-Mail: [torsten.kuwert@nuklear.imed.uni-erlangen.de](mailto:torsten.kuwert@nuklear.imed.uni-erlangen.de)

### Ansprechpartner / Contact:

Prof. Dr. med. Torsten Kuwert  
Tel.: ++49 (0)9131/85-33411  
Fax: ++49 (0)9131/85-39262  
E-Mail: [torsten.kuwert@nuklear.med.uni-erlangen.de](mailto:torsten.kuwert@nuklear.med.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Kuwert, Torsten	Prof. Dr. med. <i>Vorstand der Klinik / Chair of the Department</i>	<a href="mailto:torsten.kuwert@">torsten.kuwert@</a>	-33411
Feistel, Herbert	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:herbert.feistel@">herbert.feistel@</a>	-33411, -33416

### Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Bildgebung
- Neuronuklearmedizin
- Kliniknahe Forschung für die nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie

### Research Focus

- Molecular Imaging
- Neurological Nuclear Medicine
- General Nuclear Medicine

## 1. Labor für Molekulare Bildgebung

In der sogenannten Molekularen Medizin werden Krankheiten durch Nachweis einer gestörten Expression oder Aktivität körpereigener Funktionsproteine wie der Enzyme oder Rezeptoren erklärt. Nuklearmedizinische in-vivo Diagnostik beruht auf der bildlichen Darstellung der Verteilung radioaktiv markierter Substanzen, der sogenannten Radiopharmaka, im Körper von Patienten. Für die Verteilung der Radiopharmaka im Körper sind ihre Interaktionen mit den Funktionsproteinen des Organismus verantwortlich; deshalb lassen sich mit nuklearmedizinischen Verfahren Rückschlüsse auf die Krankheiten begleitenden oder auch verursachenden Stoffwechselstörungen ziehen.

Voraussetzung für die wissenschaftliche Nutzung nuklearmedizinischer Verfahren als Brücke zwischen Erkenntnissen der Molekularbiologie einerseits und klinischer Bildgebung andererseits ist die Schaffung einer wissenschaftlichen Umgebung, die über das traditionelle Verständnis von Nuklearmedizin als einer klinisch-radiologischen Disziplin hinaus Elemente chemischer, zellbiologischer und molekularbiologischer Forschungsmöglichkeiten enthält.

So ist vor kurzem als Teil der Berufungszusagen ein Labor für Molekulare Bildgebung in der Nuklearmedizinischen Klinik eingerichtet worden, das die Synthese neuer Radiopharmaka und ihre Validierung in Zellkultur- und Tiermodellen bis hin zu molekularbiologischen Analysen gestatten. Das Forschungslabor befindet sich in unmittelbarer Nachbarschaft zum geplanten Aufstellungsort der PET-Kamera.

Erste Forschungsarbeiten in diesem Labor betreffen die Untersuchung der Verstoffwechslung bekannter und klinisch gebräuchlicher Radiopharmaka in Zellkulturmodellen der Schilddrüse und in Monocyten/ Makrophagen-Präparationen. Thematische Schwerpunkte der Methodenentwicklung werden Verfahren zur in-vivo Untersuchung der Neurotransmission und von Vorgängen der Angiogenese sein. In einer Kooperation mit Herrn Prof. Dr. rer.nat. Gmeiner vom Lehrstuhl für Pharmazeutische und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg wurden erste, für den D4-Subtyp des Dopaminrezeptors spezifische Radioliganden entwickelt. Die Entwicklung radioaktiv markierter Angiogenesemarker wird im Graduiertenkolleg 750 der Deutschen Forschungsgemeinschaft als Projekt gefördert.

### Laboratory of Molecular Imaging

Molecular Medicine interprets disease as disturbed expression or activity of proteins such as enzymes or receptors. Diagnostic Nuclear Medicine images the distribution of radioactively labelled substances within the body of patients. This distribution is a consequence of the interaction of the radiopharmaceuticals with functionally relevant proteins; therefore, by visualizing this interaction and thus the expression and activity of proteins, Nuclear

Medicine can bridge the gap between Molecular Biology and Clinical Imaging.

An important condition to capitalize on this potential of Nuclear Medicine is a scientific infrastructure that unifies elements of chemical, cell biological, and molecular biological techniques.

Therefore, recently, a Laboratory of Molecular Imaging has been established within the Clinic of Nuclear Medicine. In this laboratory the synthesis of new radiopharmaceuticals, their validation in cell cultures and animal models, and molecular biological analyses are possible. The laboratory is in close neighbourhood to the room where a PET camera will be installed in 2002.

In this laboratory, the first scientific efforts implied the study of the metabolism and uptake of routine radiopharmaceuticals in cell cultures from the thyroid gland and in monocyte/ macrophage preparations. The thematic foci for developing new radiopharmaceuticals are neurotransmission and angiogenesis. In cooperation with Prof. Gmeiner from the Chair of Pharmaceutical Chemistry of the University of Erlangen/ Nürnberg radioligands for the D4-subtype of the dopamine receptor are being synthesised and validated. The development of radioactively labelled markers of angiogenesis is supported by the Graduiertenkolleg 750 of the Deutsche Forschungsgemeinschaft.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

P.L. Jager, MD, PhD, Dept. of Nuclear Medicine and PET Center, University Hospital Groningen, Niederlande

#### Finanzierung / Funding

Firma Nycomed Amersham

Projektleiter / Principal Investigator: Herr Dr. Mruck  
LAN, AZ 00.01.26.1

Projektleiter / Principal Investigator: Herr Dr. Prante  
ELAN, AZ 00.03.07.1

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Riemann B, Stögbauer F, Kopka K, Halfter H, Lasic M, Schirmacher A, Kuwert T, Weckesser M, Ringelstein EB, Schober O. (1999) Kinetics of 3-(I-123)iodo-L-alpha-methyltyrosine transport in rat C6 glioma cells. *Eur J Nucl Med*, 26: 1274-1278.

Mruck S, Henneken H, Dragu A, Stüttgen B, Tenderich G, Körfer R, Holubarsch C, Kuwert T. (2000) A force-generating preparation from human atria as a model for studying myocardial uptake of radiopharmaceuticals. *J Nucl Med*, 41: 1587-1593.

Prante O, Löber S, Hübner H, Gmeiner G, Kuwert T. (2001) Synthesis and in-vitro evaluation of iodine labelled pyrazolo[1,5-a]pyridines as highly selective dopamine D4 receptor antagonists. *J Lab Comp Radiopharm*, 44: 849-858

Mruck S, Pfahlberg A, Papadopoulus Th, Stremmel Chr, Kuwert T (2001) Uptake of <sup>201</sup>Tl into primary cell cultures from human thyroid tissue is multiplied by TSH. *J Nucl Med*, 43: 145-152

## 2. Neuronuklearmedizin: In-vivo Untersuchungen zur Pathobiochemie des Gehirns

Mit den nuklearmedizinischen Computertomographien PET und SPECT lassen sich Durchblutung, Energiestoffwechsel und Neurotransmission des Gehirns in vivo darstellen und quantifizieren. PET und SPECT finden deshalb zunehmend

Eingang in die nervenärztliche Diagnostik; weiterhin erlauben sie die Untersuchung der Pathogenese und des Verlaufs von Krankheiten des ZNS. Seit Akquisition einer Dreikopf-SPECT-Kamera und ihrer Aufstellung im Kopfklinikum Ende 1999 besteht die Möglichkeit, patientenorientierte neuronuklearmedizinische Forschung in Erlangen zu betreiben. Zusätzlich wurden Programme zur Bildfusion und dreidimensionalen parametrischen Hirnkartierung implementiert. Die seitdem in Kooperation mit den Kliniken des Kopfklinikums angefangenen Projekte befassen sich mit Störungen der kardialen Neurotransmission bei Neurologisch Erkrankten sowie mit der Untersuchung des regionalen zerebralen Blutflusses bei neurodegenerativen Erkrankungen und Epilepsie.

### Neurological Nuclear Medicine: In-vivo Investigation of Cerebral Pathobiochemistry

The nuclear medical computerized tomographies PET and SPECT allow the visualization and measurement of regional cerebral blood flow, regional cerebral energy metabolic rates, and regional parameters of neurotransmission. Therefore, PET and SPECT are increasingly used for diagnostic purposes in Neurology and the associated specialties; furthermore, they help elucidate the pathogenesis and the course of diseases of the brain. At the end of 1999 a three headed SPECT camera was installed in the rooms of the Nuclear Medical Clinic within the Head Center. Furthermore, software for image fusion and for three-dimensional statistical parametric mapping have now also been implemented. In cooperation with the Departments of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, current research efforts are directed to the study of cardiac neurotransmission in neurological disease, neurodegenerative diseases, and epilepsies.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. D. Guilloateau, Service de Médecine Nucléaire, CHU Bretonneau-INSERM U316, Tours, Frankreich

#### Finanzierung / Funding

Firma Dupont (2001)

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Druschky A, Hilz MJ, Platsch G, Radespiel-Tröger M, Druschky K, Kuwert T, Neundörfer B. (2000) Differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy in early disease stages by means of I-123-MIBG-SPECT. *J Neurol Sci*, 175: 3-12.

Matheja P, Rickert C, Weckesser M, Palkovic S, Löttgen J, Riemann B, Kopka K, Kuwert T, Wassmann H, Paulus W, Schober O. (2000) Sequential scintigraphic strategy for the differentiation of brain tumours. *Eur J Nucl Med*, 27: 550-558.

Stefan H, Hopp P, Platsch G, Kuwert T. (2000) SPECT: ictal perfusion in localization-related epilepsies. *Adv Neurol*, 8341-8350.

Druschky A, Hilz MJ, Hopp P, Platsch G, Radespiel-Tröger M, Druschky K, Kuwert T, Stefan H, Neundörfer B. (2001) Interictal cardiac autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy demonstrated by I-123-MIBG-SPECT. *Brain*, 124: 2372-2382

Matheja P, Lüdemann P, Kuwert T, Weckesser M, Weitemeyer L, Diehl B, Schuierer G, Ringelstein EB, Schober O. (2001) Disturbed benzodiazepine receptor function at the onset of temporal lobe epilepsy. *J Neurol*, 248: 585-591.

Matheja P, Kuwert T, Stodieck SRG, Lüdemann P, Weckesser M, Schuierer G, Diehl B, Ringelstein EB, Schober O. (2001) Temporal hypometabolism in newly diagnosed cryptogenic complex partial seizures. *Eur J Nucl Med*, 28: 625-632.

### 3. Kliniknahe Projekte

Nuklearmedizinische Verfahren werden zur Diagnostik und auch zur Therapie einer Vielfalt von Krankheiten aus verschiedenen medizinischen Gebieten eingesetzt. Das Ausmaß und die Art der sich in den nächsten Jahren sich entwickelnden Kooperationen ist derzeit schwer abschätzbar, wobei diese Kooperationen auch mit der Entwicklung neuer nuklearmedizinischer Methoden erheblichen Aufschwung nehmen werden. Derzeitige klinisch-nuklearmedizinische Schwerpunkte sind unter anderem die Radiosynoviorthese in Kooperation mit dem Rheumazentrum und die weibliche Infertilität in Kooperation mit der Klinik für Gynäkologie. Eine Vertiefung der Kooperation mit Kardiochirurgie und Kardiologie einerseits und mit den onkologischen Fächern der Universität andererseits wird angestrebt. Es ist zu erwarten, dass die für 2002 vorgesehene Installation einer PET-Kamera hierfür bessere Voraussetzungen schafft.

### General Nuclear Medicine

Nuclear medical procedures have a role in a great number of medical fields. It is to be expected that the number of cooperations between the Department of Nuclear Medicine and other Departments of the University Hospital will increase in the following years consecutively to the development of new methods for the in-vivo analysis of metabolism. Current clinical nuclear medical research efforts deal with evaluating the value of radiosynoviorthesis in cooperation with the Center of Rheumatic Diseases and with scintigraphically studying tubar transport in cooperation with the Division of Gynecological Endocrinology of the Clinic of Gynecology. There is high interest in intensifying the scientific cooperation with the Departments of Cardiology and Cardiac Surgery as well as with the oncological specialties. It is to be expected that these cooperations will be stimulated by the installation of a PET camera scheduled for summer 2002

#### Finanzierung / Funding

CIS-Schering, Boehringer Ingelheim Pharma, Henning, Merck, Brahms

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Biedenstein S, Schäfers M, Stegger L, Kuwert T, Schober O. (1999) Three-dimensional contour detection of left ventricular myocardium using elastic surfaces. *Eur J Nucl Med.*, 26: 201-207.

Schäfers M, Wichter T, Lerch H, Kuwert T, Schäfers K, Borggreffe M, Breithardt G, Schober O. (1999) Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine uptake in Idiopathic Ventricular Tachycardia and Fibrillation. *J Nucl Med.*, 40: 1-6.

Kat S, Kutz R, Elbracht T, Weseloh G, Kuwert T. (2000) Radiosynovectomy in Pigmented Villonodular Synovitis. *Nuklearmedizin*, 39: 209-213.



**Anhang / Appendix**

**Dissertationen / Doctorate theses**

Dr. med. Antje Sauer, Prüfung am 18.12.01

Dr. med. Klaus Wittich, Prüfung am 6.9.00

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. Kuwert

Sprecher des Radiopharmakaausschusses der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin

Kassenführer und Vorstandsmitglied, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, seit 2000

Zeitschrift Nuklearmedizin, Beiratsmitglied, seit 1998, Section Editor, seit 2001

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Jährlicher Fortbildungskurs für ärztliches Assistenzpersonal während des Nürnberger Fortbildungskongresses der Bayerischen Landesärztekammer jeweils erster Freitag und Samstag im Dezember

Qualitätszirkel Nuklearmedizin für Nuklearmediziner in Mittel- und Oberfranken, 3x jährlich

Jahrestagung der Bayerischen Gesellschaft für Nuklearmedizin 1999

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

1 Dreikopf-SPECT-Kamera (seit Winter 1999)

1 Doppelkopf-SPECT-Kamera (seit Sommer 2001)



## Institut für Diagnostische Radiologie Lehrstuhl für Diagnostische Radiologie

Institute for Diagnostic Radiology  
Chair of Diagnostic Radiology

Maximiliansplatz 1, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-36066  
Fax.: ++49 (0)9131/85-36068  
<http://www.idr.med.uni-erlangen.de>  
E-Mail: [bautz@idr.imed.uni-erlangen.de](mailto:bautz@idr.imed.uni-erlangen.de)

**Ansprechpartner / Contact:**  
Prof. Dr. med. Werner Bautz  
Tel.: ++49 (0)9131/85-36064  
Fax.: ++49 (0)9131/85-36068  
E-Mail: [bautz@idr.imed.uni-erlangen.de](mailto:bautz@idr.imed.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Bautz, Werner	Prof. Dr. med.	bautz@	-36064
<i>Vorstand des Institutes / Head of the Institute</i>			
Fellner, Franz	Priv.-Doz. Dr. med.	franz.fellner@	-36067
Schulz-Wendtland, Rüdiger	Prof. Dr. med.	ruediger.schulz-wendtland@	-33460

### Forschungsschwerpunkte

- Diagnostik von Gefäßerkrankungen
- Therapiemonitoring von Tumoren mittels Perfusions-CT
- Multimediale Lehre
- Mammadiagnostik
- Dosisreduktion in der Computertomographie

### Research Focus

- Diagnostics in Vascular Diseases
- Therapy monitoring of tumours by perfusion-CT
- Multimedia Teaching
- Breast Diagnostics
- Dose reduction in computed tomography

## 1. Diagnostik von Gefäßerkrankungen

Verschiedene Studien belegen, daß der Stenosegrad symptomatischer und asymptomatischer Carotisstenosen mit dem Risiko eines ischämischen Insultes sehr gut korreliert. Darüber hinaus kommt der Oberfläche und der Zusammensetzung arteriosklerotischer Plaques eine zunehmende Bedeutung für die Früherkennung und Indikationsstellung zur chirurgischen bzw. endovaskulären Intervention zu, da das Risiko eines cerebralen Insultes mit der Beschaffenheit der arteriosklerotischen Veränderungen verbunden ist. Präoperative Untersuchungen der Plaquemorphologie in vivo mit Hilfe der Ultraschalldiagnostik zur Abschätzung des Risikos haben bislang meist folglich einer fehlenden Standardisierung sehr unterschiedliche Ergebnisse erbracht, zudem fehlte oft die Korrelation mit histopathologischen Befunden.

Wesentliches Ziel der Studien (Priv.-Doz. Dr. med. Franz Fellner), die in enger Kooperation mit der Gefäßchirurgie der FAU (Priv.-Doz. Dr. med. Werner Lang), der Gefäßchirurgischen Klinik in Mülheim/Ruhr (Dr. med. Klaus Balzer) und dem Institut für Pathologie der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil in Bochum (Prof. Dr. med. K.-M. Müller) durchgeführt werden, ist die Weiterentwicklung der Grauwertanalyse digitalisierter Sonographiebilder der Carotidgabel anhand von in vitro Studien an Endarteriektomiepräparaten. Dabei wird die sonographische Oberflächen- und Plaqueanalyse mit den Ergebnissen einer in vitro Angioskopie der Endarteriektomiepräparate und den histopathologischen Befunden verglichen. Zusätzlich zu den sonographischen, optischen und histopathologischen Untersuchungen werden CT- und MR-Untersuchungen der Endarteriektomiepräparate zur in vitro Diagnostik der Plaquemorphologie durchgeführt. Die Forschungsarbeiten betreffen die in vivo Diagnostik von Veränderungen der extracraniellen Halsschlagadern im Bereich der Carotidbifurkation, um Patienten mit einem hohen cerebralen Insultrisiko zuverlässig zu erkennen. Die Kenntnis der Plaquemorphologie und der Stabilität der arteriosklerotischen Veränderung ist wesentlicher Bestandteil einer evidence-basierten Verfahrenswahl und erlangt bei der differentialtherapeutischen Überlegung medikamentöse vs. interventionelle vs. operative Therapie einen hohen Stellenwert. Wesentlicher Bestandteil der Therapieplanung für interventionelle (z.B. perkutane transluminale Angioplastie - PTA) oder operative Eingriffe am Arteriensystem ist eine weitgehend untersucherunabhängige und zuverlässige Diagnostik. Für beide Bereiche war bislang die intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie (DSA) der Goldstandard der Diagnostik. Nachteile der DSA ergeben sich neben der Strahlenexposition aus den Komplikationsmöglichkeiten der Arterienpunktion und der Kontrastmittelgabe. Durch die enge Kooperation zwischen Entwicklung in der Industrie, Grundlagenforschung und klinischer Anwendung konnte die MR-Angiographie (MRA) in den letzten Jahren so weit entwickelt werden, daß sie die DSA ersetzen kann. In mehreren parallel durchgeführten Studien (Priv.-Doz. Dr. med. F. Fell-

ner, Dr. hum.biol. C. Fellner, Dr. med. R. Janka, Dr. med. R. Wutke) wird die Sicherheit und klinische Aussagekraft der einzelnen Methoden evaluiert. In vielen Fällen zeigt sich dabei die MRA bereits der DSA gleichwertig bzw. z.T. sogar überlegen, z.B. durch die Möglichkeiten der mehrdimensionalen Darstellung und bei vorgeschalteten Verschlüssen großer Arterien, die eine optimale Kontrastierung peripherer Gefäße in der konventionellen DSA meist verhindert. Parallel zur MRA wird von einer weiteren Arbeitsgruppe die Gefäßdiagnostik mit CT-Angiographie mit identischer Fragestellung entwickelt (Dr. med. U. Baum, Dr. med. M. Lell). Ziel der Forschungsarbeiten ist auch eine ökonomische Gefäßdiagnostik mit dem Ziel einer einzigen jederzeit reproduzierbaren nicht-invasiven Gefäßdiagnostik, die auch die Ansprüche der Telemedizin und der Ökonomie erfüllen kann.

## Diagnostics in Vascular Diseases

A number of different studies have shown that the degree of stenosis of symptomatic and asymptomatic carotid stenoses correlates very closely with the risk of an ischaemic insult. In addition, the surface and the composition of arteriosclerotic plaque are growing increasingly important for early recognition and decisions on surgical or endovascular intervention because the risk of a cerebral insult correlates closely with the consistency of the arteriosclerotic changes. Preoperative studies of plaque morphology in vivo with the help of ultrasound diagnosis for prior calculation of this risk have usually led to widely differing results due to the lack of a standardised protocol. Similarly there was often no correlation with the histopathological findings.

The studies (Priv.-Doz. Dr. med. Franz Fellner) will be conducted in close co-operation with the Dept. of Vascular Surgery at the FAU (Priv.-Doz. Dr. med. Werner Lang), the Vascular Surgery Clinic in Mülheim/Ruhr (Dr. med. Klaus Balzer), and the Institute for Pathology at the Bergmannsheil Trades Associations Hospital in Bochum (Prof. Dr. med. K.-M. Müller). The primary objective is to further develop grey scale analysis of digitalised ultrasonography images of the carotid bifurcation using in vitro studies of endarterectomy specimens. The ultrasonographic surface and plaque composition analyses will be compared with the results of in vitro angioscopy of the endarterectomy specimens and the histopathological findings. In addition to the ultrasonographic, optical and histopathological findings, CT and MRI studies will be conducted on the endarterectomy specimens for in vitro diagnosis of the plaque morphology.

The research work will concern in vivo diagnosis of extracranial changes in the region of the carotid bifurcation for reliable screening for patients at high risk of cerebral insult. Knowledge of the plaque morphology and the stability of the arteriosclerotic changes is an essential factor

in an evidence-based selection process, and is highly valuable when deciding between the different forms of medicamentous, interventional or surgical therapy. An essential element of planning treatment for interventional (e.g. percutaneous transluminal angioplasty - PTA) or surgical procedures on the arterial system is a diagnosis that is reliable and independent of the examiner. Intra-arterial digital subtraction angiography (DSA) has been the gold standard in both fields to date. The disadvantages of DSA are radiation exposure, the risk of complications during arterial puncture and contrast agent administration. As a result of the close co-operation between industry, basic research and clinical application during development, MR angiography (MRA) has advanced so far over the last few years that it can replace DSA. The safety and clinical power of the individual procedures have already been evaluated in several parallel studies (Priv.-Doz. Dr. med. F. Fellner, Dr. hum. biol. C. Fellner, Dr. med. R. Janka, Dr. med. R. Wutke). In many cases it was shown that MRA is already equal to or, in some cases, even superior to DSA, e.g. due to the possibility of multidimensional imaging and prior occlusion of large arteries which usually impede optimal contrast conditions for very peripheral vessels in conventional DSA. Another working group will develop vascular diagnostics with CT angiography in parallel with MRA for the same purpose (Dr. med. U. Baum, Dr. med. M. Lell). The aim of the research projects is to develop an economic vascular diagnostic procedure that is not only non-invasive and reproducible at any time, but also satisfies the demands of telemedicine and economics.

#### **Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Prof. Dr. St. Riederer, MR Laboratory, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

#### **Finanzierung / Funding**

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Franz Fellner  
Hans und Gerti-Fischer Stiftung, Essen,

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Franz Fellner  
Siemens AG, Medical Solutions, Erlangen

#### **Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Fellner F., Janka R., Fellner C., Lang W., Bautz W. (1999) Post occlusion visualization of peripheral arteries with "floating table" MR angiography. *Magn Reson Imaging* 17: 1235-1236

Fellner F., Fellner C., Wutke R., Lang W., Laub G., Schmidt M., Janka R., Denzel C., Bautz W. (2000) Fluoroscopically triggered contrast-enhanced 3D MR DSA and 3D time-of-flight turbo MRA of the carotid arteries: first clinical experiences in correlation with ultrasound, x-ray angiography, and endarterectomy findings. *Magn Reson Imaging* 18: 575-585

Janka R., Fellner F., Fellner C., Requardt M., Reykowski A., Lang W., Bautz W. (2000) Dedicated phased-array coil for peripheral MRA. *Eur Radiol* 10: 1745-1749

Janka R., Fellner F., Fellner C., Requardt M., Wutke R., Bautz W. (2000) Eine Hybridtechnik für die MRA der Becken-Bein-Arterien. *Fortschr Röntgenstr* 172: 477-481

Fellner F. (2001) There are different MRA techniques providing different results in the assessment of extracranial carotid artery disease! *Am J Roentgenol* 177: 468-469

Fellner F., Wutke R., Lang W. (2001) Imaging of internal carotid arterial stenosis. Is the new gold-standard non-invasive? *Radiology* 219: 858-859

Schmitt R., Christopoulos G., Brunner S., Frohner S., Dobritz M., Fellner F. (2001) MR angiography of pelvic and leg arteries: initiation with time-resolved data acquisition of the lower legs. *Röntgenpraxis* 54: 83-92

## **2. Therapiemonitoring von Tumoren mittels Perfusions-CT**

Tumore weisen in der Mehrzahl der Fälle eine gegenüber dem normalen Gewebe erhöhte Durchblutung auf. Die dynamische Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie erlaubt eine quantitative Erfassung der Tumorperfusion. Durch die schnelle serielle Akquisition von CT-Datensätzen wird die Berechnung von Perfusionswerten ermöglicht. Dabei werden über dem Tumor und einem arteriellen Gefäß Zeit-Dichte-Kurven abgeleitet und auf der Grundlage bewährter Rechenmodelle verschiedene Parameter der Tumorperfusion ermittelt. Diese Parameter können dann statistisch ausgewertet, aber auch als farbcodierte Parameterbilder dargestellt werden. Am Institut steht ein hochmodernes Mehrzeilen-Spiral-CT (Siemens Somatom Volume Zoom) mit der geeigneten Software für Perfusionsstudien zur Verfügung. In den vergangenen 18 Monaten wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Physik der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. W. Kalender) eine Auswertesoftware für Perfusionsstudien (Impact Perfusion) entwickelt und an über 100 Patientenstudien erfolgreich angewendet. Ziel der von Dr. Wolfgang Römer geleiteten Studie ist die Untersuchung der Wertigkeit dieser Perfusionsparameter bei der frühzeitigen Therapiekontrolle von Tumorpatienten. Dabei werden Patienten mit Lymphomen (Hodgkin und Non-Hodgkin) bei geplanter Chemotherapie sowie Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren des Hypopharynx und Larynx bei geplanter präoperativer Radio-Chemotherapie prospektiv untersucht. Vor Beginn der Behandlung wird zusätzlich zum routinemäßigen Staging mittels Spiral-CT eine Perfusions-CT-Basisuntersuchung durchgeführt. Kurz nach dem ersten Zyklus der Chemo- bzw. Radio-Chemotherapie erfolgt eine erneute Perfusions-CT zur frühzeitigen Kontrolle der therapieinduzierten Veränderungen der Tumorperfusion (bei Lymphomen 7 Tage nach Therapiebeginn, bei Kopf-Hals-Tumoren 3 Wochen nach Therapiebeginn). Die aus diesen Untersuchungen gewonnenen Daten werden mit den Ergebnissen von routinemäßigen Restaging-Untersuchungen im weiteren Verlauf bzw. nach Beendigung der Therapie korreliert und statistisch ausgewertet.

### **Therapy monitoring of tumours by perfusion-CT**

In the majority of cases tumours have a higher perfusion rate than normal tissue. Dynamic multislice spiral computed tomography permits quantitative measurements of perfusion. The rapid serial acquisition of CT data sets enables perfusion values to be calculated. Time/density curves are derived for the tumour and an arterial vessel, and various parameters for tumour perfusion are determined by established mathematical models. These parameters can not only be statistically evaluated, they can also be displayed as colour-coded parametric images.

The institute has a highly modern multislice spiral CT (Siemens Somatom Volume Zoom) with the appropriate software for perfusion studies. Over the last 18 months software for analysing perfusion studies (impact perfusion) has been developed in collaboration with the Institute for Medical Physics at Erlangen-Nuremberg University (Director: Prof. Dr. W. Kalender) and used in over 100 patient studies. The objective of the study led by Dr. Wolfgang Römer is to investigate the value of these perfusion parameters in early therapy monitoring of tumour patients. This will be a prospective study of patients with lymphomas (Hodgkin und Non-Hodgkin) who are scheduled for chemotherapy and patients with advanced tumours of the hypopharynx and larynx scheduled for preoperative radiochemotherapy. In suitable patients a baseline perfusion-CT will be conducted by spiral CT in addition to routine staging before starting therapy. Shortly after the first cycle of chemo- or radiochemotherapy another perfusion-CT will be conducted for early monitoring of the therapy-induced changes in tumour perfusion (7 days after starting therapy for lymphomas, 3 weeks after starting therapy for tumours of the head and neck). The data produced by these investigations will be correlated with the results of the routine restaging tests and statistically evaluated during the course of, and at the end of therapy.

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Wolfgang Römer  
ELAN-Fonds

### 3. Multimediale Lehre

Multimediale Informationstechnologien gewinnen in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung für die Ausbildung von Medizinstudenten sowie für die Weiter- und Fortbildung von Ärzten aller Fachrichtungen.

Die Arbeitsgruppe von Dr. Markus Grunewald hat in Zusammenarbeit mit mehreren Instituten eine Reihe von Lehrprogrammen auf CD-Rom erstellt, die über Fachverlage vertrieben werden: „Röntgenanatomie“, „Präparierkurs-Anatomie“, „Kurs der Histopathologie“. Die regelmäßige Aktualisierung des Programms „Kurs der Histopathologie“ wird durch die Medical Edutainment Group, eine Gruppe von Studenten und Ärzten, übernommen und durch den Elan-Fond gefördert.

Die Erfahrungen aus den CD-Rom-Projekten fließen in das interaktive Internetprogramm COMPARE ein, das Studenten eine Einführung in das Fach Diagnostische Radiologie gibt. Dieses Programm wurde 1999 und 2000 auf Internationalen Kongressen ausgezeichnet. COMPARE ist Teil des Projektes „WBT Radiology“, das in das Programm der Virtuellen Hochschule Bayern (<http://www.vhb.org>) aufgenommen wurde und von dort finanziert wird. Ziel dieses Projektes ist die Rationalisierung des Unterrichts in Diagnostischer Radiologie

unter Einsatz des Internets zu Gunsten der Studenten und Dozenten. Das Programm wird laufend aktualisiert und vervollständigt. Zusätzlich entwickelt die Arbeitsgruppe eine fachspezifische Suchmaschine für das Fach Radiologie im Rahmen des web-basierten Projektes „Radlist“ (<http://www.radlist.uni-erlangen.de>). Hierbei werden radiologische Programme im Netz kategorisiert und evaluiert. Ziel ist es, die Suche nach weltweiten radiologischen Programmen im Netz zu erleichtern.

In einem weiteren Projekt entwickelt die Gruppe gegenwärtig ein Programm „On-line assessment center in Radiology“, was dem Benutzer die Möglichkeit gibt, seine fachliche Expertise in Diagnostischer Radiologie zu evaluieren. Hierzu werden dem jeweiligen Ausbildungsstand angepasste Fallsituationen randomisiert dem Nutzer vorgespielt. Die erzielten Ergebnisse fließen kontinuierlich in eine Datenbank ein und füllen nach und nach eine Graphik, die dem User Auskunft über seinen Lernerfolg gibt.

### Multimedia Teaching

Over the last few years multimedia information technologies have grown increasingly important for training medical students as well as for postgraduate training for doctors in all disciplines. In collaboration with a number of institutes, the working party led by Dr. Markus Grunewald has prepared a series of learning programs on CD-ROM which are sold by specialist publishers: "X-ray anatomy", "Anatomy dissection course", "Histopathology course". The regular updates of the program "Histopathology course" are conducted by the medical edutainment group, a student group, and funded by the ELAN fund. The experience gained with the CD-ROM projects are incorporated in the interactive internet program COMPARE, which gives students an introduction to the discipline of radiology. This program was honoured at international congresses in 1999 and 2000. COMPARE is part of the "WBT Radiology" project which has been included in the program of the Bavarian virtual college (<http://www.vhb.org>) which also funds the project. The aim of this project is to rationalise the teaching of diagnostic radiology using the internet to the benefit of students and lecturers alike. The program is constantly being updated and expanded. The working party has also developed a specific search engine for radiology as part of the web-based project "Radlist" (<http://www.radlist.uni-erlangen.de>). This categorises and evaluates radiological programs on the internet. The aim is to simplify international internet searches for radiology programs. In another project the group is currently developing a program entitled "Online assessment center in Radiology" which enables the user to evaluate his professional expertise in diagnostic radiology. Case situations are played to the user at random in line with his present educational level. The results achieved are continually fed into a databank

where they gradually fill out an image showing the user how well he is learning.

#### **Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Prof. Dr. W. Jaschke, Universitätsklinik für Radiodiagnostik, Leopold Franzens Universität Innsbruck, Österreich

#### **Finanzierung / Funding**

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Markus Grunewald  
ELAN-Fonds

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Markus Grunewald  
Virtuelle Hochschule Bayern, WBT Radiologie, 02-05-14/Gru1

## **4. Mammadiagnostik**

Ein wichtiger Forschungsschwerpunkt des Instituts für Diagnostische Radiologie ist die Mammadiagnostik. Unter Leitung von Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland beschäftigt sich eine Arbeitsgruppe mit der Entwicklung der Digitalen Mammographie. Hier bestehen enge Kooperationen mit Medizingeräte-Herstellern. Die Arbeiten umfassen Entwicklung, Implementierung und den Vergleich verschiedener digitaler Mammographiesysteme auf der Basis umfangreicher experimenteller und klinischer Studien. Dabei werden die unterschiedlichen Grenzauflösungen, effektive Quantenausnutzung (DQE), Speichertiefe, Dynamikbereich und Dosis berücksichtigt. Es ist der Arbeitsgruppe gelungen, als erste diagnostische Einheit in Deutschland die Digitale Mammographie in die klinische Routine einzuführen.

Weitere Studien betreffen die interventionellen Methoden in der Mammadiagnostik, insbesondere die experimentelle Neuentwicklung minimal invasiver Verfahren. In Zusammenarbeit mit den Universitäten München (Großhadern), Halle und der Industrie wurde das Radio Frequency-Breast Electro Biopsy (RF-BEB)-System, ein Verfahren zur Elektroresektion von Brusttumoren in Lokalanästhesie ohne aufwendige operative Maßnahmen, entwickelt und in die klinische Routine eingeführt. Diese Arbeiten wurden mit einem Forschungspreis honoriert.

## **Breast Diagnostics**

An important focus of research at the Institute for Diagnostic Radiology is breast diagnosis. Under the leadership of Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland a working party is concerned with the development of digital mammography. The group works in close co-operation with the manufacturers of medical instruments. The work is centred on developing, implementing and comparing different digital mammography systems on the basis of comprehensive experimental and clinical studies. These take into account threshold definition, detective quantum efficiency (DQE), depth of storage, dynamic range and dose. The team has become the first diagnostic group in Germany to successfully introduce digital mammography introduced to routine clinical practice.

Other studies concern interventional methods in breast diagnostics, in particular the experimental new development of minimally invasive techniques. In collaboration with universities in Munich (Großhadern) and Halle and industry, the Radio Frequency-Breast Electro Biopsy (RF-BEB) System, a system for electroresection of the breast tumours under local anaesthesia without complicated surgical measures, has been developed and introduced into clinical practice. This work has been awarded a research prize.

#### **Finanzierung / Funding**

Schleicher-Stiftung, Baden-Baden

#### **Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Säbel M., Aichinger U., Schulz-Wendtland R. (2001) Radiation exposure in x-ray mammography. *Fortschr Röntgenstr* 173: 79-91

Schulz-Wendtland R., Aichinger U., Säbel M., Böhner C., Dobritz M., Bautz W. (2001) Experimentelle Untersuchungen zur Bildgüte konventioneller Film-Folien-Mammographie, digitaler Mammographie mit Speicherfolien in Vergrößerungstechnik und voll digitaler Mammographie in CCD-Technik. *Fortschr Röntgenstr* 173: 1-4

## **5. Dosisreduktion in der Computertomographie**

Die mit der CT verbundene Strahlenexposition wird allgemein als ein wesentlicher Nachteil der Methode angesehen. Die Strahlendosis in der CT hängt insbesondere vom angelegten Röhrenstrom ab, wobei eine Halbierung der Dosis das Bildpunktrauschen um den Faktor der Quadratwurzel von 2 erhöht. Die Erkennbarkeit von Niedrigkontraststrukturen wird wesentlich durch das Bildpunktrauschen und durch die adäquate Wahl der Bildrekonstruktionsparameter beeinflusst. Mit den gängigen Methoden lässt sich das Bildpunktrauschen begrenzen, ein Verlust an Bildschärfe und Ortsauflösung in der Regel jedoch nicht vermeiden. Eine Möglichkeit zur Begrenzung des Bildpunktrauschens sowie der Entstehung von Streifenartefakten besteht im Einsatz von Filtern in der Bildrekonstruktion. Kachelrieß et al. berichten über einen neuen mehrdimensionalen adaptiven Filter (180°MAF), der Informationen aus den Rohdaten in allen Raumebenen nutzt, also sowohl in Detektorrichtung als auch in Projektionsrichtung und entlang der Patientenlängsachse. Dies erhöht seine Fähigkeit zur Rauschunterdrückung erheblich und minimiert gleichzeitig mögliche Bildschärfeverluste. Priv. Doz. Dr. Marc Kachelrieß konnte anhand mathematischer Simulationen und Phantommessungen zeigen, dass dieser Filter zu einer relevanten Rauschunterdrückung ohne gleichzeitige Bildschärfeverluste geeignet ist.

Wesentliches Ziel der von Dr. Ulrich Baum geleiteten Studie ist die klinische Erprobung dieses mehrdimensionalen adaptiven Filters (180°MAF). Im Rahmen der Forschungsarbeiten erfolgt die Beurteilung der Bildqualität in kritischen Regionen, insbesondere der oberen Thoraxapertur und dem kleinen Becken, im Hinblick auf die zuverlässige Erkennbarkeit von anatomischen Strukturen und pathologischen Veränderungen, die bisher dem Nachweis aufgrund von Rauschartefakten entgingen, den Nachweis von Artefakten und auf eine

Optimierung der Dosisnutzung. Die bisherigen Ergebnisse sprechen für einen routinemäßigen Einsatz des Filters insbesondere bei Untersuchungen des Halses, des Thorax und des Beckens. Ein weiteres Ziel der Untersuchung ist die bei diesen Regionen verwendete Dosis zu senken und damit die Strahlenexposition des Patienten zu minimieren.

Eine von Herrn Dr. Holger Greess geleitete Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der anatomieorientierten schwächungs-basierten Röhrenstromregelung in der Computertomographie. Ziel hierbei ist die Dosisreduktion in der CT unter Erhalt der Bildqualität. Dabei wird der Röhrenstrom in den Projektionen mit hoher Schwächung (z.B. obere Thoraxapertur, lateraler Strahlengang) angehoben, in Projektionen mit geringer Schwächung (sagittaler Strahlengang) abgesenkt. Ziel der Studien, die in enger Kooperation mit dem Institut für Medizinische Physik der FAU (Prof. Dr. W.A. Kalender) und Siemens Medical Solutions (Forchheim) durchgeführt werden, ist die klinische Erprobung eines Programms zur anatomieorientierten, schwächungsbasierten Röhrenstrommodulation am Einschicht- und Mehrschicht-Spiral-CT.

## Dose reduction in computed tomography

The radiation exposure associated with CT is generally regarded as the fundamental disadvantage of the method. The radiation dose at CT depends largely on the tube current. Halving the dose increases pixel noise by a factor of the square root of 2. The visibility of low contrast structures is primarily influenced by pixel noise and the selection of the correct image reconstruction parameters. Although pixel noise can be limited by standard methods, a loss of image definition and local resolution is generally unavoidable. An alternative method of limiting pixel noise and linear artefacts is the use of filters in image reconstruction. Kachelrieß et al. have reported on a new multidimensional adaptive filter (180°MAF) which uses information from the raw data in all dimensions, i.e. in both the detector and the projection planes, and along the patient's longitudinal axis. This considerably increases its noise suppression capability and, at the same time, minimises possible losses of image definition. On the basis of mathematical simulations and phantom measurements, Dr. Marc Kachelrieß has been able to show that this filter is suitable for relevant noise suppression without impairing image definition. The primary objective of the study led by Dr. Ulrich Baum is to investigate this 3D adaptive filter (180°MAF) under clinical conditions. Part of the research work involves assessing the image quality in critical regions, in particular the upper thoracic outlet and the small pelvis, with regard to the reliable identification of anatomical structures and pathological changes which could not be identified to date due to noise artefacts. The study will also aim to demonstrate artefacts and optimise dose utilisation. The results to date argue in favour of the routine use of the

filter, especially for studies of the neck, the thorax, and the pelvis. An additional objective of the study is to reduce the doses in these regions, thus minimising patient radiation exposure.

A working party led by Dr. Holger Greess is examining anatomy-oriented attenuation-based tube current modulation in computed tomography. The aim here is to reduce the CT dose while maintaining image quality. The tube voltage is increased in projections with high attenuation (e.g. upper thorax, lateral projection) and reduced in projections with low attenuation (sagittal projection). The aim of the studies, which are being conducted in close co-operation with the Institute for Medical Physics at the FAU (Prof. Dr. W.A. Kalender) and Siemens Medical Solutions (Forchheim), is clinical testing of a program for anatomy-oriented attenuation-based tube current modulation in single and multislice spiral CT.

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Greess H., Wolf H., Baum U., Kalender W.A., Bautz W. (1999) Dosisreduktion in der Computertomographie durch anatomieorientierte schwächungsbasierte Röhrenstromregelung: Erste klinische Ergebnisse. *Röfo* 170: 246-250

Greess H., Wolf H., Baum U., Lell M., Pirkel M., Kalender W.A., Bautz W. (2000) Dose reduction in computed tomography by an attenuation-based on-line modulation of tube current: evaluation of six anatomic regions. *Eur Radiol* 10: 391-394

Greess H., Baum U., Wolf H., Lell M., Nömayr A., Schmidt B., Kalender W.A., Bautz W. (2001) Dosisreduktion bei der Spiral-CT. Detektion von Lungenrundherden mit und ohne anatomisch angepasster Röhrenstrommodulation. *RöFo* 173: 466-470

### Anhang / Appendix

#### Berufungen / Appointments

Prof. Dr. med. Rüdiger Schulz-Wendtland, C3-Professur für Gynäkologische Radiologie (15.7.1999)

#### Habilitationsverfahren

Privatdozent Dr. Franz Fellner, „Magnetresonanz-Tomographie - gestern, heute, morgen“ (Antrittsvorlesung am 31.1.2001)

#### Dissertationen / Doctorate theses

Dr. med. Cathrin Böhner, Dignitätseinschätzung von Mammatumoren mit der farbcodierten signalverstärkten Dopplersonographie (4.2.1999)

Dr. med. Alexander Cavallaro, Die KM-verstärkte MRT in der Diagnostik von Läsionen der karpalen Ligamente (11.5.1999)

#### Abgeschlossene Facharztausbildungen

Dr. C. Böhner (2000)

Dr. F. Fellner (2000)

Dr. H. Bair (2001)

Dr. U. Baum (2001)

#### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. Dr. R. Schulz-Wendtland

Schriftführer der Deutschen Gesellschaft für Senologie

Stellvertretender Vorsitzender des Arbeitskreises Mammographie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Stellvertretender Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Radiologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Wiss. Beirat: Gynäkologische Praxis

Prof. Dr. W. Bautz

Herausgeber der "Röntgenpraxis"

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Grunewald M., Enk R., Lell M., Nömayr T., Lenz M., Bautz W.: Compare. RSNA 1999, Chicago, Posterpreis

Grunewald M., Enk R., Lell M., Nömayr T., Lenz M., Bautz W.: Compare. ECR 2000, Wien, Posterpreis

Wutke R., Fellner C., Janka R., Lang W., Bautz W., Fellner FA.: Native und Kontrastmittel-unterstützte MR-Angiographie der Carotiden im Vergleich zur selektiven i.a. DSA. Gemeinsame Jahrestagung der Gesellschaften für vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie Deutschland, Schweiz, Österreich. 19.-22.9.2001 in Hamburg, Posterpreis

Schulz-Wendtland R., Sittek H.; Heske N. Heywang-Köbrunner S. H.: Radio-Frequency-Breast-Electro-Biopsy (RF-BEB) - eine neue diagnostische und therapeutische interventionelle Methode bei Veränderungen der Brust? 21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, 29.11.-1.12.2001 in Berlin, Posterpreis

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses**

Internationaler Fortbildungskurs Mammadiagnostik, Erlangen, 20./21.02.1999; 31.03.-02.04.2000; 23.-25.3.2001

Mehrzeilen-Spiral-CT: Quo vadis CT? Erlangen, 30.04./01.05.1999; 12./13.01.2001

MR '99 Compact: „Grundlagen der Kernspintomographie, neue Techniken und Methoden sowie aktuelle Untersuchungsstrategien“, Bamberg, 09./10.07.1999; Bamberg, 07./08.07.2000

Mammasonographiekurs. Erlangen, 01./02.10.1999; 29./30.09.2000; 21./22.09.2001

Kompetenz durch Telemedizin und Qualitätsmanagement: Trends in Radiologie, Angiologie & Kardiologie. Ebermannstadt, 06.05.2000

MR '2001 Compact: „Entwicklungen der MR, neue Techniken“, Bamberg, 28.-30.06.2001

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Klinisch-radiologische Kolloquien (6.-16.)

Obere gastrointestinale Tumoren, Erlangen, 3.2.1999

HNO Tumoren, Erlangen, 5.5.1999

Gynäkologische Tumoren, Erlangen, 28.7.1999

Diagnostische Strategien, Erlangen, 29.9.1999

Telemedizin, Erlangen, 12.1.2000

Gefäßprozesse des ZNS, Erlangen, 5.4.2000

Nichtinvasive Gefäßdiagnostik, Erlangen, 5.7.2000

Bildgebende onkologische Diagnostik bei neoadjuvanten Therapien, Erlangen, 11.10.2000

Diagnostische Strategien, Erlangen, 17.1.2001

Der Rückenschmerz - aktuelle Diagnostik und Therapie, Erlangen, 25.4.2001

Geschichte der Medizin in der Region Erlangen, Erlangen, 12.12.2001

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

MR-Gerät 0,2 Tesla offen (Siemens Magnetom Jazz), 2000

MR-Gerät 1,5 Tesla (Siemens Magnetom Sonata), 2001

MR-Gerät 1,5 Tesla (Siemens Magnetom Symphony), 2001

CT-Gerät mit Mehrschichttechnik (Siemens Somatom VZ), 2001

CT-Gerät mit Mehrschichttechnik (Siemens Somatom Sensation 16), 2001

Mammotome (Ethicon), 1999

ABBI-System (Lorad), 2000





## Chirurgische Klinik mit Poliklinik Lehrstuhl für Chirurgie

Department of Surgery  
Chair of Surgery

Krankenhausstr. 12, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-33296  
Fax.: ++49 (0)9131/85-36595  
<http://www.uni-erlangen.de/chirurgie>

### Ansprechpartner / Contact:

Priv. Doz. Dr. med. Werner Haupt  
Tel.: ++49 (0)9131/85-33296, -33559  
Fax.: ++49 (0)9131/85-36595  
E-Mail: [werner.haupt@chir.imed.uni-erlangen.de](mailto:werner.haupt@chir.imed.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Hohenberger, Werner	Prof. Dr. med.	werner.hohenberger@	-33201
<i>Vorstand der Klinik / Chair of the Department</i>			
Göhl, Jonas	Prof. Dr. med.	jonas.goehl@	-33270
Lang, Werner	Priv. Doz. Dr. med.	werner.lang@	-32968
Schneider, Ignaz	Priv. Doz. Dr. med.	ignaz.schneider@	-33254
Förster, Reinhold	Prof. Dr. med. vet.	bis 12/2001	
Groitzl, Heinrich	Prof. Dr. med.	bis 12/2000	
Klein, Peter	Prof. Dr. med.	peter.klein@	-33359
Reck, Thomas	Prof. Dr. med.	thomas.reck@	-39114
Haupt, Werner	Priv.-Doz. Dr. med.	werner.haupt@	-33559
Kessler, Hermann	Priv.-Doz. Dr. med.	hermann.kessler@	-34753
Matzel, Klaus E.	Priv.-Doz. Dr. med.	klaus.matzel@	-39140
Meyer, Thomas	Priv.-Doz. Dr. med.	thomas.meyer@	-32918
Ott, Rudolf	Priv.-Doz. Dr. med.	rudolf.ott@	-33100
Kastl, Sigrid	Priv.-Doz. Dr. med.	bis 10/2001	

### Forschungsschwerpunkte

- Klinische Onkologie
- Therapieorientierte onkologische Grundlagenforschung
- Transplantationsmedizin
- Perioperative Immundefunktion
- Telemedizin
- Anorektale Dysfunktion
- Computer-assistierte Chirurgie und Robotik
- Gefäßchirurgie
- Experimentelle Chirurgie
- Chirurgische Behandlung der Hyperhidrosis
- Chirurgische Behandlung morbid Adipositas
- Biosimulationsmodell Endotrainer

### Research Focus

- Clinical Oncology
- Basic research into therapeutic Oncology
- Transplantation
- Perioperative Immune - Function
- Telemedicine
- Anorectal Dysfunction
- Computer assisted Surgery and Robotic
- Vascular Surgery
- Experimental Surgery
- Surgical Treatment of Hyperhidrosis
- Surgical therapy of Morbid Obesity
- Bio-Simulation-Model:Endotrainer

## 1. Klinische Onkologie

### **EUROPROTEOME – An European Cancer Phenotype Research Network: Phänotypische Charakterisierung kolorektaler Karzinome und Detektion neuer diagnostischer, prognostischer und therapeutischer Tumormarker mittels Differential-Display-Analyse**

Hintergrund der Arbeit ist das Fehlen differenzierter, aussagekräftiger Prognosefaktoren für das kolorektale Karzinom mit der Folge einer nur unbefriedigenden individuellen Patientenselektion für adjuvante Therapiemaßnahmen. Als wesentliche Voraussetzung zur Untersuchung molekularer Marker durch zweidimensionale Gelelektrophorese auf Proteinebene und RAP (RNA arbitrarily primed)-PCR auf RNA-Ebene wurde eine Methode entwickelt, die es erstmals erlaubte, humane Tumor- und gesunde Mucosazellen aus Op-Präparaten in ausreichend hoher Zahl und genügender Reinheit vital zu isolieren. Bislang konnten etwa 100 signifikante Unterschiede – zu 50 % bei Tumoren über- und zu 50 % unterexprimiert dargestellt und bereits teilweise identifiziert werden.  
Projektleiter: Dr. med. K. Günther

### **Adjuvante und neoadjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms: Multizentrische Studie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V, Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO), Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie (CAO) und Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)**

Beurteilungskriterien der Studie im Hinblick auf die Wertigkeit der Verfahren sind die Rate lokoregionärer Rezidive, Fernmetastasen, 5-Jahres-Überleben, kurativer Resektionen und sphinktererhaltender Operationen, Nebenwirkungen und Komplikationen der Behandlungen.  
Eingeschlossen werden Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren (Mason CS III/IV, uT3/4 oder uN+ in der Endosonographie).  
Gesamt-Studienleitung Prof. R. Sauer, (Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Erlangen-Nürnberg); PD Dr. R. Raab, (Zentrum für Chirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover), Studienkoordinator Erlangen: Dr. C.H. Schick

### **InTACT: Interdisziplinäre, multizentrische klinische Vergleichsstudie einer adjuvanten Chemotherapie versus Beobachtung beim Kolonkarzinom im Stadium III**

Der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie beim Kolonkarzinom im Stadium III ist nicht hinreichend geklärt. Hauptzielkriterien sind das rezidivfreie Überleben, die 5-Jahres-

Überlebensrate sowie die Wertigkeit der adjuvanten Behandlung bei den Subgruppen pN1 vs. pN2/3. In der Interims-Analyse 2001 waren im Kontrollarm 61% der Patienten rezidivfrei, im Chemotherapiearm 84%. Die adjuvante Therapie war sowohl in der pN1- wie auch in der pN2-Kategorie wirksam. Die adjuvante Therapie mit Hochdosis 5-FU und Folinsäure gegenüber einem Kontrollarm wies bei qualitätsgesicherter Chirurgie einen signifikanten Vorteil des krankheitsfreien Überlebens im Stadium III des Kolonkarzinoms auf. Daraufhin wurde die Patientenrekrutierung eingestellt. Die Tumornachsorge bei den eingeschlossenen Patienten wird bis zu einem follow up von 5 Jahren nach Protokoll weitergeführt. Projektleiter: Prof. Dr. Werner Hohenberger (Chirurgische Universitätsklinik), Prof. Dr. E.G. Hahn (Medizinische Klinik I), Studienkoordination Erlangen: Dr. B. Reingruber

### **Neoadjuvante Radiochemotherapie beim lokal sicher oder wahrscheinlich resektablen, nicht metastasierten Pankreaskopfkarzinom (UICC I-IVA)**

In einer prospektiv-randomisierten, zweiarmigen, multizentrischen Phase II-Studie soll untersucht werden, ob eine neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT) beim lokal sicher oder wahrscheinlich resektablen Pankreaskarzinom zu einer Verbesserung des medianen Überlebens (primäres Zielkriterium) bzw. zu einer Erhöhung der R0-Resektionsrate (sekundäres Zielkriterium) führt. Nebenkriterien sind Verträglichkeit (Toxizität), Tumorremission in der bildgebenden Diagnostik, histopathologische Regression nach RCT und das Gesamtüberleben.  
Projektleiter: Prof. Dr. W. Hohenberger (Chirurgische Universitätsklinik Erlangen) Prof. Dr. G. Grabenbauer (Klinik und Poliklinik f. Strahlentherapie) Studienkoordination: Priv.-Doz. Dr. Thomas Meyer, Dr. W. Melzner

### **Hypertherme isolierte Extremitätenperfusion**

Die isolierte Extremitätenperfusion (ILP) ist ein Verfahren der regionalen Chemotherapie, das therapeutisch bei lokoregionären Melanomrezidiven (Intransit- und Satellitenmetastasen) und neoadjuvant bei primär nicht kurativ resektablen Weichteilsarkomen bzw. Sarkomrezidiven der Extremitäten eingesetzt wird. Die Isolation des Extremitätenkreislaufes mit einer extrakorporalen Zirkulationseinheit (Herz-Lungen-Maschine) erlaubt die Applikation hochdosierter, regional effektiver, zytotoxischer Substanzen unter Vermeidung gravierender Nebenwirkungen. Die zusätzliche Erwärmung des Gewebes verstärkt die Wirkung der verwendeten Zytostatika (hypertherme isolierte Extremitätenperfusion, HILP).  
*1. Die Auswirkung der Hyperthermie bei der isolierten Extremitätenperfusion auf Wachstum und Angiogenese maligner Melanome im Rattenmodell*  
Ziel dieser experimentellen Studie war es, den Einfluß der Hyperthermie bei der HILP auf Tumorwachstum und Angio-

genese eines humanen Melanoms im Rattenmodell zu untersuchen. Das Tumorgewebe wurde auf die Expression von CD34, Faktor VIII (vWF), Intergrin  $\beta 5$ , und Fibroblast-Growth-Faktor (FGF) hin untersucht.

Die Ergebnisse legen nahe, dass bereits eine chirurgische Manipulation wie eine Hautinzision das Tumorstadium fördern, vermutlich durch Induktion von Wachstumsfaktoren. Externe Hyperthermie mit einer Gewebetemperatur von 41,5 °C über 30 Minuten hat keine Auswirkung auf Tumorstadium und Angiogenese in vivo. Die HILP unterdrückt effektiv die Tumor-Angiogenese.

Projektleiter: Priv.-Doz. Dr. Thomas Meyer

*2. Prospektive Erfassung der modifizierten, isolierten Extremitätenperfusion bei lokoregionär metastasierten Melanomen*

Die erste hypertherme Extremitätenperfusion in Deutschland wurde 1975 an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen durchgeführt. In dieser Studie wurden über 70 Patienten mit einer modifizierten Technik behandelt. Es zeichnet sich eine Erhöhung der kompletten Remissionrate von ursprünglich 40–45 % auf nun 70–75 % bei gleichbleibender Komplikationsrate ab. Gegenstand zukünftiger ist die Senkung der lokoregionärer Rezidivrate nach HILP sein (bisher 40 %).

*3. Prospektive Evaluierung des Einsatz von Tumornekrosefaktor-alpha (TNF) bei der hyperthermen isolierten Extremitätenperfusion von Sarkomen*

In neoadjuvanter Intention werden durch die HILP lokal fortgeschrittene und primär nicht funktions-/extremitätenerhaltend zu operierende Weichteilsarkome (Infiltration von Gefäß-/Nervenstrukturen) behandelt. Die Kombination von TNF und Melphalan hat bei hochmalignen, schlecht differenzierten Tumoren sowie lokalen Sarkomrezidiven entscheidend zu einer Verbesserung der bislang enttäuschenden Ansprechraten geführt. Bei bis zu einem Drittel der Patienten wurden sogar komplette, histopathologisch bestätigte Remissionen beobachtet. Nach den bisherigen Erfahrungen ist ein Extremitätenerhalt reproduzierbar bei ca. 80 % der Patienten möglich, die sonst amputiert werden müssten.

Projektleiter: Prof. Dr. J. Göhl, Priv.-Doz. Dr. Thomas Meyer

*4. Prognose von Melanompatienten mit positivem Sentinel Node (Pförtner-Lymphknoten) (WHO-Studie)*

Unter Sentinel-Node Biopsie versteht man die selektive Entfernung des/der ersten, mit dem Primärtumor korrespondierenden Filterlymphknoten der regionären Lymphknotenstation, der hypothetisch auch als erster Lymphknoten metastatisch befallen wird. Unklar ist bisher, ob das Verfahren zur Früherkennung von Lymphknotenmetastasen maligner Melanome in Abhängigkeit von der nachfolgenden Therapie (radikale Lymphdissektion) die Prognose der Patienten günstig beeinflusst. Dies ist Gegenstand der großangelegten Multi-centerstudie. Projektleiter: Prof. Dr. J. Göhl, Priv.-Doz. Dr. Thomas Meyer

## Clinical Oncology

### EUROPROTEOME – An European Cancer Phenotype Research Network: Phenotypic characterisation of colorectal carcinomas and detection of new diagnostic, prognostic and therapeutic tumour markers, using differential display analysis

The background of this work is a lack of differentiated, reliable prognostic parameters for colorectal cancer, adequate patient selection for adjuvant therapy. Basis for the evaluation of modern molecular markers by two dimensional gel electrophoresis on the protein level and the RAP (RNA arbitrarily primed)-PCR on RNA-level was the invention of a new method enabling the isolation of vital human tumour and mucosa cells from surgical specimens in sufficient quantity and pureness. Up to now about 100 significant differences – 50 % up- and 50 % down-regulated in tumours – have been shown and partially identified.

Principal Investigator: Dr. med. K. Günther

### Preoperative versus postoperative radiochemotherapy for advanced rectal cancer

Endpoints of the study are local recurrences, distant metastasis, 5-year survival rate, rate of curative resections and sphincter preserving procedures, sideeffects and complication due to treatment mode. Patients are included at the advanced clinical stages Mason CS III/IV or if transrectal endosonography yields uT3/T4 or uN+.

Principal Investigators: Prof. R. Sauer, (Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Erlangen-Nürnberg); PD Dr. R. Raab, (Zentrum für Chirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover), Study Coordinator Erlangen: Dr. C.H. Schick

### InTACT: Interdisciplinary, multicentric clinical comparative study of adjuvant chemotherapy vs. observation for stage III colon carcinoma

The benefits of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer have not yet been sufficiently proven. The interim analysis 2001 61% of patients in the control arm and 84% in the adjuvant treatment arm were free of recurrence after an average follow up of 3 years. Adjuvant therapy was effective in pN1 as well as pN2 categories. Adjuvant therapy with high dose 5FU and folinic acid generated a significant advantage in disease free survival in stage III colon carcinoma after high quality surgery. For this reason, the patient recruitment was terminated. The follow up, however, will be continued for up to 5 years.

Principal investigators: Prof. Dr. Werner Hohenberger (Chirurgische Universitätsklinik), Prof. Dr. E.G. Hahn (Medizinische Klinik I), Study Coordinator Erlangen: Dr. B. Reingruber

## Neoadjuvant chemoradiotherapy in definitely or probably resectable, non-metastasized carcinoma of the pancreatic head (UICC I-IVA)

Neoadjuvant Chemoradiotherapy (CRT) in definitely and probably resectable pancreatic carcinoma is investigated in a prospective, randomized, two-arms multicenter phase II trial to test its impact on an improvement of median survival (primary aim) and increase of curative resections (secondary aim). Further secondary endpoints are toxicity, tumor response in imaging diagnostics, histopathological regression after CRT and overall survival.

Principal Investigators: **Prof. Dr. W. Hohenberger** (Chirurgische Universitätsklinik Erlangen) **Prof. Dr. G. Grabenbauer** (Klinik und Poliklinik f. Strahlentherapie) Coordinator Erlangen: **Priv.-Doz. Dr. Thomas Meyer, Dr. W. Melzner**

## Hyperthermic isolated limb perfusion

### 1. The effect of hyperthermia on tumor growth and angiogenesis of malignant melanoma in isolated limb perfusion

Because hyperthermia exerts an impact on tumor growth the aim of this experimental study was to determine the effect of ILP on tumor response and angiogenesis under hyperthermic and normothermic conditions. Tumor tissue was examined for expression of CD34, factor VIII (v WF), integrin- $\beta$ 5 and fibroblast growth factor (FGF). Our results suggest that even a surgical manipulation such as a skin incision promotes tumor growth, probably by induction of growth factors. External hyperthermia of 41.5 °C tissue temperature for 30 minutes only has no impact on tumor growth and angiogenesis in vivo. Hyperthermic isolated limb perfusion effectively suppresses tumor angiogenesis.

Principal Investigator: **Priv.-Doz. Dr. Thomas Meyer**

### 2. Prospektive evaluation of modified, isolated limb perfusion in locoregionally metastasized melanoma

The first hyperthermic isolated limb perfusion in Germany was performed at the Department of Surgery, university of Erlangen in 1975. In this study, more than 70 patients were treated by the modified perfusion technique. There is an increase of the rate of complete remission from 40–45% up to 70–75 % with an equal proportion of postoperative complications. The influence of regionally effective HILP on the long term prognosis of the patients remains unclear. Further studies have to concentrate on a further improvement of tumor response and a decrease of locoregional recurrences following HILP (now 40 %).

Principal Investigators: **Priv.-Doz. Dr. Thomas Meyer, Prof. Dr. J. Göhl**

### 3. Prospective evaluation of tumor necrosis factor alpha in hyperthermic isolated limb perfusion of sarcoma

In a neoadjuvant setting locally advanced and primarily non-resectable STS (infiltration of vessels and nerves) are treated by HILP. In contrast to malignant melanoma the application of TNF has shown promising results in sarcoma. The combination of TNF and melphalan in highly malignant, low-differentiated tumors and recurrent sarcomas has decisively improved the disappointing response rates of HILP in STS. In up to one third of the patients even complete, histopathologically confirmed regressions have been observed. According to the current experience, limb salvage is reproducible in 80 % of the patients who would have to be amputated.

Principal Investigators: **Prof. Dr. J. Göhl, Priv.-Doz. Dr. Thomas Meyer**

### 4. Prognosis of Melanoma Patients with Positive Sentinel Nodes (WHO study).

Sentinel node biopsy is the selective removal of the first, with the primary tumor corresponding filter lymph node(s) of the regional lymph node basin that is also the first to be metastatically involved by hypothesis. Hitherto it is unclear whether this procedure designed for early diagnosis of lymph node metastases in malignant melanoma improves prognosis of the patients dependent on the further therapy (radical lymph node dissection) chosen in case of metastatic involvement of the node. This is the subject of the present international multicenter study.

Principal Investigators: **Prof. Dr. J. Göhl, Priv.-Doz. Dr. Thomas Meyer**

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Silvia Törtola, Ph.D., Prof. W. Schlegel, Ph.D, Foundation for Medical Research, Univ. of Geneva

Melanoma Group der World Health Organization (WHO)

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. K. Günther*  
Europroteome AG, Hennigsdorf, Berlin  
Laufzeit: Seit 1999, kontinuierliche Evaluation

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Sauer, Dr. C.H. Schick*  
Deutsche Krebshilfe.  
Laufzeit: 1994 – 2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Hohenberger, Prof. Dr. Hahn, Dr. Reingruber*  
Fa. MEDAC, Hamburg, Baxter, Unterschleißheim

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Hohenberger, Prof. Dr. Hahn, Dr. Reingruber*  
Fa. IMEREM, Nürnberg  
Laufzeit: 1996 – 2006

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. T. Meyer*  
ELAN-Fond  
Laufzeit: 1999 – 2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr.J. Göhl, PD Dr. T. Meyer*  
Boehringer  
Laufzeit: Seit 2000, kontinuierliche Evaluation

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hermanek P, Harry E. (1999) Impact of surgeons' technique and outcome after treatment of rectal carcinoma, *Dis Colon Rectum*. 42: 559-562

Brunner TB, Grabenbauer GG, Kastl S, Herrmann O, Baum U, Fietkau R, Klein P, Bautz W, Schneider T, Hohenberger W, Sauer R. (2000) Preoperative chemoradiation in locally advanced pancreatic carcinoma: A phase II study. *Oncologie* 23: 436-442.

Göhl J, v.d. Driesch P, Meyer T (2000) Zeitgemäße Diagnostik beim Malignen Melanom. *Chir Praxis* 57: 391-402

Günther K., Jung A., Völker U., Meyer M., Brabletz Th., Matzel K.E., Reymond M.A., Kirchner Th., Hohenberger W. (2000). Predictive Value of p27 for the Occurrence of Distant Metastasis in Rectal Cancer *J. Surg. Res.* 92: 78-84

Hohenberger W, Kastl S. (2000) Neoadjuvante und adjuvante Therapie des dukta-  
len Pankreaskarzinoms. *Zentralbl Chir* 125: 348-355

Wein A, Hahn EG, Merkel S, Hohenberger W. (2000) Adjuvant chemotherapy for stage II (Dukes' B) colon cancer: too early for routine use. *Eur J Surg Oncol.* 26: 730-2.

Hohenberger W, Schoolmann S, Kastl S. (2001) Qualitätsmanagement in der Chirurgie: Behandlungsmöglichkeiten des Pankreaskarzinoms. Was ist Evidenz-basiert?. *Zentralbl Chir* 126: 901-907

Merkel S, Mansmann U, Papadopoulos T, Wittkind Ch, Hohenberger W, Hermanek P (2001) The prognostic inhomogeneity of colorectal carcinomas stage III. A proposal for subdivision of stage III. *Cancer* 92: 2754 - 2759

Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P (2001) The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 16: 298 - 304

Merkel S, Wang WY, Schmidt O, Dworak O, Wittekind Ch, Hohenberger W, Hermanek P (2001) Locoregional recurrence in patients with anastomotic leakage after anterior resection for rectal carcinoma. *Colorectal Dis* 3: 154 - 160

Merkel S, Wein A, Gunther K, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. (2001) High-risk groups of patients with Stage II colon carcinoma. *Cancer.* 92: 1435-43.

Meyer T (2001) Die Auswirkung der hyperthermen isolierten Extremitätenperfusion auf definierte Resistenzmechanismen maligner Melanome. In vivo Untersuchungen zum Einfluß von Temperatur und Zytostatikum auf die Expression von Resistenzgenen und Heat Shock Proteinen. Shaker Verlag, Aachen.

Sauer R, Fietkau R, Wittekind Ch, Martus P, Rödel, C, Hohenberger W, Jatzko G, Sabitzer H, Karstens JH, Becker H, Hess C, Raab R (2001) Adjuvant versus neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol* No. 4: 173 - 181

Wein A, Riedel C, Kockerling F, Martus P, Baum U, Brueckl WM, Reck T, Ott R, Hansler J, Bernatik T, Becker D, Schneider T, Hohenberger W, Hahn EG. (2001) Impact of surgery on survival in palliative patients with metastatic colorectal cancer after first line treatment with weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and folinic acid. *Ann Oncol.* 12:1721-7.

## 2. Therapieorientierte onkologische Grundlagenforschung

### Untersuchungen zur Immuntoleranz und Tumorimmunologie

Therapiekonzepte, die eine Immunstrategie berücksichtigen, finden zunehmendes Interesse in der therapieorientierten Grundlagenforschung. In einem neu etablierten Modell der Toleranzinduktion können verschiedene Tumor - Immunantworten induziert und ex vivo untersucht werden. Wir konnten zeigen, dass eine Th2 Immunantwort eine Tumorabstoßung verhindert. Darüber hinaus fanden wir, dass auch die NKT-Zellen eine wichtige Rolle spielen. Im Rahmen des Schwerpunktes werden folgende Themen bearbeitet: (1) Untersuchungen zur Induktion von Toleranz in der Tumorimmunologie unter Berücksichtigung von co-stimulierenden Molekülen. (2) Untersuchungen zur Pathogenese und Modulation der Anergie von zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL) in der Tumorimmunologie, unter Berücksichtigung von unter-

schiedlichen antigenpräsentierenden Zellen (APC).  
Projektleiter: Dr. C.Stremmel

### Genexpressionsmuster beim lymphatisch metastasierten kolorektalen Karzinom (Nationales Genomforschungsnetz „Krebs“ TP5)

Derzeit fehlen zuverlässige diagnostische bzw. prognostische Instrumente, um eine lymphatische Metastasierung beim kolorektalen Karzinom zum Zeitpunkt der Operation sicher auszuschließen. Daher wird in den klinischen Stadien II und III eine radikale Lymphdissektion durchgeführt. Weniger umfangreiche Operationen bzw. Techniken wären denkbar, wenn eine lymphogene Metastasierung zuverlässig ausgeschlossen werden könnte. Ziel der Untersuchungen ist es, aus Primärtumorgewebe Genexpressionsmuster zu ermitteln, die mit lymphogener Metastasierung korrelieren.

Projektleiter: Dr. B. Reingruber

### Identifizierung und funktionelle Charakterisierung von Kandidatengen, die in lymphogene Metastasierung und Angiogenese von kolorektalen Karzinomen involviert sind (Nationales Genomforschungsnetz "Krebs"TP4)

Metastasen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität beim kolorektalen Karzinom (CRC). Aktuelle Ergebnisse legen nahe, dass, neben den Adhäsionsmolekülen auch Chemokine und Chemokinrezeptoren bei der lymphogenen metastasierung und in der Angiogenese eine zentrale Rolle spielen. Das Vorhaben zielt daher auf einen Vergleich zwischen Genexpressionsmustern der Chemokine, Chemokinrezeptoren und Adhäsionsmoleküle des Primärtumors mit denen von mikrodisszierten Lymphknotenmetastasen mittels speziell entwickelter Genarrays ab. Hierdurch erfasste Kandidatengene sollen mit Hilfe von transgenen/knockout Tiermodellen auf ihr Metastasierungspotential und ihre Vaskularisierung hin untersucht werden.

Projektleiter: Prof. Dr. Werner Hohenberger, Prof. Dr. R. Förster Studienkoordinator Erlangen: Dr. B. Reingruber

### Charakterisierung der Expression von Chemokinrezeptoren auf kolorektalen Tumoren, Korrelation mit lymphogener Metastasierung.

Neuere Forschungsergebnisse zeigen, daß der Prozeß der lymphogenen Metastasierung auf die gleiche Weise reguliert wird, wie die physiologische Migration von Lymphozyten. Um das Metastasierungspotential von kolorektalen Tumoren zu untersuchen, sollen die Chemokinrezeptoren CXCR4, CXCR5 und CCR7 auf Paraffinschnitten von Primärtumoren und Metastasen nachgewiesen werden. Dabei soll auch differenziert werden zwischen Tumorkern und Invasionsfront und ein Zusammenhang zwischen dem Metastasierungsgrad und der Chemokinrezeptor-Expression untersucht werden.

Studienleiter: Prof. R. Förster, Dr. K. Günther

## Basic research into therapeutic oncology

### Tolerance and tumor immunology

Therapy that is based on tumor immunology is becoming more and more interesting. A mouse model was established which allowed to examine tumor rejection and tumor growth and also the different immune responses against tumors. We could show that Th2 cells induced tolerance and prevented tumor rejection. Also in this model we found that beside CTLs which are a part of the adaptive immune system, the innate immune system, represented by NKT-cells, play an important role for tumor rejection. The main research topics are: (1) The role of co-stimulatory cells in the induction of tolerance in tumor immunology. (2) The role of antigen presenting cells (APC) in the induction of anergy of CTLs and the regulation of the anergy of CTLs. Principal Investigator: Dr. C. Stremmel

### Genetic patterns in tumors metastasizing to regional lymph nodes (Nationales Genomforschungsnetz „Krebs“ TP5)

Since conventional diagnostic and prognostic tools are too inaccurate to confirm or exclude lymphatic metastasis by the time of operation, radical lymphatic dissection is performed in all clinical Stage II and III (UICC) colorectal carcinomas. Less extensive operative procedures may be feasible if lymphatic metastases could be reliably excluded. The aim is to establish gene expression patterns which may correlate with lymphatic metastasis. Principal Investigator: Dr. B. Reingruber

### Identification and functional characterization of candidate genes involved in lymphogenic metastization and angiogenesis of colorectal carcinomas (Nationales Genomforschungsnetz „Krebs“ TP4)

Tumor metastasis represents the major cause of morbidity and mortality from colorectal cancer (CRC). Recent evidence suggests that, besides adhesion molecules, chemokines and chemokine receptors might play a pivotal role in lymphatic metastases and angiogenesis. Therefore, the proposal aims to compare the gene expression pattern of chemokines, chemokine receptors and adhesion molecules of the primary tumor with that of micro dissected lymph node metastasis using custom-designed gene arrays. Candidate genes identified by this approach will be assessed in transgenic/Knock out animal models for their potential to contribute to CRC metastasis and tumor vascularization. Principal Investigators: Prof. Dr. Werner Hohenberger, Prof. Dr. R. Förster, Study Coordinator Erlangen: Dr. B. Reingruber

## Characterization of chemokine receptor expression on colorectal tumors, correlation with metastatic potential.

Recent research has shown that the process of lymphogenic metastasis is regulated in the same fashion as physiological migration of lymphocytes. To analyze the metastatic potential of colorectal tumors, the expression of the chemokine receptors CXCR4, CXCR5, and CCR7 will be analyzed on sections of primary tumors and metastases. Our aim is to differentiate between the core of the tumor, the invasive front and metastasis and to analyze the relationship of chemokine receptor expression and metastatic potential. Principal Investigators: Prof. R. Förster, Dr. K. Günther

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Vijay K. Kuchroo, D.V.M., Ph.D., Associate Professor, Center for Neurologic Diseases

Harvard Medical School, Boston, U.S.A.

Edward A. Greenfield, Ph.D., Dept. of Adult Oncology, Dana-Faber Cancer Institute, Boston, U.S.A.

### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr.CT. Stremmel*

Verein zur Förderung des Tumorzentrums der Uni. Erlangen-Nürnberg

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr.C. Stremmel*

DFG STR-544/2-1, „Untersuchungen zur Induktion von Anergie und Toleranz in der Tumorummunologie in vitro und in vivo, um neue Vakzinationsstrategien in einem multimodalen Therapiekonzept zu entwickeln“

Laufzeit: 1999 - 2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Hohenberger, Prof. Dr. Förster, Dr. Reingruber*

BMBF/DLR Nationales Genomforschungsnetzes

Laufzeit: 2001 - 2004

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Förster, Dr. K. Günther*

ELAN

Laufzeit: 2001 - 2003

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Förster R., A.Schubel, D. Breitfeld, E. Kremmer, I. Renner-Müller, E. Wolf, M. Lipp (1999). CCR7 coordinates the primary immune response by establishing functional microenvironments in secondary lymphoid organs. *Cell* 99: 23-33

Kraus C., S. Kastl, K. Günther, S. Klessinger, W. Hohenberger, W.G. Ballhausen. (1999) A proven de novo germline mutation in HNPCC. *J. Med. Genet.* 36: 1-2

Sallusto F., D. Lenig, R. Förster, M. Lipp, and A. Lanzavecchia (1999) Two subsets of memory T cells with distinct homing potential and effector function. *Nature* 401: 708-712

Stremmel, C., Howard, E., P.M., Weiner, H.L., Freeman, G., Greenfield, E., Kuchroo, V. (1999) B7-2 expressed on EL4 lymphoma suppresses anti-tumor immunity by an IL-4 dependent mechanism. *J.Exp.Med.* 189: 919-930

Ansel, K.M., V.N. Ngo, P.L. Hyman, S.A. Luther, R. Förster, J.D. Sedwick, J.L. Browning, M. Lipp, and J.C. Cyster. (2000) A chemokine-driven positive feedback loop organizes lymphoid follicles. *Nature* 406: 309-314

Breitfeld D., L. Ohl, E. Kremmer, J. Ellwart, F. Sallusto, M. Lipp and R. Förster; (2000) Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production *J. Exp. Med.* 192: 1545-1551

K. Günther, A. Jung, U. Völker, M. Meyer, Th. Brabletz, K. E. Matzel, M. A. Reymond, Th. Kirchner, W. Hohenberger (2000) Predictive Value of p27 for the Occurrence of Distant Metastasis in Rectal Cancer. *Journal of Surgical Research* 92 78-84

Stremmel,C., Reingruber, B., Herrmann, O., Klein, P. (2000) Immunological tolerance prevents an efficient anti-tumor immunity. *J.Cancer Res. Clin. Oncol.*126:R55

Stremmel,C.,Reingruber, B., Herrmann, O., Klein,P. (2000) Malignant tumors induce a Th-2 response as a special type of tumor escape mechanism. *J.Cancer Res. Clin. Oncol.*126:R56

Förster R, Ohl L, Henning G. (2001) Lessons learned from lymphocytes CC chemokine receptor-7 involved in lymphogenic metastasis of melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 93: 1588-9

Henning G, Ohl L, Junt T, Reiterer P, Brinkmann V, Nakano H, Hohenberger W, Lipp M, Förster R. (2001) CC chemokine receptor 7-dependent and -independent pathways for lymphocyte homing: modulation by FTY720. *J Exp Med.* 194:1875-81

Stremmel C., Exley, M., Balk, S., Hohenberger, W. and Kuchroo, V.K. (2001) Characterization of the phenotype and function of CD8a/b+ NKT cells from tumor bearing mice, that show a natural killer cell activity and lyse multiple tumor targets. *Eur.J.Immunol.* 31:2818-2828

Stremmel, C., Reingruber, B., Klein P. (2001) A unique subset of T cells that show anti-tumor response: CD8+ NKT cells induce tumor rejection. *Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. Forumsband 30: 31-34*

### 3. Transplantationsmedizin

#### Arterialisierung der Pfortader

Es wurde ein Transplantationsmodell an der Ratte entwickelt, bei der die Pfortader über ein interponiertes aorto-portales Segment arterialisiert wird. Mit diesem Modell lassen sich Untersuchungen zur Neogenese der Leberfibrose durchführen.

Projektleiter: V. Müller, T. Reck

#### Experimentelle Pankreastransplantation

Im Inzuchtrattenmodell kann der alleinige Einfluß der Pankreastransplantation (PTX) auf den Stoffwechsel unabhängig von Organschäden, die bei lange bestehendem insulinabhängigem Diabetes mellitus (IDDM) auftreten und von Nebenwirkungen der Immunsuppression, untersucht werden. Anhand Dosis-Wirkungskurven für Glukoseumsatz und hepatische Glukoseproduktion, die mit einer euglykämisch-hyperinsulinämischen Klemme ermittelt wurden, konnte jedoch nach systemisch-venöser Ableitung keine Insulinresistenz nachgewiesen werden. Eine Arteriosklerose entwickelte sich ebenfalls nicht bis zu 6 Monate post OP. Außerdem konnte gezeigt werden, daß Hyperglukagonämie nur bei systemisch venöser Ableitung, d.h. bei Verlust des first-pass Effektes für Glukagon, nicht jedoch bei portal-venöser Ableitung und erhaltenem first-pass Effekt auftrat. Das empfängereigene Pankreas spielt also bei der Entwicklung der Hyperglukagonämie keine Rolle und kann bei der Pankreastransplantation belassen werden. Langfristig trat nach PTx eine Osteopenie auf, die in einer ca. 40% igen Abnahme des spongiösen Knochens bestand, und die auf erniedrigte Blutspiegel von Insulin-like growth Faktor (IGF-I) zurückgeführt werden konnte. Gegenwärtig wird der Knochenstoffwechsel bei der klinischen heterotopen Pankreastransplantation mit systemisch, bzw. portaler venöser Drainage untersucht. Projektleiter: Dr. H. Kissler, Prof. Dr. T. Reck

### Transplantation

#### Arterialisierung der Pfortader

A new rat transplantation model was developed, in which the liver with an interposed aortic-portal segment was employed for direct arterialization of the donor portal vein. Using this new surgical technique, long-term morphological and functional changes of a completely arterialized liver graft, and the genesis of liver fibrosis can be investigated. Principal Investigators: V. Müller, T. Reck

#### Experimentelle Pankreastransplantation

Using an inbred rat model it is possible to demonstrate how pancreas transplantation (PTx+) by itself influences metabolism without interfering previous organ damage from long-standing insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) and immunosuppressive medication-related effects. Establishing a dose-response curve for glucose turnover and hepatic glucose production, using euglycemic hyperinsulinemic clamps, systemic venous drainage of the graft did not result in insulin resistance. Atherosclerosis was also absent after 6 months post PTx. In addition, it could be shown that hyperglucagonemia developed only after systemic venous graft drainage, i.e. loss of glucagon's first pass effect, and was avoided by portal venous drainage with intact first pass effect. Thus, the host pancreas did not mediate hyperglucagonemia after PTx and the host pancreas can simply be left in situ. In the long run, osteopenia developed, represented by a 40% decrease of cancellous bone, associated with decreased insulin-like growth factor (IGF-I) plasma levels in PTx versus sham rats. A similar study, using the more clinically relevant model of heterotopic PTx with systemic and portal venous drainage is under way. Principal Investigators: Dr. H. Kissler, Prof. Dr. T. Reck

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: V. Müller, T. Reck  
ELAN  
Laufzeit: 2001 - 2003

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

- Kissler HJ, Gepp H, Schmiedl A, Schwille PO. (1999) Preservation of the incretin effect after orthotopic pancreas transplantation in inbred rats. *Metabolism.* 48: 645-650.
- Kissler HJ, Gepp H, Schwille PO. (1999) Orthotopic pancreas transplantation with portal venous drainage in rats: surgical technique and metabolic effects. *Res Exp Med (Berl).* 199: 73-85.
- Kissler HJ, Gepp H, Tannapfel A, Schwille PO. (2000) Effect of venous drainage site on insulin action and risk for atherosclerosis after pancreas transplantation in the rat. *Metabolism.* 199:458-66.
- Kissler HJ, Hofmann G, Gepp H, Erben RG, Schwille PO. (2000) High insulin and low IGF-I plasma levels following pancreas transplantation in rats. Implications for bone and mineral metabolism. *Scand J Clin Lab Invest.* 60:175-87.
- Kissler HJ, Gepp H, Schwille PO. (2000) Metabolic consequences of orthotopic pancreaticoduodenal transplantation with preservation of near normal physiology. *Transplantation.* 70:747-54.

Kissler HJ, Hennig R, Gepp H, Hohenberger W, Schwille PO. (2001) The solution to hyperglucagonemia after pancreas transplantation in inbred rats. *Eur Surg Res.* 33: 370-6.

Müller V, Ott R, Tannapfel A, Hohenberger W, Reck T. (2001) Arterialization of the portal vein in liver transplantation: a new microsurgical model in the rat. *Transplantation* 71: 977-81

## 4. Perioperative Immunfunktion

### Perioperative Risikoanalyse

Infektiöse Komplikationen und die postoperative Sepsis umfassen über 60 % der schweren postoperativen Komplikationen und über 50 % der postoperativen Letalität in der großen Abdominalchirurgie. Immunologische Risikofaktoren und perioperative Störungen der Immunfunktion bilden den pathophysiologischen Hintergrund dieser medizinisch und ökonomisch relevanten Problematik. Untersucht werden Monozyteneigenschaften wie die Expression von Oberflächenantigenen (HLA-DR) und Zytokinen (IL-6, TNF $\alpha$ , IL-10) sowie zirkulierende Entzündungsmediatoren (IL-6), die Expression von Zytokinen und Chemokinen (IL-6, TNF $\alpha$ , MCP-1 und MIP-1 $\alpha$ ). Durch perioperatives Monitoring der posttraumatischen immunologischen Reaktion und Identifizierung von Störungen wie die präoperative Akute Phase Reaktion und die Verminderung der Stimulierbarkeit von Monozyten zur Zytokinproduktion, die potentiell zu einer erhöhten Infektions- und Komplikationsrate führen, sollen die Voraussetzungen für neue immunologisch orientierte Präventivmaßnahmen und Therapieansätze geschaffen werden. Diese könnten situationsabhängig in den verschiedenen Phasen der perioperativen Periode sowohl in einer Stimulation, z.B. durch IFN $\gamma$ , G-CSF oder GM-CSF, wie auch in einer gezielten Hemmung der Aktivierbarkeit, z.B. durch IL-10 oder Kortison bestehen.

### Sepsis

Die immunologische Dysregulation bei der Sepsis sowie die Regulation und Störung der Immunantwort des humanen Peritoneums bei der Peritonitis stellen einen weiteren Schwerpunkt der Arbeitsgruppe dar. Mit Hilfe eines der Situation in vivo nahekommendes Zellkultur-Modell des intakten humanen Peritoneums, das in den einzelnen Untersuchungsschritten durch Messungen in vivo bestätigt wird, soll die Interaktion und die Aktivierung der beteiligten Zellpopulationen erfasst und somit die Kenntnisse erarbeitet werden, die als Voraussetzung für die beabsichtigten therapeutischen Eingriffe durch Modulation der immunologischen Reaktion unabdingbar sind. Untersucht wird die Expression von Zytokinen und Chemokinen wie IL-6, TNF $\alpha$ , MCP-1 und MIP-1 $\alpha$ . Von besonderem Interesse ist dabei die Frage, welche Zellen im intakten Zellverband regulatorische Funktionen besitzen, da bereits nachgewiesen werden konnte, daß sich die Zytokin- und Chemokinexpression des intakten Peritoneums von der isolierter Mesothelzellen signifikant unterscheidet. Dabei

wird das Peritoneum als ein immunologisches Kompartiment betrachtet, das mit der systemischen Immunreaktion interferiert.

Projektleiter: PD Dr. W. Haupt, Dr. hum. biol. J. Riese

## Perioperative Immune - Function

### Perioperative risk-analysis

In major abdominal surgery, severe infections and development of sepsis comprise more than 60 % of severe postoperative complications with 50 % lethality. Immunological risk factors and a perioperatively compromised immune-system contribute to this problem which is a medical as well as economical challenge. We are investigating the functions of monocytes in terms of their expression of HLA-DR, production of cytokines and chemokines (IL-6, TNF $\alpha$ , IL-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ ) and concentrations of inflammatory mediators in the circulation (IL-6). In order to substantiate immunological-based prevention or therapy of these inflammatory complications, our perioperative monitoring aims at the identification of immunological disturbances as a preoperative acute phase reaction or the decreased LPS-responsiveness of circulating leukocytes. These alterations might result in an increased rate of infections and complications. Stimulating preventions or interventions, e.g. application of IFN $\alpha$ , G-CSF or GM-CSF as well as inhibition of specific immune-functions, e.g. by application of IL-10 or corticosteroids are conceivable in the different perioperative stages.

### Sepsis

Another research-focus is the identification of altered immune-reactions of patients with sepsis and /or peritonitis. For these investigations we have established a tissue-culture-model by using biopsies of the patients' peritoneum. In addition to these in vitro experiments in vivo measurements of the peritoneal cytokine-production are performed. These investigations aim to reveal cellular interactions and steps of activation during inflammation and to provide data for reasonable immunological interventions in the future.

Using the mentioned culture-model we analyse mRNA-expression and production of cytokines and chemokines (IL-6, TNF $\alpha$ , MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , IL-6). Since we have shown that cytokine-production of the peritoneum is different to that of isolated mesothelial cells a current focus is on the identification of the cellular source of the mentioned cytokines in the peritoneum. In the context of these investigations the peritoneum is considered as an immunological compartment which interferes with the systemic immune-reactions.

Principal Investigators: PD Dr. W. Haupt, Dr. hum. biol. J. Riese



#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr.W. Haupt, Dr. hum. biol. J .Riese  
BMBF, IZKF, Teilprojekt A 13  
Laufzeit: seit 1997

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Haupt W., Holzheimer R.G., Riese J., Klein P., Hohenberger W. (1999) The Association of Low Preoperative Serum Albumin Concentrations With an Acute Phase Response. *Eur J Surg* 165: 307-313

Haupt W., Zirngibl H., Stehr A., Riese J., Holzheimer R.G., Hohenberger W. (1999) Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  and Interleukin-10 Production in Septic Patients and the Regulatory Effect of the Plasma. *Eur J Surg* 165: 95-100

Riese J., Denzel C., Zowe M., Mehler C., Hohenberger W., Haupt W. (1999) Secretion of IL-6, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , and TNF $\alpha$  by Cultures of Intact Human Peritoneum. *Eur Surg Res* 31: 281-288

Riese J., Denzel C., Mehler C., Zowe M., Hohenberger W., Haupt W. (2000) The Diminished Postoperative Capacity of Blood Leukocytes to Produce IL-6 is Associated with High Concentrations of IL-6 in the Circulation. *Cytokine* 12: 531-534

Riese J., Schoolmann S., Beyer A., Denzel C., Hohenberger W., Haupt W. (2000) Production of IL-6 and MCP-1 $\alpha$  by the Human Peritoneum in vivo During Major Abdominal Surgery. *Shock*, 14: 91-94

## 5. Telemedizin

### Gigabit Testbed Süd, Teilprojekt 1.14: Nutzung geeigneter Übertragungs- und Codierverfahren von hochaufgelösten Videosignalen anhand der Qualitätssicherung in der Tumorchirurgie

Das Gigabit-Testbed Süd Teilprojekt 1.14 verfolgt in Form von angewandter Telepräsenz das Ziel, externe Qualitätssicherungsmaßnahmen innerhalb der modernen Chirurgie zu etablieren. Es wurde geprüft, ob die in den Leitlinien formulierten Operationsschritte durch den Einsatz der in der Studie angewandten Telekommunikation in den Chirurgischen Universitätskliniken München und Erlangen kontrollierbar und von technischer Seite her ausreichend beurteilbar waren. Neben dem ursprünglich geplanten Operationsmonitoring wurde eine Vielzahl weiterer Anwendungsmöglichkeiten entdeckt, wie beispielsweise die Mitgestaltung von sog. „Fortbildungswochen“ an beiden chirurgischen Kliniken, die Gestaltung der Tele-Vorlesungen im chirurgischen Hauptkolleg und der direkte Datenaustausch für wissenschaftliche Zwecke.  
Projektleiter: Prof. Dr. W. Hohenberger, Dr. H. Weber

#### Telemedizin via ISDN

Ein 6-S0-Videokonferenzsystem ermöglicht nationale und internationale Verbindungen zu Partnern in Klinik und Forschung ebenso wie zu niedergelassenen Ärzten, die über diese, überall verfügbare und kostengünstige Möglichkeit des Teleconsulting verfügen. Ein besonderer Vorteil liegt hier in der Möglichkeit, übertragene Befunde (CT-Bilder, MRT-Bilder, Röntgenbilder, endoskopische oder sonographische Bild- oder Videoaufzeichnungen) direkt mit allen Beteiligten einschließlich der Konsiliar-Ärzte zu diskutieren.  
Projektleiter: Prof. Dr. W. Hohenberger, Dr. H. Weber

## Telemedizin und Internet

Nachdem ein Pilotprojekt "Live-Streaming einer Operation ins Internet zu Aus- und Weiterbildungszwecken" für Studenten (mit der gleichzeitigen Möglichkeit der interaktiven Kommunikation via E-Mail zwischen Studenten und Operateur) im Frühjahr 2000 erfolgreich verlaufen war begann im Herbst dann eine Kooperation mit A Med-World AG und deren Homepage "www.blick-in-den-op.de". Zunächst wurde eine Herzklappenoperation mit begleitendem Chat im Dezember live ins Internet übertragen und hatte ca. 10.000 Live-Zuschauer, in der Folge dann eine ETS-Operation (endoskopische transthorakale Sympathektomie) und, erstmals im Sommer 2001 eine über ISDN-zugespielte Operation (100ste Lebendniementransplantation im Katharinen-Hospital Stuttgart). Seit der Anfangszeit konnten am Webserver bis März 2002 mehr als 3,5 Millionen Interessenten registriert werden. Neue Möglichkeiten werden sich durch die Anbindung des Nichtoperativen Zentrums sowie weiterer Fachrichtungen (Urologie und Orthopädie) an die Regiezentrale der Chirurgischen Klinik ergeben.

Projektleiter: Prof. Dr. W. Hohenberger, Dr. H. Weber

## Telemedicine

### Gigabit Testbed South, Project 1.14

The Gigabit-Testbed focuses on methods of coding and testing of applications in tumor surgery that require transmissions of high resolution motion pictures with the highest degree of color depths and simultaneous audio. With three channels, each has a capacity of 2.5 GBps, high-quality pictures as well as simultaneous audio can be sent. Video and Audio signals are transmitted between the operation room in Munich and Erlangen. This form of telepresence aims to establish external quality control mechanisms in tumor-surgery. Since this form of online presence not only requires extremely high resolution and color depths when transmitting motion images, but also exact synchronisation of audio and video with minimal delay, it poses highest demands on the network and quality of service as well.

Principal Investigators: Prof. Dr. W. Hohenberger, Dr. H. Weber

### ISDN-based Telemedicine

A 6-S0-Videoconferencing-System enables the surgical clinic to participate in national and international connections for scientific as well as medical purposes and even for connections with general practitioners to perform teleconsultations. CT-scans, MRT-scans and other information can be discussed online.

Principal Investigators: Prof. Dr. W. Hohenberger, Dr. H. Weber

## Internet-based Telemedicine

Starting with the Students-project "Web-based learning by live-streaming" the internet-history was continued with three more projects: An open-heart-procedure, an endoscopic transthoracic operation and the "remote-streamed operation", the 100th kidney-transplantation in Catherine's Hospital, Stuttgart. Until March 2002 there were more than 3.5 Million hits registered to these Video-clips. New ways will be opened as soon as the non-operative faculties as well as urology and orthopaedic surgery will be connected to the telemedicine-center in the surgical clinic. Principal Investigators: Prof. Dr. W. Hohenberger, Dr. H. Weber

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. J. Milsom, D. Barry, Mt. Sinai, New York, USA  
Extended Grand Rounds, Stanford-University, USA

### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Hohenberger, Dr. H. Weber  
Deutscher Forschungsnetz Verein, Berlin: "Gigabit Testbed Süd, Teilprojekt 1.14: „Nutzung geeigneter Übertragungs- und Codiervverfahren von hochaufgelösten Videosignalen anhand der Qualitätssicherung in der Tumorchirurgie"  
Laufzeit: 1999 - 2001

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Hohenberger, Dr. H. Weber  
EDITOS GmbH, Herzogenaurach  
Laufzeit: seit 1999, kontinuierliche Evaluation

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Hohenberger, Dr. H. Weber  
A Med-World AG, Berlin

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

H. Weber, W. Hohenberger (2000) „Telematik in der Chirurgie - Zusammenarbeit zwischen Klinik und Praxis" in "Telemedizinführer Deutschland Ausgabe 2001" / Achim Jäckel (Hrsg.) - Ober Mörlen: Medizin Forum AG: Deutsches Medizin Forum, ISBN 3-00-007017-6

H. Weber, J. Göhl, W. Hohenberger (2001) Abschlussbericht: „GIGABIT-TESTBED SÜD, Teilprojekt 1.14: Vergleich unterschiedlicher Übertragungs- und Codiervverfahren von hochaufgelösten Videosignalen anhand der Qualitätssicherung in der Tumorchirurgie" DFN-Berichte, Juni 2001, Göttingen - Berlin, im Internet unter: <http://webdoc.sub.gwdg.de/ebook/ah/dfn/Gigabit-Sued-TP1.14.pdf>

## 6. Anorektale Dysfunktion

### Kontinenzerhaltende onkologische Chirurgie des Rektums

Die Arbeitsgruppe untersucht durch Vergleich physiologischer Funktionen unterschiedlicher prä- und postoperativer anatomischer Situationen die physiologischen Grundlagen des Anorektums, die die Kontinenz gewährleisten, und die Auswirkungen operativer Eingriffe auf diese Funktionen. Die Zielsetzung besteht neben der differenzierten Erfassung einzelner physiologischer Funktionen in der Entwicklung individuell angepaßter, funktionerhaltender operativer Maßnahmen.

Projektleiter: Prof. Dr. med. K. Matzel

### Neuroprothetische Behandlung anorektaler Funktionsstörungen

Der Arbeitsgruppe war es erstmalig möglich, durch Einsatz implantierbarer Neuroprothesen durch chronische Niederfrequenzstimulation der sakralen Spinalnerven funktionelle Reserven des Kontinenzorgans zu nutzen.

Zum einen wird untersucht inwieweit eine Optimierung der Ergebnisse durch Anpassung dieser Technik an individuell variierende Innervationsmuster erreichbar ist. Zum anderen wurde diese und die Technik der chronischen Neurostimulation als Ersatzsphinkter wirkender Muskeltransplantate in Multicenter Studien prospektiv untersucht.

Projektleiter: Prof. Dr. med. K. Matzel

### Standardisierung chirurgischer Behandlungsverfahren der anorektalen Inkontinenz

Chirurgische Behandlungsverfahren der Stuhlinkontinenz sind aufgrund nicht standardisierter Bewertungsverfahren der funktionellen Ergebnisse nur bedingt vergleichbar. Infolge dessen sind valide Bewertungen der zur Verfügung stehenden Therapien nicht möglich. Zielsetzung der Arbeitsgruppe ist die Etablierung standardisierter Meßverfahren im Rahmen eines nationalen Registers.

Projektleiter: Prof. Dr. med. K. Matzel

### Anorectal dysfunction

#### Preservation of continence in surgery of colorectal malignancies

By comparison of pre- and postoperative function in various anatomical reconstructions after colorectal surgery it is possible to investigate the physiology of continence and the effect of operative procedures on function. These investigations aim to identify specific physiologic function in altered anatomy and thus develop individually adapted function preserving operative procedures.

Principal Investigator: Prof. Dr. med. K. Matzel

#### Neuroprothetic treatment of anorectal dysfunction

For the first time the research group was able to restore deficient function of the anorectal continence organ by the application of continuous low frequency stimulation with implantable neuroprotheses.

Part of the investigation is to evaluate whether the results of the above mentioned therapy can be improved by an individualized technical approach, taking individual patterns of innervation into account. The other focus is to study this technique and a technique, in which neurostimulation is applied to a transposed muscle working as a anal sphincter

substitute in prospective multicenter settings.  
Principal Investigator: PD Dr. med. K. Matzel

### Standardising surgical therapy of anorectal incontinence

Due to a great variety of methods to assess the outcome after the surgical treatment of anorectal incontinence different therapy options can not be compared in a valid way. The national project aims to establish standardised outcome parameter to evaluate various treatment modalities of fecal incontinence.

Principal Investigator: Prof. Dr. med. K. Matzel

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

10 führende Forschungszentren weltweit

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. K. Matzel  
Wilhelm-Sander-Stiftung

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. K. Matzel  
DFG, EN 50/18-1

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. K. Matzel  
Industrie

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Cavallaro, A., F. Fellner, K. E. Matzel, U. Stadelmaier, T. Rupprecht, B. Böwing, W. Hohenberger, W. Bautz (1999) Low field magnetic resonance imaging of the pelvis in patients with anal dynamic graciloplasty: initial experience. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, MAG\*MA 7: 179-183

Jost, W. H., L. Duschka, A. Herold, H. Müller-Lobeck, U. Stadelmaier, K. E. Matzel (1999) Neurography of the pudendal nerve in pudendal canal syndrome. *Dis Colon Rectum* 12: 281-282

Baeten, C., R. Bailey, A. Bakka, P. Belliveau, W. Buie, M. Burnstein, E. Cavina, J. Christiansen, J. Collier, S. Galandiuk, J. Girona, J. Lange, R. Madoff, K. Matzel, L. Pahlmann, R. Parc, J. Reilly, A. Thorson, A. Vernava, S. Wexner (2000) Safety and efficacy of dynamic graciloplasty for fecal incontinence: Report of a prospective multicenter trial. *Dis Colon Rectum* 43: 743-751

Madoff, R. D., C. G. Baeten, J. Christiansen, H. R. Rosen, N. S. Williams, J. Heine, P.-A. Lehur, A. C. Lowry, D. Z. Lubowski, K. E. Matzel, R. J. Nicholls, M. Seccia, A. Thorson, S. D. Wexner, W. D. Wong (2000) Standards for anal sphincter replacement. *Dis Colon Rectum* 43: 135-141

Stadelmaier, U., B. Bittendorf, M. Meyer, W. Hohenberger, K. E. Matzel (2000) Kann die Kontinenzfunktion nach Rektumresektion prognostiziert werden? *Chirurg* 71: 932-938

Matzel, K. E., U. Stadelmaier, M. Hohenfellner, W. Hohenberger (2001) Chronic sacral spinal nerve stimulation for fecal incontinence: Long term results with foramen and cuff electrode. *Dis Colon Rectum* 44: 59-66

Matzel, K. E., R. Madoff, L. J. LaFontaine, C. G. M. I. Baeten, W. D. Buie, J. Christiansen, S. Wexner and the Dynamic Graciloplasty Therapy Study Group (2001) Complications of dynamic graciloplasty: Incidence, management and impact on outcome. *Dis Colon Rectum* 44: 1427-1435

Hohenfellner, M., J. Humke, C. Hampel, S. Dahms, K. Matzel, S. Roth, J.W. Thüroff, D. Schultz-Lampel (2001) Chronic sacral neuromodulation for treatment of neurogenic bladder dysfunction: long-term results with unilateral implants. *Urology* 58, 887-892

## 7. Computer-assistierte Chirurgie und Robotic

### Rechnergestützte Endoskopie des Bauchraums: Teilprojekt im SFB 603: Modellbasierte Analyse und Visualisierung komplexer Szenen und Sensordaten

Die Entwicklung chirurgischer Operationstechniken verläuft weg von den großen Baueingriffen und hin zu minimal-invasiven Operationen. Während der Operation werden die von der Kameraoptik gelieferten Bilder bisher unverarbeitet direkt auf dem Videoendoskopie-Bildschirm teils in schlechter Bildqualität dargestellt. Die Zielsetzung des Teilprojektes B6 besteht in einem zumindest partiellen Ausgleich von Störfaktoren der Bildübertragung durch rechnergestützte Bildverarbeitung und daraus resultierend einer deutlichen Verbesserung der Operationssituation. Längerfristig aus den gewonnenen Daten durch eine realitätsnahe Computersimulation erstellt werden, die dem Training des Eingriffs auf virtueller Ebenen dienen wird. Die angestrebte Verbesserung der Bildqualität der Videoendoskopie-Bilder wird durch die Methoden der Glanzlichterkennung, Farbnormierung, räumliche und zeitliche Filterung und Kamerakalibrierung/ Entzerrung erreicht. Aus Schnittbilduntersuchungen (CT/ MR) wird ein generelles, anatomisches dreidimensionales Volumenmodell erstellt. Im Weiteren sollen die durch das EKG gewonnenen Daten über die Herzbewegung und die Daten aus der Beatmung ebenfalls mit dem Videosignal fusioniert werden.  
Projektleitung: Prof. Dr. med. Werner Hohenberger, Dr. med. Christoph Schick (Chirurgische Klinik), Prof. Dr. Günther Greiner (Lehrstuhl für Graphische Datenverarbeitung), Prof. Dr.-Ing. Heinrich Niemann, PD Dr.-Ing. Dietrich Paulus (Lehrstuhl für Mustererkennung)

#### Computer assisted surgery and robotic

### Computer aided endoscopy of the abdomen (Model Based Analysis and Visualization of Complex Scenes and Sensor Data)

The development of surgical techniques leads from large interventions to minimal-invasive operations. During the operation the pictures recorded from the camera optics up to now are shown unprocessed directly at the monitor. The quality of the pictures sometimes is insufficient. Subproject B6 aims at compensation of disturbing factors by computer aided image processing to improvement the operating situation. On the long run, the aim is to create a real computer simulation on the basis of these data, which will allow virtual training of the intervention. The enhancement of image quality aimed at is achieved through the methods of highlight recognition, colour standardization, steric and temporal filtering and camera calibration. A general anatomic model is created from volumetric imaging techniques like CT or MR. Later on the ECG data on cardiac

movement and the data obtained from the artificial respiration will be fused with the video signal.

Principal Investigators: Prof. Dr. med. Werner Hohenberger, Dr. med. Christoph Schick (Chirurgische Klinik), Prof. Dr. Günther Greiner (Lehrstuhl für Graphische Datenverarbeitung), Prof. Dr.-Ing. Heinrich Niemann, PD Dr.-Ing. Dietrich Paulus (Lehrstuhl für Mustererkennung)

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Computer Motion, Straßburg

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Hohenberger, Dr. C. Schick  
DFG, SFB 603 B6, „Modellbasierte Analyse und Visualisierung komplexer Szenen und Sensordaten“

Laufzeit: 2001 bis 2003

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Paulus, D.; Denzler, J. (2001) Tagungsband, 7. Workshop Farbbildverarbeitung; Gruner Druck GmbH, Erlangen

Vogt, F.; Klimowicz, C.; Paulus, D.; Hohenberger, W.; Niemann, H.; Schick, CH. (2001) Bildverarbeitung in der Endoskopie des Bauchraums. In: Pöpl H (ed) Workshop Bildverarbeitung für die Medizin. Springer Heidelberg, 320-324

Vogt, F.; Paulus, D., Schick, Ch. (2001) Fast implementations of temporal color image filtering. FWS 89-98;

## 8. Gefäßchirurgie

### Molekularbiologische Aspekte vaskulärer Reparaturmechanismen

Der Forschungsschwerpunkt fokussiert auf die glatte Muskelzelle der Gefäßwand und deren Stimulierbarkeit bzw. Hemmbarkeit durch verschiedene Mitogene und deren Inhibitoren. Wir untersuchen zugrunde liegende Mechanismen der vaskulären Remodellierung auf molekularer Ebene mit dem langfristigen Ziel, diesen Prozess pharmakologisch beeinflussen zu können.

Sowohl Perlecan, das wichtigste Proteoglykan der extrazellulären Matrix, als auch Heparin, ein sulfatiertes Glykosaminoglykan, hemmen die Proliferation und Migration vaskulärer glatter Muskelzellen, die für die Bildung der Neointima verantwortlich sind.

Wir haben Untersuchungen an aortalen glatten Muskelzellen transgener Mäuse durchgeführt, die eine Mutation der Heparansulfat-Seitenketten von Perlecan an Dömane I aufwiesen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die durch Perlecan vermittelte Hemmung von Proliferation und Migration nach Stimulation mit PDGF-BB das Vorhandensein von Heparansulfat-Ketten verlangt und dass das Fehlen dieser HS-Ketten eine Sensitivität gegenüber Heparin induziert. Diese Heparinsensitivität wird durch Interaktionen zwischen durch PDGF-BB Stimulation freigesetztem endogenem bFGF und Perlecan vermittelt. Die Bioverfügbarkeit von bFGF am Rezeptor wird durch Vorhandensein von Perlecan-HS-Ketten reduziert. Durch Austausch der extrazellulären Matrix von Wildtyp-Zellen und Zellen transgener Tiere können diese Effekte aufgehoben werden. Der antiproliferative Effekt Perle-

cans verlangt daher das Vorhandensein von Heparansulfat-Ketten und ist in der extrazellulären Matrix verankert.

Projektleiter: Dr. med. Oliver Schmidt

### Prä- und postoperative Untersuchung der Oberflächenstruktur und der Zusammensetzung von arteriosklerotischen Plaques an der Carotisbifurkation

Präoperative Untersuchungen der Plaquemorphologie in vivo mit Hilfe der Ultraschalldiagnostik zur Vorkalkulation des genannten Risikos haben bislang meist folglich einer fehlenden Standardisierung sehr unterschiedliche Ergebnisse erbracht, zudem fehlte oft die Korrelation mit histopathologischen Befunden. Wesentliches Ziel der Studien, die in enger Kooperation mit der Gefäßchirurgischen Klinik in Mülheim/Ruhr (Dr. med. Klaus Balzer) und dem Institut für Pathologie der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken - Bergmannsheil - in Bochum (Prof. Dr. med. K.-M. Müller) durchgeführt werden, ist die Weiterentwicklung der Grauwertanalyse digitalisierter Sonographiebilder der Carotidgabel anhand von in vitro Studien an Endarteriektomiepräparaten. Herr Dr. med. Christian Denzel hat nach einer erfolgreichen Pilotstudie begonnen, die sonografische Oberflächen- und Plaqueanalyse mit den Ergebnissen einer in vitro Angioskopie der Endarteriektomiepräparate und den histopathologischen Befunden zu vergleichen. Seit Ende des Jahres 2001 werden zusätzlich zu sonografischen, optischen und histopathologischen Untersuchungen in enger Kooperation mit Herrn Priv.-Doz. Dr. med. F. Fellner und Herrn Dr. Wutke (Institut für Diagnostische Radiologie, Direktor: Prof. Dr. med. Werner Bautz) sowie mit Frau Dipl. Phys. C. Fellner (Institut für Medizinische Physik, Direktor: Prof. Dr. Willi Kalender) computertomografische und kernspintomografische Untersuchungen der Endarteriektomiepräparate zur in vitro Diagnostik der Plaquemorphologie durchgeführt. Projektleiter: Priv.-Doz. Dr. med. Werner Lang, Dr. med. Christian Denzel

### Evaluation nicht-invasiver Methoden der Gefäßdiagnostik

*Teil A) Extra- und intracranielle Hirngefäße*

*Teil B) Abdominelle Gefäße, Becken-/ Beinarterien*

Wesentlicher Bestandteil der Therapieplanung für interventionelle (z.B. perkutane transluminale Angioplastie - PTA) oder operative Eingriffe am Arteriensystem ist eine weitgehend untersucherunabhängige und zuverlässige Diagnostik. Für beide genannten Gebiete war bislang die intraarterielle digitale Subtraktionsangiografie (DSA) der Goldstandard der Diagnostik. Nachteile der DSA ergeben sich neben der Strahlenexposition aus den Komplikationsmöglichkeiten der Arterienpunktion und der Kontrastmittelgabe. Gerade ältere Patienten mit Gefäßerkrankungen zeigen dabei häufig relative oder absolute Kontraindikationen.

Durch die enge Kooperation zwischen Entwicklung in der In-

dustrie, Grundlagenforschung und klinischer Anwendung konnte die Kernspinangiographie (MRA) in den letzten Jahren so weit entwickelt werden, dass sie die DSA ersetzen kann. In mehreren parallel durchgeführten Studien (Priv.-Doz. Dr. F. Fellner, Dipl. Phys. C. Fellner, Dr. med. R. Janka, Dr. med. R. Wutke) wird die Sicherheit und klinische Aussagekraft der einzelnen Methoden evaluiert. Parallel zur MRA wird von einer weiteren Arbeitsgruppe die Gefäßdiagnostik mit CT-angiografie mit identischer Fragestellung entwickelt (Dr. med. U. Baum, Dr. med. M. Lell).

Weiteres Ziel der Forschungsarbeiten ist eine ökonomische Gefäßdiagnostik mit dem Ziel, einer jederzeit reproduzierbaren nicht-invasiven Gefäßdiagnostik, die auch die Ansprüche der Telemedizin und der Ökonomie erfüllen kann. Diese Arbeiten werden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Diagnostische Radiologie (Prof. Dr. med. W. Bautz) und dem Institut für Medizinische Physik (Prof. Dr. Willi Kalender) durchgeführt.

Projektleiter: Priv.-Doz. Dr. med. Werner Lang, Priv.-Doz. Dr. med. Franz Fellner (Institut für Diagnostische Radiologie), Frau Dipl. Phys. C. Fellner (Institut für Medizinische Physik).

### Untersuchungen zur Pathogenese und Prophylaxe von Phantom- und Stumpfschmerzen bei Patienten nach Majoramputation der unteren Extremität bei peripherer Arteriosklerose

Durch dieses Projekt sollen neue Erkenntnisse der Pathophysiologie von neural ausgelösten Schmerzen, die tierexperimentell gewonnen wurden, in ihrer Relevanz bei Phantom- und Stumpfschmerzen nach Extremitätenamputation beim Menschen überprüft werden. Als Untersuchungsmaterial dienen schockgefrorene Nervenbiopsien, die im Rahmen der notwendigen Majoramputation asserviert wurden. Weiterhin wurde präoperativ Serum eingefroren. 30 Patienten befinden sich in der klinischen Nachbeobachtungsphase. An diesem Material werden immunhistochemisch die Bedeutung von Glutathion (Hämoxigenase-1(HO1)-Immunreaktion) und TNF- $\alpha$ -Expression im Gewebe überprüft. Außerdem wird der Stellenwert der immunologischen Komponente durch den Nachweis von Makrophagen (CD16<sup>+</sup> und CD68<sup>+</sup>) oder auch spezifischen Immunzellen wie T-Lymphozyten (CD19<sup>+</sup>) untersucht. Neben diesen lokalen Faktoren (nachweisbar am Nervengewebe) werden aus dem Serum auch systemische (inflammatorische bzw. immunologische) Parameter wie ICAM-1, Interleukin-6, Interleukin-1 oder CRP analysiert.

Projektleiter: Dr. med. Stephan Eder, Dr. med. Christian Stremmel

### Klinische Multizenterstudien

*I) Prospektiv, randomisierte Multicenterstudie: Infragenualer (PIII) PTFE Bypass IMPRA Carboflo™ ePTFE Gefäßprothesen versus IMPRA Standard ePTFE Gefäßprothese*

Bei AVK der unteren Extremitäten im Stadium IIb bis IV nach Fontaine, kann unter bestimmten Voraussetzungen (z.B. keine brauchbare Vena saphena magna) bei längerstreckigen Verschlüssen, die Rekonstruktion mit Anlage eines Bypass durch eine Gefäßprothese aus PTFE (Polytetrafluoroethylen) erfolgen. Ein Ansatzpunkt um die Offenheitsrate des Bypass zu verbessern, ist die weitere Reduzierung der Thrombogenität des Implantatmaterials, zum Beispiel durch die additive Verwendung von Carbon zu PTFE. Speziell in Bereichen mit Blutkontakt wurde durch Carbon eine Reduktion der Thrombogenität von Oberflächen erreicht. Die vorliegende Studie sollte nun an einer relativ großen Patientenpopulation in der Indikation "Infragenualer PTFE Bypass" die bisher gewonnenen Daten untermauern. Zusätzlich sollten weitere Daten gesammelt werden, welche die Sicherheit der Anwendung der IMPRA Carboflo™ Gefäßprothese unterstreichen. Die Gefäßchirurgie nimmt an dieser Studie teil.

Studienleiter: Prof. Dr. med. A. Zehle, Friedrichshafen, Herr Priv.-Doz. Dr. med. Werner Lang ist Mitglied der Arbeitsgruppe Datenauswertung

*II) Multizentrische, prospektive, kontrollierte, nicht-randomisierte Studie zur Evaluierung der Sicherheit und Effektivität der Baxter Lifepath™ AAA Bifurkationsprothese bei Patienten mit infrarenalem abdominalem Aortenaneurysma*

EDWARDS LIFESCIENCES hat ein System zur endovaskulären Behandlung von abdominellen Aortenaneurysmen entwickelt, welches als Alternative zum konventionellen operativen Aortenersatz eingesetzt werden kann. Die Gefäßchirurgie ist seit 1994 an der klinischen Entwicklung der Prothesen beteiligt und hat bereits an der ersten Studie zur Evaluation von Rohrprothesen (Baxter Study # 96-10) mitgewirkt. Die Studie #98-10 evaluiert nun Bifurkationsprothesen. Die Einbringung der Prothese erfordert lediglich einen transfemorale Zugang. Nach Freilegung der Arteria femoralis communis in der Leiste wird das module System eingebracht und schaltet durch den bezogenen Stent das Aneurysma aus. Neben mehreren gefäßchirurgischen Kliniken in den USA nehmen in Europa drei Zentren an der Studie teil.

Herr Priv.-Doz. Dr. med. Werner Lang ist der Studienleiter für Deutschland (zwei Zentren).

### Vascular surgery

#### Molecular biological aspects of vascular repair mechanisms

The main focus of our research concentrates on the smooth muscle cells and how they can be stimulated or inhibited by

various mitogens and their inhibitors. We are studying the underlying mechanisms of vascular remodelling at the molecular level with the long-term objective of being able to influence this process pharmacologically. Both perlecan, the most important proteoglycan in the extracellular matrix, and heparin, a sulfated glycosaminoglycan, inhibit the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells that are responsible for the formation of the neointima. We have conducted investigations with aortic smooth muscle cells from transgenic mice with a mutation of the perlecan heparan sulfate side chains at domain I. Our results show that inhibition of cell proliferation and migration mediated by perlecan after stimulation with PDGF-BB (platelet derived growth factor BB) requires the presence of heparan sulfate, and that the absence of heparan sulfate chains induces sensitivity to heparin. This heparin sensitivity is mediated by interactions between endogenous bFGF (basic fibroblast growth factor) released after stimulation by PDGF-BB and perlecan. The bioavailability of bFGF at the receptor is reduced by the presence of perlecan HS chains. These effects can be abolished by exchanging the extracellular matrix of wild type cells and cells from transgenic mice. Thus the antiproliferative effect of perlecan requires the presence of heparan sulfate chains, and is anchored in the extracellular matrix.

Principal Investigator: Dr. med. Oliver Schmidt

### **Pre- and postoperative investigations of surface structure and the composition of arteriosclerotic plaque at the carotid bifurcation**

Preoperative studies of plaque morphology in vivo with the help of ultrasound diagnosis for prior calculation of this risk have usually led to widely differing results due to the lack of a standardised protocol. Similarly there was often no correlation with the histopathological findings. The major objective of the studies, which will be conducted in close co-operation with the Vascular Surgery Clinic in Mülheim/Ruhr (Klaus Balzer, M.D.), and the Institute for Pathology at the Bergmannsheil Trades Associations Hospital in Bochum (Prof. K.-M. Müller, M.D.), is to further develop grey scale analysis of digitalised ultrasonography images of the carotid bifurcation using in vitro studies of endarterectomy specimens. After a successful pilot study, Christian Denzel, M.D. has started to compare the ultrasonographic surface and plaque composition analyses with the results of in vitro angioscopy of the endarterectomy specimens and the histopathological findings. Since the end of 2001, ultrasonographic, optical and histopathological studies are being conducted in close collaboration with F. Fellner, M.D. and Dr. Wutke (Institute for Diagnostic Radiology, Director: Prof. Werner Bautz, M.D.), and Mrs C. Fellner, physicist, (Institute for Medical Physics, Director: Prof. Dr. Willi Kalender) as well as CT and

MRI studies on the endarterectomy specimens for in vitro diagnosis of the plaque morphology.

Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. med. Werner Lang, Dr. med. Christian Denzel

### **Evaluation of non-invasive vascular diagnostic methods**

*Part A) Extra- and intracranial cerebral vessels*

*Part B) Abdominal vessels, pelvic and leg arteries*

An essential element of planning treatment for interventional (e.g. percutaneous transluminal angioplasty - PTA) or surgical procedures on the arterial system is a diagnosis that is reliable and largely independent of the examiner. Intra-arterial digital subtraction angiography (DSA) has been the diagnostic gold standard in both fields to date. The disadvantages of DSA are radiation exposure, the risk of complications during arterial puncture and contrast agent administration. Particularly elderly patients with vascular diseases present relative or absolute contraindications.

As a result of the close co-operation between industry, basic research and clinical application during development, MR angiography (MRA) has advanced so far over the last few years that it can replace DSA. The safety and clinical power of the individual procedures have already been evaluated in several parallel studies (Dr. F. Fellner, M.D., Dr. C. Fellner, R. Janka, M.D., R. Wutke, M.D.). Another working group will develop vascular diagnostics with CT angiography in parallel with MRA for the same purpose (U. Baum, M.D. M. Lell, M.D.). An additional aim of the research projects is to develop an economic vascular diagnostic procedure that is not only non-invasive and reproducible at any time, but also satisfies the demands of telemedicine and economics. This work is done in co-operation with the Institute for Diagnostic Radiology (Prof. W. Bautz, M.D.) and the Institute for Medical Physics (Prof. Dr. Willi Kalender).

Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. med. Werner Lang, Priv.-Doz. Dr. med. Franz Fellner (Institut für Diagnostische Radiologie), Frau Dipl. Phys. C. Fellner (Institut für Medizinische Physik).

### **Studies of the pathogenesis and prophylaxis of phantom and stump pain in patients after major amputation of the lower limb for peripheral arteriosclerosis**

The aim of this project is to investigate knowledge of the pathophysiology of nerve pain gained in animal experiment in terms of its relevance for phantom and stump pain in humans after leg amputations. The study specimens are shock-frozen nerve biopsies that were harvested during major amputations. Serum taken before surgery was also frozen. 30 patients are currently in the clinical follow-up observation phase. Immunohistochemical studies will

examine the significance of glutathione (haemoxygenase-1(HO1) immunoreaction) and TNF- $\alpha$  expression in the tissues. Furthermore, the importance of the immunological components will be studied by isolating macrophages (CD16 $^{+}$  and CD68 $^{+}$ ) and/or specific immune cells such as T lymphocytes (CD19 $^{+}$ ). In addition to these local factors (demonstrable in nerve tissue), systemic (inflammatory and immunological) parameters such as ICAM-1, interleukin-6, interleukin-1 or CRP present in the serum will be analysed. Principal Investigators: Dr. med. Stephan Eder, Dr. med. Christian Stremmel

## Multicentre clinical studies

### *I) Prospective, randomised multicentre: Infragenaal (PIII) PTFE Bypass IMPRA Carboflo $\circledast$ ePTFE vascular grafts versus IMPRA Standard ePTFE vascular grafts*

In patients with AOD of the lower extremities in Fontaine stages IIb to IV with long occluded sections, reconstruction can be carried out by implanting PTFE (polytetrafluoroethylene) vascular grafts in certain circumstances (e.g. no useful great saphenous vein). One approach for improving the patency rate of the bypass is to further reduce the thrombogenicity of the graft material, for example by using carbon in addition to PTFE. Reduction of thrombogenicity has been achieved with carbon, particularly in areas in contact with blood. The aim of the present study is to corroborate the data available to date by studying a relatively large patient population with indications for an "infragenaal PTFE bypass". Furthermore, additional data will be collected to substantiate the safety of using the IMPRA Carboflo $\circledast$  vascular graft. The vascular surgery department will be participating in the study. Study director: Prof. A. Zehle, M.D., Friedrichshafen, Werner Lang, M.D. is a member of the data evaluation group.

### *II) Multicentre, prospective, controlled, non-randomised study to evaluate the safety and effectivity of the Baxter Lifepath $^{\text{TM}}$ AAA bifurcation graft in patients with infrarenal abdominal aortic aneurysm*

EDWARDS LIFESCIENCES has developed a system for endovascular treatment of abdominal aneurysms that can be applied as an alternative to conventional aortic grafts. The vascular surgery department has been involved in the clinical development of these grafts since 1994, and has already participated in the first study to evaluate endovascular grafts (Baxter Study # 96-10). Study #98-10 will now evaluate bifurcation grafts. Delivery of the graft merely requires a transfemoral incision. After exposing the common femoral artery at the groin the modular system is introduced and bypasses the aneurysm with its integrated stent. In addition to several vascular clinics in the USA, three European centres are participating in the study. Werner Lang, M.D. is the study director in Germany (two centres).

## Internationale Kooperationen / International Collaborations

A.W. Clowes, M.D., Univ. of Washington, Div. of Vascular Surgery, Vascular Research Laboratory, Seattle, WA, USA  
Ulf Hedin, M.D., Dept. of Surgical Sciences, Div. of Vascular Surgery, Karolinska Hospital, Stockholm, Schweden  
Prof. Dr. St. Riederer, MR Laboratory, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA  
G. White, M.D. Prof. of Surgery, Univ. of Sydney, Dept. of Surgery, Endovascular Research Unit, Sydney, Australien  
M.F. Fillingier, M.D., Assistant Professor of Surgery, Section of Vascular Surgery, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH, USA

## Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. O. Schmidt*  
DFG, SCHM 1284/2-1, Forschungstipendium  
Laufzeit: Studienaufenthalt 1.10.2000 - 30.9.2001.

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. W. Lang, Dr. C. Denzel*  
Hans und Gerti-Fischer Stiftung, Essen  
Laufzeit: ab 1.2.2001 fortlaufend.

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. W. Lang*  
C.R. Bard GmbH Div. IMPRA MEDICA, München, "Prospektiv, randomisierte Multicenterstudie: Infragenaaler (PIII) PTFE Bypass IMPRA Carboflo $\circledast$  ePTFE Gefäßprothesen versus IMPRA Standard ePTFE Gefäßprothese"  
Laufzeit: 1999 - 2001

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. W. Lang*  
Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA, "Multicentre, prospective, controlled, non-randomised study to evaluate the safety and effectivity of the Baxter Lifepath $^{\text{TM}}$  AAA bifurcation graft in patients with infrarenal abdominal aortic aneurysm"  
Laufzeit: 1999 - 2001

## Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Fellner F, Janka R, Fellner C, Lang W, Bautz W (1999) Post occlusion visualization of peripheral arteries with "floating table" MR angiography. Magn Reson Imaging 17: 1235-1236

Janka R, Fellner F, Requardt M, Fellner C, Greess H, Lang W, Bautz W (1999) Contrast enhanced MRA of peripheral arteries with the automatic "floating table". Röntgenpraxis 52: 15-18.

Fellner F, Fellner C, Wutke R, Lang W, Laub G, Schmidt M, Janka R, Denzel C, Bautz W (2000) Fluoroscopically triggered contrast-enhanced 3D MR DSA and 3D time-of-flight turbo MRA of the carotid arteries: first clinical experiences in correlation with ultrasound, x-ray angiography, and endarterectomy findings. Magn Reson Imaging 18: 575-585

Janka R, Fellner F, Fellner C, Requardt M, Reykowski A, Lang W, Bautz W (2000) Dedicated phased-array coil for peripheral MRA. Eur Radiol 10: 1745-1749

Janka R, Fellner F, Fellner C, Requardt M, Wutke R, Bautz W (2000) Eine Hybridtechnik für die MRA der Becken-Bein-Arterien. Fortschr. Röntgenstr. 172: 477-481

Fellner FA (2001) There are different MRA techniques providing different results in the assessment of extracranial carotid artery disease! AJR Am J Roentgenol 177: 468-469

Fellner FA, Wutke R, Lang W (2001) Imaging of internal carotid arterial stenosis. Is the new gold-standard non-invasive? Radiology 219: 858-859

Janka R, Fellner FA, Fellner C, Requardt M, Lang W, Wutke R, Eder S, Bautz W (2001) Vollautomatische Schrittverschiebungs-MR-Angiographie der Becken-Bein-Arterien: Erste klinische Ergebnisse. Röntgenpraxis 54: 62-70

Lang W, Schmidt O, Radespiel-Tröger M, Schweiger H (2001) Der supragenaale PTFE-Bypass, Gefäßchirurgie 6: 34 - 40

## 9. Experimentelle Chirurgie

### **Wirkweise des Immunsuppressivums FTY720: Induktion der Lymphozytenmigration in sekundäre lymphatische Gewebe über CCR7 abhängige und unabhängige Mechanismen.**

Hauptursache chronischer Abstoßungsreaktionen von transplantierten Organen sind entzündliche Prozesse, die durch

infiltrierende Lymphozyten ausgelöst und aufrecht erhalten werden. Das Immunsuppressivum FTY720 induziert die Einwanderung von Lymphozyten in sekundäre lymphatische Organe und damit eine Depletion von Lymphozyten in der Peripherie. Diese Depletion ist vermutlich verantwortlich für den immunsuppressiven Effekt. CCR7 defiziente Mäuse wurden mit FTY720 behandelt. Anhand unterschiedlicher Kinetiken der Lymphozytenmigration in Wildtyp und CCR7 defizienten Mäusen konnte gezeigt werden, daß FTY720 sowohl die CCR7-abhängige Migration von Lymphozyten verstärkt, als auch, daß es eine CCR7 unabhängige Migration induziert. Dies stellt einen wesentlichen neuen Aspekt des Wirkungsmechanismus von FTY720 dar und legt neue Anwendungsmöglichkeiten dieses Wirkstoffs im Bereich der Transplantationsmedizin nahe. Projektleiter: Prof. Dr. R. Förster, Dr. G. Henning

### **Die Rolle homöostatischer Chemokine und ihrer Rezeptoren für die Migration und Lokalisation von B Zellen in sekundären lymphatischen Organen**

Konstitutiv expremierte Chemokine steuern die Wanderung von Lymphozyten in lymphatische Organe und innerhalb deren unterschiedlicher Kompartimente über die Bindung an von den Lymphozyten expremierten Rezeptoren. Eine besondere Rolle spielen hierbei der CC-Chemokine-Rezeptor 7 und seine Liganden CCL19 und CCL21 sowie der CXC-Chemokinerezeptor 5 mit seinem Liganden CXCL13.

Ziel des Projektes war die Aufklärung des Mechanismus, der dieser Positionsänderung der B-Zellen nach Aktivierung durch ein spezifisches Antigen zu Grunde liegt.

Die Versuche verdeutlichten, dass alleine die Überexpression von CCR7 ausreicht, um auch ohne Stimulation durch ein Antigen eine Positionierung an der Grenze von B- und T-Zell-Zone zu bewirken. Im Gegensatz verhinderte eine Überexpression von CXCR5 trotz Stimulation eine Umlagerung der B-Zellen.

Diese Ergebnisse erklären den Mechanismus der B-Zell Repositionierung in Folge der Aktivierung durch ein Antigen, und verdeutlichen, dass die Position von Zellen in vivo durch die Balance der Antwort auf verschiedene chemotaktisch wirkende Stoffe, die in unterschiedlichen aneinandergrenzenden Stellen produziert werden, reguliert werden kann. Projektleiter: Lars Ohi, Prof. Dr. Förster

### **Experimental surgery**

#### **Effects of the immunosuppressive drug FTY720: Induction of CCR7-dependent and independent lymphocyte homing into secondary lymphoid organs.**

Inflammatory processes of transplant organs caused by infiltrating lymphocytes are the main source of chronic organ rejection. The immunosuppressive drug FTY720 induces the homing of lymphocytes into secondary lymphoid organs and causes a depletion of lymphocytes in peripheral tissues. The immunosuppressive effect of FTY720 is probably caused by this depletion. Since lymphocyte migration followed different kinetics in CCR7 deficient and wild type mice, it could be demonstrated, that FTY720 increases CCR7 dependent homing and induces CCR7 independent homing of lymphocytes. This is a significant new aspect of the molecular mechanism through which FTY720 acts and suggest new areas of usage for FTY720 in transplantation medicine.

Principal Investigators: Prof. Dr. R. Förster, Dr. G. Henning

#### **Investigation of the role of homeostatic chemokines and their receptors for migration and localization of B-Cells within secondary lymphoid organs**

Homeostatic chemokines direct the migration of lymphocytes to and within lymphoid organs via binding to their receptors expressed by the lymphocytes. Especially CC-chemokine receptor 7 (CCR7) with its ligands CCL19 and CCL21 as well as CXC-chemokine receptor 5 (CXCR5) with the ligand CXCL13 have been shown to play key role in this process.

The aim of this project was to elucidate the mechanisms underlying this re-localization.

Retroviral-mediated gene transfer was used to demonstrate that increased expression of CCR7 is sufficient to direct B cells to the T zone. Reciprocally, over-expression of CXCR5 was sufficient to overcome antigen-induced B-cell movement to the T zone.

These findings define the mechanism of B-cell re-localization in response to antigen, and establish that cell position in vivo can be determined by the balance of responsiveness to chemoattractants produced in separate but adjacent zones within the secondary lymphoid organs.

Principal Investigators: Lars Ohi, Prof. Dr. Förster

#### **Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Tobias Jun, Prof. Dr. Hengartner, Institute for Experimental Immunology, Dept. Pathology, University Hospital, Zürich, Switzerland

Dr. Volker Brinkmann, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

Dr. Hideki Nakano, Toho Universität, Tokyo, Japan

Prof. J. Cyster, Howard Hughes Medical Institute, UCSF, San Francisco, CA



**Finanzierung / Funding**

Projektleiter / Principal Investigator: Lars Ohl, Prof. Dr. Förster  
DFG, FO 334/1-1  
Laufzeit: 2001 – 2003

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Förster, R., A. Schubel, D. Breitfeld, E. Kremmer, I. Renner-Müller, E. Wolf, M. Lipp. (1999) CCR7 coordinates the primary immune response by establishing functional microenvironments in secondary lymphoid organs. *Cell* 99:23-33.

Ansel KM, Ngo VN, Hyman PL, Luther SA, Forster R, Sedgwick JD, Browning JL, Lipp M, Cyster JG. (2000) A chemokine-driven positive feedback loop organizes lymphoid follicles. *Nature* 406: 309-14.

Breitfeld, D., L. Ohl, E. Kremmer, J. Ellwart, F. Sallusto, M. Lipp, and R. Förster. (2000) Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production. *J Exp Med* 192:1545-1552.

Breitfeld D, Ohl L, Kremmer E, Ellwart J, Sallusto F, Lipp M, Forster R. (2000) Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production. *J Exp Med.* 192: 1545-52.

Voigt I, Camacho SA, de Boer BA, Lipp M, Forster R, Berek C. (2000) CXCR5-deficient mice develop functional germinal centers in the splenic T cell zone. *Eur J Immunol.* 30: 560-7.

Henning G, Ohl L, Junt T, Reiterer P, Brinkmann V, Nakano H, Hohenberger W, Lipp M, Förster R. (2001) CC chemokine receptor 7-dependent and -independent pathways for lymphocyte homing: modulation by FTY720. *J Exp Med.* 194: 1875-81.

**10. Aktuelle klinische Fragestellungen**

**Nebenwirkungen der endoskopisch transthorakalen Sympathektomie zur Behandlung der primären Hyperhidrose**

Die Endoskopische transthorakale Sympathektomie (ETS) ist ein Standardverfahren bei therapierefraktärer Hyperhidrosis. In einer prospektiven Studie untersuchen wir den prädiktiven Wert der quantitativen Sudometrie als Marker für ein postoperativ zu erwartendes kompensatorisches Schwitzen. Erste Ergebnisse zeigen, dass die quantitative Sudometrie ein für die Qualitätssicherung einer ETS geeignetes Verfahren darstellt.

Gesamt-Studienleitung: **Dr. Ch. Schick**

**Chirurgische Therapie der morbidem Adipositas**

Bei Patienten mit krankhaftem Übergewicht (BMI > 40) sind konservative Therapieverfahren wie Diäten, Medikamente oder psychosomatische Betreuung in der Mehrzahl aller Fälle erfolglos. Da es sich häufig aber um junge Patienten handelt, denen im Gefolge des krankhaften Übergewichts eine Vielzahl von Folgeerkrankungen und langfristig Arbeitsunfähigkeit drohen, werden seit vielen Jahren chirurgische Therapieansätze evaluiert.

Mit der laparoskopischen Implantation von weitenregulierbaren Magenbändern steht seit 1997 ein Verfahren zur Verfügung, mit welchem eine langfristige Einschränkung der Nahrungsaufnahme bei gleichzeitig geringer periinterventioneller Morbidität, erreicht werden kann. Wir beschäftigen uns mit der Evaluierung der Effizienz der Methode und ihrer perioperativen bzw. langfristigen Komplikationen. Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten werden erfasst.

Verschiedene Modifikationen der Operationsmethode wurden entwickelt.

Projektleitung: **Dr. T. Horbach**

**Biosimulationsmodell Endotrainer: Entwicklung und Evaluierung von Trainingsmodellen und Ausbildungskonzepten in der Endoskopie und Minimal Invasiven Chirurgie**

Um eine praxisorientierte Ausbildung zu unterstützen, haben wir als Trainingsmodell ein Bio-Simulationsmodell entwickelt, das realitätsnahe Übungsmöglichkeiten bietet (Er-langer Endo-Trainer). Im zweiten Schritt haben wir für Basistechniken in der Endoskopie Bewertungskriterien evaluiert und in einer sogenannten Score-Card zusammengefaßt, um die individuelle Kompetenz des Auszubildenden einzustufen, und um Lerneffekte und Lernkurven zu analysieren.

Projektleiter: **Dr. med. M. Neumann**

**Strukturierte Bild- und Befunddokumentation in der Endoskopie**

Traditionell erfolgte die Dokumentation von Endoskopiebefunden durch Diktat einer Befundbeschreibung durch den Endoskopiker. Um Vergleichbarkeit von Befunden unterschiedlicher Untersucher zu erreichen wurden über viele Jahre von unterschiedlichen Fachgesellschaften standardisierte Nomenklaturen entwickelt. Abgesehen von der Schwierigkeit hier eine international anerkannte Vereinheitlichung zu erreichen, blieb als größte Schwierigkeit die individuelle Interpretation des Untersuchers adäquat abzubilden.

Da die Bilderzeugung in der flexiblen Endoskopie zunehmend digital erfolgte, erschien es naheliegend, diese digitalen Signale auch digital zu speichern und nicht nur in analoger Form auszugeben. Damit eröffnete sich die Möglichkeit endoskopische Bilder nicht nur für den Untersucher sichtbar zu machen, sondern sie auch in jeder denkbaren Form zu übermitteln (Farbausdruck bis Graphikformat im Intranet einer Klinik).

Ausgehend vom digitalen Bild bot sich die Möglichkeit eine Befunderstellung aus strukturierten Textbausteinen anzuschließen. Nachdem erste Systeme überwiegend gastroenterologische Nomenklaturen gebrauchten und gerade die Veränderungen des Intestinums und Bronchialsystems im perioperativen Umfeld damit nicht wiederzugeben waren, begründeten wir ein Projekt zur Erarbeitung einer standardisierten Befunddokumentation für die flexible chirurgische Endoskopie mit der Option diese Erkenntnisse im Verlauf auch auf die intraoperative Endoskopie der Körperhöhlen auszudehnen.

Projektleitung: **Dr. T. Horbach**

### **Eine kontrollierte prospektiv randomisierte Multicenterstudie: „Evaluation of the Effect of Seprafilm® Bioresorbable Membrane on the Incidence of Bowel Obstruction in General Surgery“ (Seprafilm® outcome study SF97-0601)**

Adhäsionen und Verwachsungen führen in einem nicht unerheblichen Prozentsatz nach Abdominaleingriffen zu relevanten Komplikationen und Problemen welche in bis zu 20 % zu Rezidiveingriffen führen können. Zur Verbesserung dieser Problematik wurde 1997 eine Multicenter - Studie konzipiert, um den von biodegradablen Hyarulonsäure-Folien zu überprüfen.

Projektleiter (Erlangen): Prof. Dr. J. Göhl, PD Dr. W. Haupt

### **Evaluierung der Tensiometrie (Spannungsmessung) beim Bauchdeckenverschluß hinsichtlich der Entstehung von Narbenhernien**

Ziel dieser prospektiven Studie ist die Erstellung und Validierung eines Risikoindex zur Entstehung von Narbenhernien nach Laparotomien unter besonderer Berücksichtigung der Tensiometrie (Spannungsmessung).

Studienleitung: Prof. P. Klein

### **Zusammenhang des TNFB Gen-Polymorphismus mit Komplikationen nach großen abdominalchirurgischen Operationen**

In der Literatur ist ein Zusammenhang zwischen dem Ncol-Polymorphismus des TNFB Gens und der Entwicklung und dem Verlauf von Sepsis bei Trauma-Patienten beschrieben. Um zu untersuchen ob dieser Zusammenhang auch für Patienten nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen zu erkennen ist, bestimmen wir bei solchen Patienten den Genotyp und vergleichen die Gruppen in Hinsicht auf den klinischen Verlauf. Erste Ergebnisse deuten tatsächlich auf einen Zusammenhang des Polymorphismus mit postoperativen Komplikationen hin.

Projektleiter: Dr. hum.biol. J. Riese, PD Dr. W. Haupt

### **Placebokontrollierte, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie zur Wirksamkeit von Pentaglobin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit intraabdominellen Infektionen**

Ziel der Studie war es, zu überprüfen, ob eine dreitägige Behandlung mit Pentaglobin die Komplikationsrate nach operativen Eingriffen aufgrund einer abdominalen Infektion signifikant verändert.

Projektleiter: PD Dr. W. Haupt

Randomisierte, doppelblinde Studie bezüglich der Vergleichbarkeit von of AIO-StructoQ EL gegenüber Kabiven hinsicht-

lich der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit, bei Patienten, die postoperativ eine künstliche Ernährung benötigen. Die Studienmedikation entspricht einer Infusionslösung zur parenteralen Ernährung nach großen operativen Eingriffen, die als sogenannte Komplettlösung zusammengesetzt ist.

Ziel der Studie ist die klinische Prüfung der Lösung in der Phase III im Rahmen des Zulassungsverfahrens.

Projektleiter: PD Dr. W. Haupt, Dr. J. Riese

### **Klinisches Ernährungsmonitoring**

Nach Literaturangaben sind ca. 50% aller Patienten, die wegen onkologischer Erkrankungen oder chronisch entzündlicher Darmerkrankungen hospitalisiert werden, mangelernährt.

Zur Erfassung des Ernährungsstatus werden derzeit als Basisdiagnostik als obligat angesehen:

Anamnese (Gewichtsverlust), Körpermasseindex (Body Mass Index BMI) und Basislaboruntersuchung (Serumalbumin). Erweiterte Diagnostika sind Anthropometrische Methoden (Hautfaltendickemessung, Körperumfangmessung), Körperzusammensetzung (Bioimpedanzanalyse BIA), Viszerale Plasmaproteine und Ernährungsindices.

Ebenso werden eine Reihe unterschiedlicher Proteine durch Änderungen des Ernährungsstatus beeinflusst und können daher zur Beurteilung herangezogen werden. Unsere Klinik beschäftigt sich seit 2000 mit der Validierung ernährungsassoziierter Plasmaproteinindizes. Dabei werden Korrelationen zu Basisdiagnostischen Verfahren, BIA und Lebensqualitätserhebungen geführt. Dabei zeigte sich in ersten Auswertungen eine hochsignifikante Beziehung zwischen Aufnahme-Präalbumin und Länge des nachfolgenden klinischen Aufenthalts bei Patienten mit Malignomen des Verdauungstrakts. Ebenso hochsignifikant war die Beziehung zwischen erniedrigtem Aufnahme-Albumin und -Präalbumin und Komplikationen im postoperativen Verlauf.

Projektleitung: Dr. T. Horbach

### **Eine prospektive, kontrollierte, randomisierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Collagen / thrombin „Octopharma“ als Vlies zur Blutstillung während Leberresektion.**

Projektleiter: Prof. Dr. Th. Reck

**Prospektive Studie zur Evaluierung der Umsetzung der Immunsuppression auf ein auf Tacrolimus-basierendes Immunsuppressionschema nach Lebertransplantation bei Patienten, die unter einem auf Cyclosporin beruhendem Immunsuppressionschema an Hypertrichose, Gingivahyperplasie, Hyperlipidämie und arterieller Hypertonie leiden.**

Projektleiter: Prof. Dr. Th. Reck; PD Dr. R. Ott

## Actual clinical questions

### Side effects of endoscopic transthoracic sympathectomy as a treatment for primary hyperhidrosis

Endoscopic transthoracic sympathectomy (ETS) is a standard treatment for primary hyperhidrosis. In a prospective study we investigate preoperative quantitative sudometry as a marker for CS expected after ETS.

Preliminary data show that quantitative sudometry is a suitable procedure for the quality assessment of ETS procedures. Patients with increased preoperative values at the back must expect a relevant CS after an ETS operation. Principal Investigator: Dr. Ch. Schick

### Surgical Therapy of Morbid Obesity

In patients with morbid obesity (BMI > 40) non-operative therapeutical strategies like diets, medication or psychotherapy are mostly ineffective. While most of this patients are of younger age and are expecting comorbidity and inability to work surgical strategies are evaluated over years. Since 1997 the laparoscopic implantation of adjustable gastric bandings is available. This method offers a reasonable reduction of food intake without relevant periinterventional morbidity. We evaluated the efficacy of this operation and their perioperative and long term complications. Effects upon the patients quality of life are documented. Several modifications of the operative proceeding have been developed.

Principal Investigator: Dr. T. Horbach

### Bio-Simulation-Model Endotrainer: Development and Evaluation of Training Models and Skill Assessment in Endoscopy and Minimal Invasive Surgery

A training model was developed, working with biological tissue ( Erlanger Endo-Trainer ) and in addition a tool for assessing the individual competence of trainees.

Principal Investigator: Dr. med. M. Neumann

### Standardized Documentation of Images and Findings in Endoscopy

Over the years documentation of endoscopic findings meant dictation of text by the endoscopist. Several medical societies developed standardized nomenclatures to allow a comparison of findings of different investigators.

While imaging in flexible endoscopy became more and more digital it seemed reasonable to avoid analoge storage and create digital storage possibilities. These digital images could also be made available not only for the investigator but also be transmitted in all thinkable ways (colorcopy up to

graphic file in the intranet of a clinic). Coming from the digital image there was also a chance to use structured text files to create a document of all findings of an endoscopic examination. While all existing systems were based upon an gastroenterological nomenclature and the perioperative changes of the intestinum and tracheobronchial system could not be described with this systems we initiated a project for the development of standardized documentation for flexible surgical endoscopy with the option to extend the possibilities into the field of endoscopy of all body cavities.

Principal Investigator: Dr. T. Horbach

### A Prospective, Randomized, Multicenter, Controlled Evaluation of the Effect of Seprafilm® Bioresorbable Membrane on the Incidence of Bowel Obstruction in General Surgery" (Seprafilm® outcome study SF97-0601)

Adhesions and obstructions are a highly relevant problem after large abdominal surgery. The rate of therefore necessary second procedures are reported in a rate up to 20 %. In order to solve this problematic issue a multicenter study was created to examine the effect of the product seprafilm® of the genzyme corporation which consist of resorbable membranes.

Study Investigators (Erlangen). Prof. Dr. J. Göhl, PD Dr. W. Haupt

### Evaluation of 'tensiometry' as a prognostic indicator of incisional hernia development after abdominal wound closure.

This study aims at developing and validating a risk score regarding the development of incisional hernias by measuring tension of the abdominal wall 'tensiometry' after conventional laparotomies.

Study investigator: Prof. P. Klein

### Relation of the TNFB gene polymorphism to postoperative complications following major abdominal surgery

The NcoI-polymorphism of the TNFB gene has been shown to be associated with the development and outcome of severe sepsis in trauma patients. We assess the distribution of the TNFB genotype in patients undergoing major abdominal surgery and relate these genotypes to postoperative (septic) complications. Preliminary results suggest such relation of the polymorphism with postoperative complications.

Principal investigators: Dr. hum.biol. J. Riese, PD Dr. W. Haupt

**Placebo-controlled, multicentre, randomized, double-blind study on the efficacy of Pentaglobin compared to placebo in patients with intraabdominal infections.**

The aim of the clinical trial is to show a therapeutic effect of a 3 -day regimen of pentaglobin in patients following abdominal surgery for intraabdominal infection.  
Principal investigator: PD Dr. W. Haupt

**A randomised, double blind study evaluating the safety, tolerance and efficacy of AIO-StructoQ EL compared to Kabiven in postoperative subjects requiring parenteral nutrition**

The study medication is a well balanced infusion for parenteral nutrition following major abdominal surgery. Aim of the study is to test the product in a phase III trial for approval at the BfArM.  
Principal investigators: PD Dr. W. Haupt, Dr. J. Riese

**Monitoring of Nutritional Status**

According to recent publications about 50% of all patients with gastrointestinal malignancies or chronic inflammatory bowel disease are malnourished. Basic diagnostic procedures for nutritional status are patients history, body mass index and serumalbumin level. Anthropometry, bioimpedance analysis, measurement of visceral plasma protin levels and nutritional indices are second line methods. Several plasma proteins are influenced by nutritional status, but also by different other factors. Since 2000, in comparison with results of basic diagnostic measures, BIA and quality-of-life-assessments showed a significant correlation of admission-serum-albumin-level and length of hospital stay in patients with gastrointestinal malignancies. In addition, a correlation between admission-serum-albumin- and prealbumin- level and number of postoperative complications was demonstrated.  
Principal Investigator: Dr. T. Horbach

**Prospective, controlled, randomised, open-labelled, parallel-group design study to investigate the efficiacy and safety of Collagen/thrombin „Octopharma“ as a haemostyptic agent after elective liver resections.**  
Principal investigator: Prof. Dr. Th. Reck

**Prospective, controlled study to investigate the eficiacy of the conversion from Cyclosporin to Tacrolimus in liver transplant patients suffering from side effects of immunosuppression (hypertrichosis, gingival hyperplasia, hyperlipidemia and hypertension).**  
Principal Investigators: Prof. Dr. Th Reck, PD Dr. R. Ott

**Internationale Kooperationen / International Collaborations**

11 Zentren international (Biosimulationsmodell Endotrainer)  
20 internationale Studeinzentren weltweit (Septrafilm® outcome study SF97-0601)

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. T. Horbach*  
DFG, „Strukturierte Bild- und Befunddokumentation in der Endoskopie“

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. W. Haupt, Prof. Dr. J. Göhl*  
Genzyme B.V., Niederlande  
Laufzeit: 1998 - 2003

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. P. Klein*  
Fa. Ethicon, Norderstedt:  
Laufzeit: 2000 - 2001

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. W. Haupt, Dr. J. Riese*  
ELAN  
Laufzeit: 2000 - 2001

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. W. Haupt,*  
Biotest Pharma BmbH, Dreieich  
Laufzeit: 2001

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. W. Haupt, Dr. J. Riese*  
Fresenius, Uppsalla  
Laufzeit: 2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. T. Horbach*  
Fa. Dade Behring, Marburg  
Laufzeit: 2000 - 2003.

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. T. Reck*  
Fa. Octopharma  
Laufzeit: 2000 - 2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. T. Reck, PD Dr. R. Ott*  
Fa. Fujisawa  
Laufzeit: 2000 - 2001

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Neumann M, Mayer G, Ell C, et al. (2000) The Erlangen Endo-Trainer: lifelike simulation for diagnostic and interventional endoscopic retrograde cholangiography. *Endoscopy* 32: 906-10.

Horbach T, Schick C.H., Plank C., Reingruber B., Hohenberger W., Carbon R. (2001) Morbide Adipositas im Kindesalter - Indikationen für die laparoskopische Magenbandimplantation. *Klin. Pädiatr.* 213:41

Neumann M, Hochberger J, Felzmann T, et al. (2001) The Erlangen Endo-Trainer. *Endoscopy* 33: 887-90.

Bertram Reingruber, Sigrid Kastl, Christian Stremmel, Peter D. Klein. (2001) Incisional Hernia Repair: Tensiometry for the Selection of the Appropriate Procedure; *Eur J Surg* 2001; 167: 903-908

**Anhang / Appendix**

**Berufungen / Appointments**

Prof. Dr. R. Förster, Lehrstuhl für Immunologie der Medizinischen Hochschule Hannover.

**Habilitationsverfahren**

PD Dr. Med. T. Meyer: „Die Auswirkung der hyperthermen isolierten Extremitätenperfusion auf definierte Resistenzmechanismen maligner Melanome. In vivo Untersuchungen zum Einfluß von Temperatur und Zytostatikum auf die Expression von Resistenzgenen und Heat Shock Proteinen.“

PD Dr S. Kastl: „Veränderungen des Mineralstoffwechsels nach Dünndarmresektion und orthotoper Dünndarmtransplantation an der Ratte sowie deren Auswirkung auf den Knochen.“

PD Dr. R. Ott: „Die komplette Arterialisierung der Pfortader - Wirkung auf Funktion, Morphologie und Regeneration nach Hemihepatektomie beim Schwein.“

**Dissertationen / Doctorate theses**

Dr. med. M. Bennemann: „Der Stellenwert der chirurgischen Behandlung von Lungenmetastasen bei Kindern und Jugendlichen“ (1999)

- Dr. med. Ch. Denzel: „Untersuchungen zur perioperativen Konzentration von Interleukin-6 und Interleukin-10 im Serum und zur Zytokinproduktion im Vollblut bei abdominalchirurgischen Patienten“ (1999)
- Dr. med. G. Dreßel: „Komplikationen der laparoskopischen Cholezystektomie“ (1999)
- Dr. med. V. Friedrichs: „Das Bronchialkarzinom – Diagnostik, Therapie und Ergebnisse an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen in den Jahren 1991 bis 1995“ (1999)
- Dr. med. Ch. Gall: „Die laparoskopische Rektopexie beim Rektumprolaps: eine tierexperimentelle Untersuchung“ (1999)
- Dr. med. W. Goebel: „Regeneration und Funktion der Leber nach 70-prozentiger Erst- und 20-prozentiger Zweitresektion am Modell der Rattenleber“ (1999)
- Dr. med. J. Harrer: „Therapie des Unguis incarnatus mit der VHO-Osthoid-Spange. Eine Alternative zur Emmert-Plastik?“ (1999)
- Dr. med. M. Herbeck: „Exaktes intraoperatives Lymphknotenstaging beim Oesophaguskarzinom im Rahmen des multimodalen Therapiekonzeptes“ (1999)
- Dr. med. dent. J. Kamm: „Entstehung, Morphologie und Klassifizierung kongenitaler Fehlbildungen des Gastrointestinaltraktes“ (1999)
- Dr. med. H. Karrenberg: „Der postoperative Langzeitverlauf nach Darmteilresektion bei Morbus Crohn“ (1999)
- Dr. med. Th. Koch: „Gastrektomie-bedingte Osteopenie bei der Ratte – Untersuchungen zur Pathologie und therapeutischen Wirksamkeit von oralem alkalischeren Calciumcitrat, unter besonderer Beachtung des Grades der Gastrinämie“ (1999)
- Hans-Joachim Kundt, cand. med.: „Periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten im Stadium IV nach Fontaine, eine prospektive Studie über die Möglichkeiten und Aussichten der Extremitätenerhaltung.“ (1999)
- Dr. med. dent. Ch. Mehmel: „Untersuchungen über die Wertigkeit von immunhistochemischen Färbungen im Vergleich zu Hämatoxylin-Eosin-Färbungen bei der Suche nach Venen- und Lymphgefäßinvasionen sowie Nervenscheideninfiltraten durch Tumorzellen beim kolorektalen Karzinom“ (1999)
- Dr. med. S. Meinel: „Die vertikale Gastropplastik nach Mason in der Modifikation nach Laws: Eine prospektive Verlaufsbeobachtung von 26 hochgradig Übergewichtigen Patienten“ (1999)
- Dr. med. L. Pahlke: „Therapiekonzepte bei der Behandlung von Weichteilsarkomrezidiven und -metastasen“ (1999)
- Dr. med. dent. R. Pfersich: „Diagnose, Therapie und Prognose der akuten Mesenterialarterienischämie“ (1999)
- Dr. med. H. Scheuerlein: „Laparoskopische Sigmaresektion bei Divertikulitis“ (1999)
- Dr. med. F. Schönleben: „Die laparoskopisch assistierte und totale laparoskopische Kolonanastomose unter Verwendung des Valtrac-Ringes und eines neuentwickelten Applikatorsystems – eine tierexperimentelle Studie“ (1999)
- Dr. med. dent. M. Bauer: „Hyperinsulinämie beim Menschen – Pathologische Auswirkungen am Beispiel des Insulinoms und physiologische Wirkungen auf den Elektrolyt- und Calciumstoffwechsel“ (2000)
- Dr. med. S. Blos: „Das Zollinger-Ellison-Syndrom“ (2000)
- Dr. med. A. Bogdan: „Dekubitalulzera – Literaturüberblick und Analyse des Krankengutes der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen – Nürnberg“ (2000)
- Dr. med. F. Bschieler: „Untersuchungen zur Modulation der Zytokinproduktion von Zellen der monozytoiden Zelllinie Mono Mac 6 durch das Plasma chirurgischer Patienten mit septischem Krankheitsbild“ (2000)
- Dr. med. R. Croner: „Colon-Resektion bei der Ratte – Untersuchungen zur Homöostase des Mineralstoffwechsels im Langzeitversuch“ (2000)
- Dr. rer. biol. hum. M. Geiger: „Nachsorge und Verlaufsdocumentation maligner Tumore in der Chirurgischen Klinik der FAU Erlangen – Nürnberg“ (2000)
- Dr. med. Ch. Gollwitzer: „Verlauf der Adenosintriphosphat Konzentration während der Hemihepatektomie beim Menschen“ (2000)
- Dr. med. J. Gusinde: „Das Ösophaguskarzinom. Krankengut an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen – Nürnberg von 1976 – 1986. Deskription und Überlebensraten“ (2000)
- Dr. med. S. Kasper: „Interdisziplinäre Tumortherapie an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Eine prospektive Erhebung und Analyse aus der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen“ (2000)
- Dr. med. F. Kossen: „Thymektomie bei Myasthenia gravis“ (2000)
- Dr. med. N. Kraus: „Expression von CD44 und E-Cadherin in kolorektalen Karzinomen“ (2000)
- Dr. med. S. Laganas: „Erfassung nosokomialer Infektionen in der Allgemeinchirurgie“ (2000)
- Dr. med. T. Lebok: „Die Milzverletzung im Rahmen des Polytraumas“ (2000)
- Dr. med. J. Lichte: „Die Häufigkeit von Ulkuszervixblutungen nach Helicobacter pylori Eradikationstherapie – therapeutische Überlegungen“ (2000)
- Dr. med. dent. G. Lösch: „Laparoskopische abdomino-perineale Rektumexstirpation. Postoperativer Verlauf und Komplikationen“ (2000)
- Dr. med. P. Miguel Alurez: „Ist die Pfortaderresektion bei malignen Pankreastumoren gerechtfertigt?“ (2000)
- Dr. med. R. Mörtl: „Morbidität und Letalität der operativen Therapie des kolorektalen Karzinoms. Ergebnisse des Städtischen Klinikums Nürnberg aus den Jahren 1984 – 1989 (Nachbeobachtungszeitraum bis 1992)“ (2000)
- Dr. med. A. Nemsow: „Stapler-Anastomosen zwischen 1975 und 1978. Historie und Fallstudie“ (2000)
- Dr. med. A. Olsen: „Prädiktive Parameter für die Operabilität und Prognose des Pankreaskarzinoms – eine retrospektive Analyse“ (2000)
- Dr. med. A. Polifka: „Der Einfluss von Antrektomie und Fundektomie auf die duodenale Calciumabsorption der Ratte. Untersuchungen zur Pathogenese der „Postgastrektomie-Knochenerkrankungen“ am Modell des „Complete Gastric Bypass“ (2000)
- Dr. med. M. Popp: „Die abdomino-linksthorakale Gastrektomie des Cardiacarzinoms vom Typ II und vom Typ III“ (2000)
- Dr. med. S. Remke: „Immunhistochemische Identifizierung der Tumormarker DCC, nm23 und E-cadherin im Rektumkarzinom und deren Aussagekraft in Hinsicht auf die Prognose“ (2000)
- Dr. med. Antje Schmidt: „Pankreastrauma. Ambivalenz einer symptomarmen und zugleich fulminanten Verletzung – Retrospektive Studie mit Langzeit-Follow-up“ (2000)
- Dr. med. D. Viatchky: „Das kolorektale Karzinom im Vergleich zwischen dem Notfallkrankenhaus in Sofia und der Chirurgischen Universitätsklinik in Erlangen“ (2000)
- Dr. med. G. Wasmeier: „Die Struma maligna. Ein Beitrag zu Diagnostik, Therapie und Überleben“ (2000)
- Dr. med. S. Yedibela: „Heterotope Transplantation der Aortenklappe an der Ratte – Ein Modell für die Verkalkung der bioprothetischen Herzklappe am Menschen und deren Verhinderung mittels Alkali-Citrate“ (2000)
- Dr. med. T. Zörcher: „Der Einfluss der Gastrektomie auf die duodenale Calciumabsorption der Ratte. Untersuchungen zur Pathogenese der „Postgastrektomie-Knochenerkrankung“ am Modell des „Complete Gastric Bypass“ (2000)
- Torsten Böhme, cand. med.: „Langzeitergebnisse nach pedalem Bypass“ (2001)
- Susanne Bustami: „Präoperative Veränderungen der zellvermittelten Immunreaktion des Serum-Albuminspiegels und des Differentialblutbildes vor abdominalchirurgischen Operationen und deren Assoziation mit septischen Komplikationen im postoperativen Verlauf“ (2001)
- Christian Dreßler: „Die isolierte Extremitätenperfusion in der Therapie des malignen Melanoms. Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung neuer Chemotherapeutika für die isolierte Extremitätenperfusion am Beispiel von Vinblastin“ (2001)
- Erwin Geister: „Radiologische Anastomosenkontrolle nach Operationen am oberen Gastrointestinaltrakt“ (2001)
- Rene Hennig: „Pankreastransplantation bei der Inzucht-Ratte. Bedeutung des Empfängerpankreas und der venösen Ableitung des Transplantatpankreas für die Entstehung der Hyperglukogonämie nach Pankreastransplantation“ (2001)
- Klaus Höfner: „Perioperative Bestimmung der Oberflächenantigenexpression und der Zytokinproduktion von Leukozyten mit Hilfe der Durchflußzytometrie“ (2001)
- Gudrun Hofmann: „Langzeitfolgen der Pankreastransplantation auf den Knochen- und Mineralstoffwechsel bei der Inzuchtratte“ (2001)
- Holger Hoseus: „Systemische und peritoneale Interleukin-6-Produktion abdominalchirurgischer Patienten“ (2001)
- Michael Houf: „Das Plattenepithelkarzinom des Anus. Diagnostik, Therapie und Verlauf von 59 Patienten“ (2001)
- Doris Kalb, cand. med.: „Der Einfluss gefäßchirurgischer Voroperationen auf die Durchgängigkeit femoro-poplitealer Bypasses aus Gore-Tex auf das I. bzw. II. Poplitealsegment“ (2001)
- Christian Knorr: „Expression von Hitzeschockproteinen während der isolierten Extremitätenperfusion in der Therapie des malignen Melanoms“ (2001)
- Eva-Maria Mamarzadeh-Ashtiani: „Vergleich der Operationsmethoden bei Rezidivleistenbrüchen“ (2001)

Andreas Metzger: „Das Phäochromozytom als mögliche Erscheinungsform hereditärer Syndrome. Screening zum Auffinden multipler endokriner Neoplasien an Patienten mit bekanntem Phäochromozytom“ (2001)

Heidrun Obbarius: „Die Divertikulitis des Kolons. Vergleich der chirurgischen mit der konservativen Therapie“ (2001)

Heike Pojda, cand. med.: „Die Folgen des Bypassverschlusses: Eine retrospektive Studie über 283 verschlossene femoro-popliteale GORE-TEX Bypasses auf das erste oder zweite Poplitealsegment“ (2001)

Martin Primbs, cand. med.: „Stadienvergleich nach 676 retrospektiv untersuchten supragenaalen femoropoplitealen Bypassimplantationen mit PTFE (Gore-Tex)“ (2001)

Ute Reichl: „Postoperative Komplikationen und Letalität nach D3-Lymphknotenresektion beim in kurativer Absicht operierten Magenkarzinom“ (2001).

Thomas Schneider: „Retrospektive, familienanamnestische Erhebung der Häufigkeit von HNPCC bei Mehrfachmalignompatienten mit kolorektaler Beteiligung im Krankengut der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg“ (2001)

Michael Schuller: „Prophylaktische Einlage von Robinson-Drainagen nach elektiven Kolonresektionen mit intraperitonealer Anastomose: Eine prospektive randomisierte klinische Studie (Zwischenauswertung)“ (2001)

Rebecca Maria Schwalb, cand. med.: „Farbduplexsonographische Nachbeobachtung von infrainguinalen Bypassen. Gibt es einen Vorhersagewert für einen drohenden Bypassverschluss“ (2001)

Timo Seitz: „Transplantation eines Segments der herznahen in die infrarenale Aorta bei der Ratte. Untersuchung zur Wirkung von oralem Magnesium auf den Mineralstoffwechsel und den Gehalt an Calcium, Magnesium und Phosphor der transplantierten Aorta“ (2001)

Wolfgang Steinbach: „Pankreastransplantation bei der syngeneten Ratte - Wirkung auf den Inkretineffekt“ (2001)

Susanne Sturm: „Analyse der mit Bioimpedanzmesstechnik ermittelten Körperwasserverteilungen von Untriatleten vor und nach einem Ausdauerwettkampf unter Berücksichtigung ihres Ernährungsstatus und Leistungsstatus“ (2001)

Reinhilde Werner: „Aortobifemorale Gefäßprothesen aus gestricktem Dacron®-Doppelvelours. Langzeitergebnisse verschiedener Beschichtungsmaterialien“ (2001)

Christian Weinzierl: „Bestimmung des Hydratations- und Ernährungsstatus von Teilnehmern eines Ultratrathlons mit der Bioimpedanzmessmethode“ (2001)

Alexandra Welk: „Das Lokalrezidiv beim Rektumkarzinom 1978 - 1994“ (2001)

Andrea Wieluch: „Ergebnisse der chirurgischen Therapie des Pankreaskopfkarzinoms und des periampullären Pankreaskarzinoms (1986-1996): Beurteilung der präoperativen bildgebenden Diagnostik und Auswirkung diverser Parameter auf die Prognose“ (2001)

#### Abgeschlossene Facharztausbildung

Dr. K. Günther, Chirurgie

Dr. V. Müller, Chirurgie

Dr. O. Schmidt, Chirurgie

Dr. U. Stadelmaier, Chirurgie

Dr. H. Weber, Chirurgie

PD Dr. W. Haupt, 2001, Abgeschlossene Weiterbildung Visceralchirurgie

#### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. Dr. med. W. Hohenberger

Mitglied des Vorstandes der Bayerischen Krebsgesellschaft seit 1994

Mitglied des Vorstandes des Tumorzentrums der Universität Erlangen-Nürnberg 1995 bis 2000

Mitglied der Kommission Klinische Studien der Deutschen Krebsgesellschaft seit 1999

1. Vorsitzender der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Krebsgesellschaft seit 1999

Council-Member seit 1999 und Präsident 2001/2002 der European Association of Coloproctology

Mitglied des Ausschusses seit 1995 und 1. Vorsitzender 1997/1998 der Vereinigung der Bayerischen Chirurgen e.V.

Mitglied des Ausschusses seit 1993 und Präsident 2001/2002 der Vereinigung der Gastroenterologen in Bayern e.V.

Mitglied des Medizinischen Beirates der Deutschen Krebshilfe e.V. seit 2001

Mitglied des Arbeitskreises „Krankenhaushygiene“ der AWMF seit 2001

Prüfer der Bayerischen Landesärztekammer für die Facharztbezeichnung Chirurgie und Schwerpunktbezeichnung Viszeralchirurgie

Mitglied des wissenschaftlichen Gremiums zur Erarbeitung der Leitlinien solider Tumoren sowie des Gremiums zur Erarbeitung der EBM-Leitlinien Rektumkarzinom der AWMF, der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie

Mitherausgeber und Fachherausgeber Chirurgie des Therapiehandbuchs Mitglied des wissenschaftlichen Beirates Chirurgische Gastroenterologie

Mitglied des wissenschaftlichen Beirates des Handchirurg

Mitglied des wissenschaftlichen Beirates von Colorectal Disease

Mitglied des wissenschaftlichen Beirates von Digestive Surgery

Prof. Dr. med. J. Göhl

Ordentliches Mitglied der W.H.O. - Melanoma Group

Priv. Doz. Dr. med. W. Haupt

Mitglied im Fellowship - Committee der Surgical Infection Society Europe

Priv. Doz. Dr. med. W. Lang

Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie, Mitglied der Ultraschallkommission

Mitglied des Prüfungsausschusses für den Schwerpunkt Gefäßchirurgie der Bayerischen Landesärztekammer

Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin

Mitglied der International Society of Endovascular Specialists

Dr. med. H. Weber

Leiter des AK Telemedizin der CATC (Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Telematik und Computerassistierte Chirurgie) der Dt. Gesellschaft für Chirurgie

#### Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Baeten C, Bailey R, Bakka A, Belliveau P, Buie W, Burnstein M, Cavina E, Christiansen J, Coller J, Galandiuk S, Girona J, Lange J, Madoff R, Matzel K E, Pahlmann L, Parc R, Reilly J, Thorson A, Vernava A, Wexner S: „Best Clinical Paper“ American Society of Colon and Rectal Surgeons, 100th Annual ASCRS Convention: Safety and efficacy of dynamic graciloplasty for fecal incontinence: Report of a prospective multicenter trial, Washington, Mai 1999

Matzel K E, Stadelmaier U, Enck P, Hohenfellner M, Dahms S, Hohenberger W: Posterpreis der 76. Tagung der Vereinigung der Bayerischen Chirurgen e.V.: Ist die motorische Innervation des externen analen Sphinkters symmetrisch?, München, 1999

Meyer T: Reisestipendium der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie zum 100. Japanischen Chirurgenkongress nach Tokyo, 12. - 14. April 1999

Meyer T: Förderpreis in Höhe von 5000,- DM von der Dr. Ernst und Anita Bauer-Stiftung für eine Forschungsreise zu internationalen Krebszentren in den USA, November 1999

Kessler H: Erster Preis für den besten Vortrag mit dem Titel "Preliminary Experience with Laparoscopic Intestinal Surgery for Complex Crohn's Disease" beim jährlichen Kongreß der New York Society of Colon and Rectal Surgeons, New York, NY, 18. März 1999

Herbeck M, Horbach T, Putzenlechner C, Lang W: Gedeckt perforiertes Aneurysma der Arteria lienalis während der Schwangerschaft; Posterpreis: 15. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie, Friedrichshafen, 2. bis 5. Juni 1999

Wietek B, Stottrop K, Schnitzler A, von Giesen H J, Arendt G, Krzan M, Deletis V, Hohenfellner M, Matzel K E, Enck P: Posterpreis Falk Symposium No. 118: Nicht-neoplastische Erkrankungen des Anorekts. Ist die sensorische und motorische Beckenboden-Innervierung asymmetrisch?, München, 2000

Kessler H: Stipendium der Japanischen Gesellschaft für Chirurgie zur Teilnahme am 100. Jahreskongreß der Gesellschaft in Tokio vom 12. Bis 14. April 2000, verbunden mit der Einladung zu einem Vortrag über laparoskopische Operationstechniken bei komplizierten Fällen von Morbus Crohn

Beese U, Meister R, Lang W, Dinkel M: Cerebrale Oxygenierung und neuropsychologische Defizite in der Carotischirurgie; Posterpreis: 16. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie, Nürnberg, 5. bis 8.4.2000

Kessler H: Stipendium der Japanischen Gesellschaft für Chirurgie zur Teilnahme am 101. Jahreskongreß der Gesellschaft in Sendai vom 11. Bis 13. April 2001, verbunden mit der Einladung zu einem Poster mit Vortrag über „Laparoscopic Ultrasonography versus Contrast Enhanced CT Scan for Liver Assessment - Results of a Prospective Blinded Study in Patients Undergoing Colorectal Carcinoma Surgery“

Matzel K E, Stadelmaier U, Bittorf B, Hohenberger W: Posterpreis der 78. Tagung der Vereinigung der Bayerischen Chirurgen e.V., Murnau 2001: Therapie postoperative Inkontinenz nach Rektuzmresektion durch bilaterale sakrale Spinalnervstimulation

Wutke R, Fellner C, Janka R, Lang W, Bautz W, Fellner F: Native und Kontrastmittelunterstützte MR-Angiographie der Carotiden im Vergleich zur selektiven i.a. DAS; Posterpreis: Gemeinsame Jahrestagung der Gesellschaften für vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie Deutschland, Schweiz, Österreich, Hamburg, 19. bis 22. September 2001

H. Weber, S. Eder, D. Böckler, W. Lang: "Olympischer Gedanke in der Telemedizin - Dabeisein ist Alles oder Höher, weiter, schneller?"; XXII. International Vascular Workshop, 11.-18.03.2001, Leogang, Österreich; ausgezeichnet mit dem Honorary President's Cup 2001

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses**

Gefäßchirurgischer Workshop mit Hospitation im Operationssaal; Thema: Diabetischer Fuß, Erlangen, 29. Januar 1999

Indikation und Durchführung von Carotisoperationen, Fortbildungsveranstaltung des Hausärztereins Erlangen e.V., Erlangen, 17. April 1999

Krankenhaus zum Anfassen - Was geschieht im OP; Tag der offenen Tür; Erlangen, 24.04.1999

Duplex-Verfahren (einschl. Farbcodierung) in Kombination mit cw-Doppler extremitätenversorgende Gefäße, Grundkurs nach den KVB-Richtlinien in Zusammenarbeit mit der Ultraschall-Schule Erlangen, Erlangen, 17. bis 19. Juni 1999

Workshop Endoskopische Interventionen am oberen Gastrointestinaltrakt - Verwendung von Fibrinkleber, Erlangen, 15.-16.7.1999

Moderne Gefäßdiagnostik, Beteiligung am klinisch-radiologischen Kolloquium, Institut für Diagnostische Radiologie (Prof. Dr. med. W. Bautz), Erlangen, 29. September 1999 / 5. Juli 2000

Farbdoppler-Workshop: „Farbdopplersonographie Varizen, Venenthrombose, Carotis, Vertebralis“, Erlangen, 8.10 - 9.10.1999

Qualitätsmanagement - Eine interdisziplinäre Herausforderung - Lösungswege am Klinikum; Erlangen, 14.10.1999

Chirurgische Fortbildungstage, Erlangen, 18.10. - 20.10.1999

„Medizin - Technik - Gesundheits - Forum Erlangen 99“ in der Heinrich-Lades-Halle, Erlangen vom 3.-5.12.1999

Gefäßchirurgischer Workshop mit Hospitation im Operationssaal; Thema: Carotis-Chirurgie, Erlangen, 28. Januar 2000

„Gesundheitsmesse 2000“, Nürnberg vom 28.-30. April 2000, Neue Trends in der Angiochirurgie, Interdisziplinäres Medizin-Forum Ebermannstadt, Ebermannstadt, 6. Mai 2000

Farbdoppler-Workshop: „Venendiagnostik, extracranielle Hirngefäße, abdominelle und retroperitoneale Gefäße“, Erlangen, 5. - 7. Mai 2000/ 13. - 15. Oktober 2000/ 11. - 13. Mai 2001/ 19 - 21. Oktober 2001

Internationales Symposium und Workshop „Laparoskopische kolorektale Chirurgie“, Erlangen, 15. - 16. Mai 2000

38. Tagung der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Endoskopie (CAE), Erlangen, 4. - 7. Oktober 2000

25 Jahre hypertherme Extremitäten-Perfusion: Ergebnisse und Perspektiven, Erlangen, 18.12.00

Gesprächs- und Diskussionsforum Gefäßtherapie, Thema: Carotischirurgie und Stellenwert alternativer invasiver Behandlungsmethoden. Qualifizierte Fortbildung (Bayerische Landesärztekammer) für niedergelassene Internisten und Neurologen, Erlangen, 21. Februar 2001

Indikation zur Carotisoperation, Fortbildungsveranstaltung für niedergelassene Internisten und Neurologen, Erlangen, 21. Februar 2001

Ergebnisse des Qualitätsmanagements Carotischirurgie, Fortbildungsveranstaltung für niedergelassene Internisten und Neurologen, Erlangen, 21. Februar 2001

Übertragung einer laparoskopischen Sigmaresektion zur CeBit Computermesse nach Hannover, 9. 3. 2000

Tele-Videoconference „Difficult Decisions in Colorectal Surgery“; 10th Annual Coloproctology Meeting of the Hungarian Surgical Society; Debrecen, March 23, 2001

Übertragung einer laparoskopischen Sigmaresektion zum 118. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie in München, 4. 5. 2001

„25 Jahre Stomatherapie in Erlangen“, Erlangen, 21.09.2001

„25 Jahre Rationelle Diätetik“; 2. Wissenschaftliche Tagung des Berufsverbandes Deutscher Ernährungsmediziner, Erlangen, 28. - 29. September 2001

Übertragung einer laparoskopischen Sigmaresektion zum World Congress of High-Tech in Medicine in Hannover, 16. 10. 2000



## Abteilung für Kinderchirurgie

Division of Paediatric Surgery

Krankenhausstraße 12, D-91054 Erlangen.

Tel.: ++49 (0)9131/85-32923.

Fax: ++49 (0)9131/85-34432

**Ansprechpartner / Contact:**

**Prof. Dr. med. Hans Peter Hümmel**

Tel.: ++49 (0)9131/85-32923.

Fax: ++49 (0)9131/85-34432

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Hans Peter Hümmel	Prof. Dr. med.	peter.huemmer@chir.imed.uni-erlangen.de	
<i>Leiter der Abteilung / Head of the Division</i>			
Roman Th. Carbon	Priv.-Doz. Dr.	roman.carbon@chir.imed.uni-erlangen.de	

### Forschungsschwerpunkte

- Thoraxdeformitäten (Pathogenese; neue und „minimal invasive“ Behandlungsmethoden)
- Gastrointestinale Fehlbildungen
- Stuhlkontinenz
- Chirurgische Onkologie des Kindesalters, Metastasen Chirurgie
- Minimal invasives Gewebemanagement
- Laparoskopische und thorakoskopische Techniken und Hilfsmittel
- Implantate
- Qualitätssicherung, Dokumentation, Patientenaufklärung und Arztrecht

### Research Focus

- Thoracic wall malformations (pathogenesis; innovative and minimally invasive procedures)
- Gastrointestinal malformations
- Constipation, Continence
- Surgical pediatric oncology
- Minimally invasive tissue management
- Laparoscopic and thoracoscopic techniques / support
- Medical implants
- Quality management, filing and documentation, informed consent and medicolegal aspects



## 1. Studien und Kooperation

- 1.) Minimal invasive Kinderchirurgie (MIKC) (Prof. J. Waldschmidt, Berlin. European Surgical Institute Hamburg. PD H. Till, Dr. von Haurersches Kinderspital München. G. Berci, Cedars-Sinai Medical Center, Endoscopic Research, Los Angeles)
- 2.) Instrumentenentwicklung für MIKC (PD Carbon mit Prof. M. Popp, Forschungszentrum Karlsruhe. Prof. G. Bueß, Tübingen. GIMM Surgical Instruments, Tuttlingen.)
- 3.) Diamantbeschichtete u.a. Metall-Implantate (Dr. S.I. Simon in Zusammenarbeit mit Abt. f. Unfallchirurgie, Prof. Dr. F.F. Hennig, und Lehrstuhl für Werkstoffkunde und Technologie der Metalle, Prof. Dr. R.F. Singer)
- 4.) Biokompatible Werkstoffe (PD Carbon mit Prof. Wintermantel, ETH Zürich. Tutogen Medical GmbH Neunkirchen am Br.)
- 5.) Gewebemanagement bei biodegradablen Trägern (Prof. H. Mughrabi, Inst. f. Werkstoffwissenschaft I, Erlangen. K.B. Isaacson, Harvard Medical School. Nycomed Pharma GmbH Unterschleißheim und Wien, Aventis Behring, Liederbach. Genzyme Biosurgery, Neu Isenburg)
- 6.) Gewebetransplantation (Prof. Dr. Hans-Jürgen Pesch) Studie Dt. Ges. Kinderchirurgie: „Morbus Hirschsprung und verwandte Erkrankungen des zentralen Nervensystems“ (Dr. M. Schreiber. Leitung Prof. Holschneider, Köln)
- 7.) Studie RET-Protoonkogen-Polymorphismen und EDNRB Polymorphismen bei Morbus Hirschsprung (Dr. M. Schreiber, Leitung Prof. H.K. Schackert und Prof. D. Roesner, Dresden)
- 8.) Studien der Ges. f. Kinderchirurgie: Dokumentation und Evaluation von Qualitätsstandards, Patientenaufklärung (Dr. S.I. Simon, Zusammenarbeit Prof. Hofmann-von Kapherr/Mainz, PD Schmidtenbecher/Regensburg u.a.)
- 9.) Studie „Orchidopexie“ der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie
- 10.) Ösophagusatresiestudie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie
- 11.) Nationale und internationale kideronkologische Studien in Zusammenarbeit mit Kinderklinik Erlangen
- 12.) Kinderchirurgische Leitlinienentwicklung, Konsensuskonferenz (Leitung Prof. Joppich, München)

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

- Carbon R., S. Lugauer, U. Geitner, A. Regenfus, M. Böswald, J. Greil, T. Bechert, S.I. Simon, H.P. Hümmer, J.P. Guggenbichler (1999) Reducing catheter-associated infections with silver-impregnated catheters in long-term therapy of children. *Infection* 27, Suppl.1, 69-73
- Fitze G., M. Schreiber, Eberhard Kuhlisch, H.K. Schackert, D.(1999) Association of RET protooncogene codon 45 polymorphism with Hirschsprung disease. *Am. J. Hum. Genet.* 65: 1469-73
- Frenzel S., H.P. Hümmer, M. Überall, H.G. Dörr (1999) Biadrenales Phäochromocytom bei einem Jungen. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 147: 477-479
- Schroth M., S. Razeghi, U. Jänig, H.P. Hümmer, J.D. Beck, J. Greil (1999) Solid-pseudopapillary Tumor of the Pancreas in a twelve year old boy. *Medical and Pediatric Oncology* 33: 508-509
- Simon S., M. Schreiber, H.P. Hümmer, H. Rupprecht, F. Schulz, R.Th. Carbon. (1999) Monatsschr Kinderheil. 147, S. Trichterbrust und akuter Magenvolvulus: Ungewöhnliche Befunde bei der Spätmanifestation kongenitaler Zwerchfelldefekte. 814-816

- Simon S., H.P. Hümmer, R. Carbon, H. Lauffer, D. Wenzel, T. Kirchner (1999/2000) Myasthenia gravis juvenilis. Erfahrungen mit der chirurgischen Behandlung. *Pädiat. Prax.* 57, 113-120
- Carbon R.(2000) Thoraskopie. In: Chirurgie im Kindesalter. Hrsg.: Willital G.H., Lehmann R.R.. Spitta, Balingen: 934-942
- Carbon R., S. Baar, M. Schreiber, H.P. Hümmer, J. Waldschmidt (2000) Neue Möglichkeiten der MIC in der Kinderchirurgie. In: Wissenschaftliche Referate der Vereinigung der Bayerischen Chirurgen. Hrsg.: Jauch K.W., Bauer H., Metak G.. Hieronymus, München: 45-46
- Hümmer H.P. (2000) Urologische Aspekte anorektaler Fehlbildungen. Buchbeitrag. In: A. Sigel, R. Ringert (Hrsg.): Kinderurologie. Springer
- Ott R., R. Kraemer, P. Martus, M. Bussenius-Kammerer, R. Carbon, H. Rupprecht (2000) Prognostic value of trauma scores in multiply injured pediatric patients. *J. Trauma* 49, 4, 729-736
- Schmidt O., S. Simon, R. Schmitt, F. Bremer, W. Hohenberger, W. Haupt (2000) Volumetrie von Pleuraergüssen bei multimorbiden postoperativen Patienten einer operativen Intensivstation. Vergleich von Sonographie und Thoraxbetaufnahme. *Zentralbl Chir* 125, 375-379
- Sigel A., R. Carbon (2000) Verletzungen der Harnorgane bei Kindern. In: Kinderurologie. Hrsg.: Sigel A., Ringert R.H.. Springer, Berlin, 369-386
- Simon S., H.-G. Dörr, M. Schreiber, W. Hohenberger, H.P. Hümmer (2000) Stellenwert des Operationszeitpunktes der prophylaktischen Thyreoidektomie beim familiären medullären Schilddrüsenkarzinom im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilk*, 148: 1098-1100
- Baar S., C. Schörner, M. Röllinghoff, M. Radespiel-Tröger, H.P. Hümmer, R.T. Carbon (2001) Collagen Patches Impregnated with Antimicrobial Agents Have High Local Antimicrobial Efficacy and Achieve Effective Tissue Gluing. *Infection* 29, 27-31
- Carbon R.T., S. Baar, S. Simon, J. Gusinde, H.P. Hümmer (2001) Innovative minimal invasive Kinderchirurgie. In: Wissenschaftliche Referate der Vereinigung der Bayerischen Chirurgen e.V.. Hrsg.: Bühren V., Bauer H., Metak G.. Hieronymus, München, 71-72.
- Hümmer H.P., R. Carbon, M. Schreiber, S. Simon (2001) Konventionelle oder minimal invasive Trichterbrustkorrektur? Indikationen, Risiken Ergebnisse. *Monatsschr Kinderheilk* 149. Band, Suppl. 2, 223-224
- Lang T., H.P. Hümmer, R. Behrens (2001) Balloon Dilation is Preferable to Bougienage in Children with Esophageal Atresia. *Endoscopy* 33: 329-335
- Naehrlich L., R. Carbon, T. Lang, R. Behrens (2001) Zwei seltene Komplikationen der perkutanen endoskopischen Gastrostomie: Pylorusobstruktion und gastrokologische Fistel bei einem Patienten. *Klin. Pädiatr.* 213: 329-331
- Schmidt J., J. Fechner, B. Fritsch, B. Schmitz, R. Carbon, W. Rösch, S. Albrecht (2001) Propofol/Remifentanil versus Sevofluran/Remifentanil zur Anästhesie bei Unterbaueingriffen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. *Anaesthesist* 50, 757-766

## 2. Gewebemanagement / vliesgebundene Klebung

Konventionelle chirurgische Methoden des Gewebemanagements (elektrisches, piezoelektrisches, photothermisches Instrumentarium) können beim Verschluss / Versiegeln größerer Leckagen an Organsystemen versagen. Eine Möglichkeit bietet hier biologisch / chemisches Gewebemanagement mit Hilfe von Klebetechniken. Zu unterscheiden sind biologische, synthetische und Kombinationskleber. Für interne Klebungen bieten sich biodegradable Systeme an.

Die Evaluierung der diversen Klebesysteme hinsichtlich Praktikabilität, Tauglichkeit für minimal invasive Verfahren (MIC), Modulierbarkeit und der werkstoffwissenschaftlichen Charakteristik (Zugfestigkeit, Klebefestigkeit) ist erforderlich, um eine Implementierung bei klinischen Indikationen durchführen zu können. Bisher haben sich biologische ready-to-use-Systeme auf humaner Fibrinogenbasis mit equinen Kollagenen als Träger nicht nur als praktikabel, sondern auch als

höchst physiologisch hinsichtlich des Einsatzes in dynamischen Oberflächenmodellen (Lunge) erwiesen. Hinsichtlich Klebefestigkeit in ex-vivo Modellen (CCP, Perfusionsanlage) können hoch signifikant höhere Werte ausgewiesen werden als bei allen anderen Klebverfahren (flüssig, prepare-to-use). Auch für Modularität (z.B. antimikrobielle Beschichtung) bestehen hoch signifikant höhere Effizienz als bei konventionellen Präparationen. MIC-Applikationen wurden durch die Entwicklung eines Instruments (AMISA) ermöglicht. Applikationen mit dem Ziel des Tissue-Engineerings erscheinen vielversprechend und werden derzeit projektiert. Klinisch werden durch ready-to-use-Systeme Indikationserweiterungen besonders im MIC-Bereich, Komplikationsminimierungen und nach EbM-Methodik diverse pharmakoökonomische Effekte erzielt.

### Tissue management / fleece-bound sealing

Conventional surgical methods of tissue management (electrical, piezoelectric, photothermal instruments) can fail when attempting closure / sealing of larger leaks on organ systems. One possibility in this case is biological / chemical tissue management with the aid of gluing techniques. Biological, synthetic and combination sealants need to be differentiated here. Biodegradable systems provide a solution for internal sealing.

The diverse gluing systems need to be evaluated with respect to their practicability, suitability for minimally invasive procedures (MIS), adaptability and their technological characteristics (tensile strength, adhesive strength) so that they can be implemented for clinical indications. Thus far, biological ready-to-use systems with human fibrinogen as the basis and equine collagens serving as the fleece are not only practicable, but indeed have proven to be "most physiological" in terms of their performance in dynamic surface models (lung). Regarding the adhesive strength in ex vivo models (CCP, perfusion model), highly significantly higher values were found for these ready-to-use systems than for all the other gluing techniques (liquid, prepare-to-use). Also a highly significantly higher efficiency was found in terms of the adaptability (e.g. antimicrobial coating/impregnation) compared with conventional preparations. The development of a special instrument (AMISA) has made MIS applications possible. Applications with the aim of tissue engineering appear promising and are currently being investigated. The ready-to-use systems have expanded the range of clinical indications, especially in the MIS sector, minimised complications and as shown by evidence-based medicine, have achieved diverse pharmaco-economic effects, as well.

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: PD Carbon  
Verschiedene Industriemittel

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

- Carbon R., M. Thias, S. Simon, S. Baar, H.P. (1999) Hümmer: Innovative tissue management in MIS. *Min. Invas. Ther. & Allied Technol.* 347-353
- Carbon R. (2000) Innovatives Gewebemanagement in der minimal invasiven Chirurgie. Die vliesgebundene Klebung. Urban & Vogel, München
- Carbon R.T., C. Schoerner, H. Mughrabi, H.P. Huemmer, S. Baar (2000) Innovative management of critical tissue defects - spectrum of fleece-bound sealing with TachoComb®. In: *Trauma, Shock, Inflammation and Sepsis*. Hrsg.: Faist E.. Monduzzi Editore, Bologna: 607-617
- Carbon R.T. (2001) Klebung als Gewebemanagement - historische, werkstoffwissenschaftliche und klinisch-praktische Grundlagen. In: *Gewebeklebung in der Chirurgie*. Hrsg.: Ringe B., Thieme, Stuttgart, 1-15
- Carbon R.T., S. Baar, Ch. Schoerner, H. Mughrabi, H.P. Huemmer (2001) Tissue sealing concept - evaluation of biodegradable fleece-bound sealing. History, material science and clinical application. In: *Tissue engineering and biodegradable equivalents: scientific and clinical applications*. Lewandrowski K.U., Trantolo D.J., Altobelli D.E., Gresser J.D., Wise D.L., Yaszemski M.J. (eds.). Marcel Dekker, New York. 587-650
- Carbon R.T., S. Baar, J. Gusinde, H.P. Hümmel, S.I. Simon (2001) Innovative Klebung der Milz in der minimal invasiven Kinderchirurgie. *Chir Gastroenterol*, 17, 167-174
- Carbon R.T., S. Baar, J. Waldschmidt, H.P. Hümmel, S. Simon (2001) Minimal invasive Kinderchirurgie: Entwicklung und Fortschritte durch innovative Technologie. Die ATCS-Klebung. *Klin Pädiatr* 213: 99-103
- Carbon R.T. (2001) Gewebeklebung in der Kinderchirurgie. In: *Gewebeklebung in der Chirurgie*. Hrsg.: Ringe B., Thieme, Stuttgart, 84-97.
- Carbon R.Th., S. Baar, J. Gusinde, H.P. Huemmer, K.J. Baer (2001) Tissue sealing concept in minimally invasive surgery in children. *Pediatr. Endosurg. & Innovat. Techn.* 5: 5-12

### 3. Chemical Vapor Deposited (CVD) diamantbeschichtete Titanimplantate

Einleitung: Der Werkstoff Ti-6Al-4V besitzt aufgrund seiner hohen spezifischen Härte, exzellenten Biokompatibilität und hohen Korrosionsbeständigkeit eine vielseitige Anwendung in der Medizin. Nachteilig ist die unzureichende Abriebfestigkeit, was klinisch eine begrenzte Langzeitstabilität von Skelettimplantaten zur Folge hat. Diamant besitzt eine Reihe herausragender Eigenschaften, die seine Anwendung als abriebfeste Oberflächenbeschichtung attraktiv erscheinen lassen. Dazu gehören die höchste Härte aller bekannter Materialien und die chemische Beständigkeit gegen fast alle Säuren und Laugen. Mit dem Ziel eine biologisch hochkompatible und festhaftende Oberflächenbeschichtung zu finden, wurden CVD diamantbeschichtete Titanimplantate hergestellt und im Tiermodell bezüglich mechanischer und osseointegrativer Eigenschaften getestet.

Material und Methoden: In einem transkortikalen Kaninchenmodell (n=54) wurden je 3 CVD diamantbeschichtete Titanimplantate (Ti-6Al-4V) und als Kontrollgruppe 3 unbeschichtete Titanimplantate randomisiert monokortikal in die Unterschenkelknochen implantiert. Die Implantatliegedauer lag bei 3, 6 und 12 Wochen. Nach der Tiertötung wurden zylindrische Prüfkörper zur Durchführung eines Push-out Tests und Schrauben zur Durchführung eines Removal Torque Tests herangezogen. Nach der biomechanischen Prüfung wurden alle CVD diamantbeschichteten Implantate einer qualitativen rasterelektronenmikroskopischen Analyse unterzogen. Eine histomorphometrische Analyse diente der Be-

stimmung des direkten Knochen-Implantat-Kontaktes.

Ergebnisse: Anhand der Ausdruckskräfte und Drehmomentsmessungen aus der mechanischen Prüfung liess sich die Grenzflächenfestigkeit für die untersuchten Oberflächen in Abhängigkeit von der Implantatliegedauer evaluieren. Diamantbeschichtete Implantate zeigten niedrigere mechanische Werte in der 3 Wochen Gruppe auf, befanden sich aber mit Zunahme der Implantatliegedauer auf höherem Niveau. Diamantabrieb oder Materialrisse wurden rasterelektronenmikroskopisch nicht nachgewiesen. Der direkte Knochen-Implantat-Kontakt diamantbeschichteter Implantate lag zu allen Beobachtungseinheiten höher als der unbeschichteter Titanimplantate.

Schlussfolgerungen: Die gewählte CVD Diamant Implantat-Oberflächenbeschichtung zeichnet sich durch eine hohe Haftfestigkeit und hervorragende Osseointegration aus. In der medizinischen Anwendung kann hierdurch eine Optimierung des Implantat-Oberflächenverbundes, insbesondere bei lasttragenden Implantaten erzielt werden, um Titanabrieb zu verhindern.

Projektleiterin: **Dr.med. Stefanie-Isabell Simon**

## Chemical Vapor Deposited (CVD) Diamond Coated Titanium Implants

Introduction: The titanium alloy Ti-6Al-4V finds wide application in biomedicine due to its high specific strength, biocompatibility and corrosion resistance, however, the wear behavior is unsatisfactory. A relationship between particulate wear debris and implant failure is well established. Diamond has many superior, desired characteristics as a wear retardant coating surface. It is a nonirritating material, completely immune to body liquids, and is extremely hard. Because these ultimate properties CVD diamond coated titanium implants were tested in an animal model, to investigate tribological properties and osseointegration.

Materials and Methods: 54 adult rabbits were used in this study. Three diamond coated and three uncoated titanium (Ti-6Al-4V) implants were inserted monocortically in each rabbit tibia. At the end of the experimental periods (3, 6 and 12 weeks) cylindrical implants were used for push-out tests and screws for removal torque tests. After the mechanical testings qualitative scanning electron microscopy (SEM) analyses of all CVD diamond coated implants were performed.

Histomorphometrical analysis was initiated to investigate the direct bone-to-implant contact.

Results: Diamond coated implants showed lower mechanical values after 3 weeks of implant insertion, but higher values in comparison to uncoated titanium implants 12 weeks after implant insertion. Neither breakages nor fractures were observed by SEM analysis. The percentage of direct bone-to-implant contact of CVD diamond coated samples was higher in every observation period in comparison to uncoated titanium alloys.

Conclusion: In conclusion diamond coated titanium implants could provide both a biocompatible and a mechanically stable surface. Therefore, an improvement of the coating-substrate interface was found, especially for functionally loaded implants, in order to prevent titanium wear debris.

Principal Investigator: **Dr.med. Stefanie-Isabell Simon**

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Simon S., M. Rüffer, F.F. Hennig, R. Stang (2001) Osseointegration diamantbeschichteter Titanimplantate im transkortikalen Kaninchenmodell. Zeitschrift Biomaterialien, 2. Jahrgang, Heft 2/3

### Anhang / Appendix

#### Habilitationsverfahren

Carbon, R.T.: Gewebemanagement in der minimal invasiven Kinderchirurgie. Experimentelle Evaluation biodegradabler Träger und Entwicklung von Applikatoren zur Gewebeklebung. Med. Fak. Erlangen 1999.

#### Dissertationen / Doctorate theses

Baar, S.: Antimikrobielle Wirksamkeit imprägnierter Kollagenvliese und Änderung der werkstofflichen und physikalischen Eigenschaften (Ref. 10/1999)

Besold, Iris: Maldescensus testis. Therapie und Prognose jenseits des 2. Lebensjahres (1/1999)

Bachmeyer, Andrea: Stuhlkontinenz bei anorektalen Fehlbildungen (8/2000)

Rudolf, Sabine: Operative Therapie des Neuroblastoms (11/2000)

Gastauer, Christina: Gastroschisis und Omphalozele Spätergebnisse und Bedeutung der Erkrankung für Kind und Mutter. Erlanger Krankengut 1985-1997 (2001)

Leykamm, Lars: Invagination und Volvulus (7/2001)

Metzger, Andreas Christian Wolfgang: Das Phäochromocytom als mögliche Erscheinungsform hereditärer Syndrome (4/2001)

Seiffert, Karl-Heinz: Pankreaserkrankungen im Kindesalter (12/2001)



## Abteilung für Unfallchirurgie

Division of Accident Surgery

Krankenhausstraße 12, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-33272  
Fax:++49 (0)9131/85-33300  
<http://www.unfallchirurgie.med.uni-erlangen.de>

### Ansprechpartner / Contact:

Frau Ingrid Luther  
Tel.: ++49 (0) 9131/85-33272  
Fax:++49 (0)9131/85-33300  
E-Mail: [ingrid.luther@chir.imed.uni-erlangen.de](mailto:ingrid.luther@chir.imed.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Hennig, F. F. <i>Leiter der Abteilung / Head of the Division</i>	Prof. Dr. med.	ingrid.luther@	-33272
Stangl R.	Priv.-Doz. Dr. med.	richard.stangl@	-33296
Richter H.	Priv.-Doz. Dr. med.	heinrich.richter@	-33296
Franck	Dr. med.	wolfgang.franck@	-33296

### Forschungsschwerpunkte

- Entwicklung und Testung von offenporigen Oberflächen: Osseointegration von laserstrukturierten Titan-Basis-Implantaten - zellkulturelle und tierexperimentelle Untersuchungen
- Überprüfung von diamantbeschichteten Oberflächen als Gleitpartner in der Knieendoprothetik (FORBIOMAT II)
- Entwicklung einer Bio-Feedback-Schuhsohle
- Blutmikrozirkulation am Knochen: Untersuchungen zur kortikalen und periostalen Durchblutung des Knochens unter physiologischen und pathologischen Bedingungen
- OP-Roboterentwicklung zur Endoprothetik des Hüft- und Kniegelenkes
- Periostale Durchblutung
- ISO C 3 D
- Frühfunktionelle Nachbehandlung der operativ mittels perkutaner Naht versorgten frischen Achillessehnenruptur
- Biomechanische Untersuchungen zur Stabilität des Expansionsnagels
- Entwicklung eines expand. intramedullären Humerusnagel
- Robotic - virtuelle dreidimensionale OP-Planung durch Navigation

### Research Focus

- Design and Testing of Open-Pore Surfaces
- Evaluation of Diamond Dust Impregnated Materials as Sliding Surfaces for Knee Implants
- Development of a Biofeedback Sole
- Bone Blood Flow
- Development of a Surgical Robot for Hip and Knee Arthroplasties
- Periostal Blood Flow
- ISO C 3 D
- Early Physical Therapy After Percutaneous Suture Repair of Acute Achilles Tendon Ruptures
- Biomechanical Evaluation of the Stability of an Inflatable Nailing System
- Development of an Expandable Intramedullary Humerus Nail
- Robotics - Virtual Three-Dimensional OP-Planning with Navigational Techniques

## 1. Entwicklung und Testung von offenporigen Oberflächen:

In Zusammenarbeit mit dem Bayer. Laserforschungszentrum (ATZEVUS in Vilseck und der Firma Peter Brehm in Weisendorf) wird der Einfluß offenporiger, laserstrukturierter Oberflächen auf das ossäre Integrationsverhalten überprüft. Ein Schwerpunkt der Untersuchung bezieht sich auf die statischen und dynamischen biomechanischen Untersuchungen zur Prüfung der Viscoelastizität und auf die histomorphometrischen Untersuchungen zur Überprüfung des Knocheneinwachsverhaltens. Geprüft werden Oberflächen mit 100µm, 200 µm, 300 µm Oberflächen in Kombination mit Rauhstrahlung der Zwischenporenfläche.

In diesem Projekt sind seit der letzten Berichterstattung die Tierversuche an sogenannten Newsealand white rabbits durchgeführt worden. Ebenso sind zellkulturelle Untersuchungen mit der humanen fötalen Osteoblastenzelllinie 1.19 durchgeführt worden.

Die biomechanischen Untersuchungen zur Überprüfung der biomechanischen Stabilität wurde mittels Push-Out-Test durchgeführt. Hierbei zeigte sich ein günstiges Verhalten der 200µm in Kombination mit der raugestrahlten Porenfläche. Die histomorphometrischen Auswertungen laufen derzeit. Eine abschließende Beurteilung wird voraussichtlich Mitte des Jahres 2002 erfolgen.

Zur Überprüfung der Arbeitshypothese erfolgt eine zellkulturelle Überprüfung der Lochgeometrien. Als sogenannte Prüfgrößen werden die Zellzahl, die Zellvitalität und die alkalische Phosphatase verwendet. Weiterhin erfolgt eine tierexperimentelle Untersuchung des Einwachsverhaltens laserstrukturierter Titanzylinder.

Die Auswertung erfolgt nach polichromer Fluoreszenzmarkierung sowie histologisch, als auch histomorphometrisch. Zusätzlich werden mikroradiographische Untersuchungen sowie rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen durchgeführt.

### Design and Testing of Open-Pore Surfaces

This study on the effects of open-pore laser micromachined surfaces on osseointegration is conducted in cooperation with the "Bayer. Laserforschungszentrum" ("Bavarian Laser Research Center", ATZEVUS, Vilseck) and "Peter Brehm" Company (Weisendorf). Static and dynamic biomechanical research methods are used, and the material's viscoelastic properties represent one focal point of the investigation. Another focus is on histomorphometric analysis in order to examine osseointegration. 100µm, 200µm, and 300µm surfaces with grit blasted inter-pore areas were examined. Since the last report, animal experiments with New Zealand white rabbits were completed. In addition, cell culture studies were conducted using the human fetal osteoblast line 1.19.

Biomechanical stability was assessed in push-out tests. Rough blasted 200µm surfaces turned out to have favorable properties. Histomorphometric studies are underway. The final evaluation is expected by the middle of the year 2002. To test our working hypothesis, various pore geometries will be examined in a cell culture model. Cells counts, cell vitality, and alkaline phosphatase will serve as test statistics. In addition, animal experiments will be conducted to assess the osseointegration of laser micromachined titanium cylinders.

Polychrome fluorescence markers will be used in the experiments, as well as histological and histomorphometric techniques. Supplementary microradiographic and scanning electron microscopic methods will complement the results. This project is supported by a grant from the "High-Tech-Offensive Bayern" (HTO, "Bavarian High Tech Initiative").

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Stangl  
High-Tech-Offensive Bayern, „Entwicklung und Herstellung laserstrukturierter Hüftgelenkpfannen zur Verbesserung der Langzeitstabilität“

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bergmann, H. W, Lang, A, Hartmann, M, Slunecko, T, Stangl, R, Günther, H: Entwicklung von Titanbasisimplantaten mit offenporiger Oberfläche durch Laserstrukturierung. Bayerischer Forschungsverbund Biomaterialien. III.Statusbericht 1998/1999.

Stangl, R. (1999) Oberflächenstrukturierung von Titanimplantaten mit dem Kupferdampf-Laser - tierexperimentelle Untersuchungen der Biokompatibilität und der geeigneten Porengeometrie. Kongreßband der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, Experimentelle Unfallchirurgie (II), Springer-Verlag, 215-216

Stangl, R., Rinne, B., Kastl, S., Hendrich, C.(2001) The influence of Pore-geometry in cpTi-Implants - a cell culture investigation. European Cells and Materials 2: 2-9

## 2. Überprüfung von Diamantbeschichteten Oberflächen als Gleitpartner in der Knieendoprothetik (FORBIOMAT II)

Durch die Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Werkstoffwissenschaft (Prof. Singer und der Firma Erotitan in Roth) wurden hochstabile Diamantbeschichtungstechniken entwickelt. Diese sind in Vorversuchen auf ihre Biokompatibilität in zellkulturellen und tierexperimentellen Untersuchungen geprüft worden. Ein transcorticales Kaninchen-Tiermodell an sogenannten Newsealand white rabbits wurde durchgeführt. Im Rahmen der biomechanischen Testung (Push-Out-Test und Torque-Test) als auch der histomorphometrischen Analyse und der elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigten sich ein günstiges Verhalten der diamantbeschichteten Oberflächen. Die definitive Auswertung dieses Projektes ist wahrscheinlich im Frühjahr 2002 erfolgt. Die biologische Verträglichkeit der Diamantbeschichtung ist mittlerweile zweifelsfrei erwiesen. Die Stabilität der Oberflächenbeschichtung macht es derzeit wahrscheinlich, daß eine Diamantbeschichtung als Hart-Hartgleitpaarung funktionieren könnte.

### Evaluation of Diamond Dust Impregnated Materials as Sliding Surfaces for Knee Implants (FORBIOMAT II)

In a joint project with the "Lehrstuhl für Werkstoffwissenschaft" ("Chair for Materials Science and Engineering", Prof. Singer) and "EroTitan" (Roth, Germany), we developed highly resistant diamond coating techniques. Biocompatibility of the coated materials was assessed in preliminary cell culture and animal experiments, including transcortical implantation in New Zealand white rabbits. Biomechanical evaluation (push-out test and torque test), histomorphometric analysis, and electron microscopy proved that diamond impregnated surfaces exhibit favorable properties. Definitive analyses will probably be completed in spring of 2002. The diamond coating's biocompatibility has already been proven beyond any doubt. At this time, diamond coated materials appear to be quite suitable for hard/hard articulations, particularly because of their inherent resistance.

#### Finanzierung / Funding

Freistaat Bayern, Bayerischer Forschungsverbund Biomaterialien „Forbiomat II: „Entwicklung von diamantbeschichteten femoralen Gleitflächen für Kniegelenksendoprothetik“

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Simon, S., Ruffer, M., Hennig, F. F., Stangl, R. (2001) Osseointegration diamantbeschichteter Titanimplantate im transkortikalen Kaninchenmodell. Biomaterialien 2. Jahrgang, Heft 2/3.

### 3. Entwicklung einer sogenannten Bio-Feedback-Schuhsohle

Die Teilbelastung gehört zu einem weitverbreiteten therapeutischen Prinzip nach Frakturversorgung bzw. Implantation von Endoprothesen. Allerdings war es bis dato dem Patienten nur sehr schwer möglich, bzw. kaum überprüfbar inwiefern die therapeutisch sinnvolle Teilbelastung eingehalten werden konnte.

In Zusammenarbeit mit dem technischen Entwicklungsbüro Pfaff erfolgte die Entwicklung einer Bio-Feedback-Schuhsohle, die sowohl dem Patienten eine unmittelbare Rückkopplung über die erreichte Teilbelastung gibt, als auch die externe Kontrolle (z. B. der Krankengymnasten) über das erreichte Ausmaß der Teilbelastung ermöglicht. Es konnte an einem Prototypen in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen nachgewiesen werden, daß die Bio-Feedback-Schuhsohle statistisch hochsignifikant Überlastungsschritte vermeidet und diese somit als sehr effektive Hilfe in der Nachbehandlung nach Frakturen bzw. Endoprothesen angesehen werden muß. Eine Prüfung zur Eintragung der Bio-Feedback-Schuhsohle in das Hilfsmittelverzeichnis der Krankenkassen läuft derzeit. Die weitere Entwicklung dieser Schuhsohle wird von der betriebswirtschaftlichen Prüfung abhängig gemacht.

### Development of a Biofeedback Sole

Partial weight bearing gait therapy is one of most common adjuncts in the management of fractures and after arthroplasties. Until now, patients and physicians lacked reliable methods to quantitate weight bearing. It has always been difficult to verify that weight bearing remained within suitable therapeutical limits.

In cooperation with "Technisches Entwicklungsbüro Pfaff" ("Pfaff Technical Consultants"), a biofeedback sole was developed. This sole gives immediate feedback to the patient about the current degree of weight bearing. The weight bearing measurement can also be verified externally, e.g. by a physical therapist. Tests of a biofeedback sole prototype at the Department of Surgery at Erlangen University proved that given weight bearing limits were never exceeded (high statistical significance). One can conclude that the sole represents a very effective tool in the management of fractures and arthroplasties. The biofeedback sole is presently going through the approval process to be listed as a health insurance agency approved aid. The outcome of a business assessment will determine whether to proceed with further technological developments.

### 4. Blutzirkulation am Knochen

Es wurde Datenverarbeitung und -sichtung zu den Komplexen betrieben: (1) Blutfluß und Säure-Basen-Status unter Normalbedingungen und während Volumenmangelschock. (2) Energie-Phosphate im proximalen, mittleren und distalen Drittel der Tibia der Ratte unter Normalbedingungen und Volumenmangelschock. (3) Kapilläre Leukozyten-Adhäsion unter Normalbedingungen und Volumenmangelschock - Beziehungen zum systemischen Säure-Basen-Status und osären Energiephosphaten.

Ein Teil der Aktivitäten konzentriert sich jetzt verstärkt auf die Antragstellung zu einem neuen Tierversuchungsprojekt mit dem Ziel, die osäre/periostale Innervation des Knochens zu untersuchen. Ein weiteres Teilprojekt beschäftigt sich mit der Frage inwieweit am Knochen intraosär ein Kompartmentsyndrom entstehen kann.

### Bone Blood Flow

Data on the following issues were acquired and analyzed: (1) Blood flow and acid-base status under normal conditions and during hypovolemic shock. (2) High energy phosphates in the proximal, middle, and distal third of the rat tibia under normal conditions and during hypovolemic shock. (3) Leucocyte adhesion in capillaries under normal conditions and during hypovolemic shock, and relationship between cell adhesion and systemic acid-base status and osseous high energy phosphates.

Some of this research is now focused on a grant proposal for a new project that aims to assess osseous/periosteal innervation in animal experiments. Another subproject analyzes conditions that might cause an "intraosseous compartment syndrome".

## 5. OP-Roboterentwicklung zur Endoprothetik des Hüft- und Kniegelenke

Die Verankerung von Langzeitimplantaten bei Hüft- und Kniegelenk stellt auch nach jahrzehntelanger Erfahrung in der Alloarthroplastik ein erhebliches Problem dar. Neben den Problemen des Implantatdesign, der Metalllegierung und der Oberflächenbeschaffenheit ist die trajektorengerechte Verankerung des Implantats bis heute nicht endgültig gelöst. Ziel dieser Forschung ist zunächst die Optimierung der präoperativen Navigation durch Verbesserung der CT-Diagnostik, weiterhin die Weiterentwicklung der Roboterfähigkeiten und Einsatzmöglichkeiten, sowie die intraoperative Versorgung des Patienten unter Zuhilfenahme der Robotic. Entsprechend neuer physiologischer Erkenntnisse werden computergestützt immer neuere, patientengerechtere Implantate in Form, Legierung und Oberflächenbeschaffenheit kreiert. Die Forschung in diesem Bereich hat bereits ermöglicht, im Pinless-Verfahren den Patienten im Bereich des Hüftgelenkes unter Einhaltung höchster Anforderungen an die Qualität zu behandeln. Nach der weltweit erstmaligen Einführung der robotergesteuerten Knieendoprothetik in der Universität Erlangen zusammen mit der Berufsgenossenschaftlichen Klinik in Frankfurt wurde der Robotereinsatz an dem Kniegelenk perfektioniert und zum Routineeingriff ausgearbeitet. Die weit vorangetriebene Forschung wird noch im Jahre 2002 den minimalinvasiven Einsatz des Roboters bei der unicondylären Knieprothese möglich machen. Diese Entwicklung erfolgte wiederum in enger Zusammenarbeit mit der Firma ISS in Davis/California.

Darüberhinaus wurde die Hüftpfannenroboter in Kombination mit Navigationsverfahren in der Entwicklung entscheidend vorangetrieben.

### Development of a Surgical Robot for Hip and Knee Arthroplasties

Despite decades of experience in total joint replacement, secure long-term anchoring of endoprosthetic hip- and knee-implants continues to be tremendously challenging. In addition to problems related to endoprosthetic design, selection of alloys and surface properties, the challenge of anchoring the implant with optimal axial alignment is still awaiting a good solution.

The initial step in this research is the optimization of diagnostic computer tomographic imaging to improve preoperative navigation. Improving the robot's abilities,

applicability, and increasing its use for patient care in the operating room are additional goals. Based on the latest discoveries in physiology, computer aided design techniques help to create new implants which are better suited for our patients' needs and which are optimized with respect to shape, material, and surface properties. Research in this field has already led to the pinless system, which allows operating on patients' hips while maintaining the highest quality standards. Following the world's first robot-assisted knee arthroplasty at Erlangen University in cooperation with the "Berufsgenossenschaftliche Kliniken" in Frankfurt, robots for surgical procedures on the knee have been perfected and are now in routine use. Advancements in surgical research will allow robots to support minimal-invasive unicondylar knee arthroplasty procedures during 2002. These developments are again the result of close cooperation with ISS Inc. in Davis/California/USA. In addition, crucial advances were made in the field of robotics and navigational guidance systems for hip socket procedures.

#### Finanzierung / Funding

HBFG-Antrag Nr. 131-689, "Computer assisted surgery planing and robotics"

Finanzielle Zuwendung zu der Beschaffung des Robodocs und der entsprechenden Robodoc-Knieaufrüstung

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Grüneis, COR, Richter, R.H, Hennig, F.F. (1999) Ethische, rechtliche und logistische Probleme beim Einsatz des Roboters im OP. Trauma und Berufskrankheit, 1: 91-95

Grüneis, COR, Hennig, F.F. (1999) Klinische Erfahrungen mit dem Caspar-System bei der Hüft-TEP, Rechnergestützte Verfahren in der Orthopädie und Unfallchirurgie, J. Jerosch, K. Nicol, K. Pfeifenkamp, Steinkopf Verlag Darmstadt, 420-423.

Olk, A., Franck, W.M., Hennig, F. F.(2001) Stand und Perspektiven der Robotronik in der Unfall- und Wiederherstellungschirurgie. Trauma Berufskrankheit 3: 286-291

## 6. Periostale Durchblutung

Der Zustand der vitalen Knochenmatrix und seiner verschiedene Funktionen wird im wesentlichen vom Zustand der Durchblutung auf periostaler und ossärer Ebene bestimmt. Die Mikrozirkulation des Knochens war bisher aufgrund ihrer spezifischen Eigenschaften direkten Untersuchungen unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen nicht zugänglich.

Mit Hilfe einer neu erarbeiteten Operationstechnik und der Intravitalmikroskopie konnte im Rahmen einer größeren Studie erstmals vitale, periostale und kortikale Gefäße an der Rattentibia unter definierten Bedingungen dargestellt werden. Diese neue Methode erlaubt einen direkten Einblick in die Mikrozirkulation und in das Funktionsverhalten des Periosts bzw. der Kortikalis unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen und unter der Quantifizierung der einzelnen hämodynamischen Parameter.

## Periosteal Blood Flow

Conditions inside healthy bone matrix and the entire range of bone matrix functions are primarily determined by the state of periosteal and osseous blood flow. Due to its specific characteristics, bone microcirculation used to be inaccessible to direct evaluation under physiological or pathological conditions.

Using novel surgical techniques combined with intravital microscopy, vital periosteal and cortical vessels were now visualized for the first time in a rat tibia model under controlled experimental conditions. This innovative method gives direct insights into the microcirculation of periosteum and cortical bone, and the microcirculatory characteristics of both periosteum and cortical bone under normal and abnormal hemodynamics.

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Manoharan M, Schwille R.M., Schwille P.O. (2001) Adenosine phosphonucleotides in rat bone measured by ion-pair reversed-phase high performance liquid chromatography - effect of hemorrhagic shock, with and without retransfusion of blood. *Journal of Chromatography B Biomed Sciences* 761: 159-166

Schwille, R. M., Sagkop J, Richter, H., Hennig, F. F. (2001) Blut-Mikrozirkulation und Energie-Phosphate in der Tibia der Ratte - Methodologie, Normalwerte, Einfluß von hämorrhagischem Schock ohne und mit Blut-Retransfusion. *Langenbecks Archiv für Chirurgie, Forumband* 30: 437 - 441.

## 7. ISO C 3 D

Von der Firma Siemens wurde 2001 ein mobiles 3D Röntgengerät zur Erprobung auf den Markt gebracht. Das Röntgengerät wurde der Unfallchirurgie von der Firma Siemens zur Verfügung gestellt.

Im Rahmen einer klinischen Studie werden Untersuchungen zur Verbesserung der perioperativen Diagnostik mit Hinblick auf eine Optimierung der Behandlung der Patienten in der Chirurgischen Universitätsklinik angestellt. Im Bereich der distalen Radiusfraktur, der heute häufigsten knöchernen Verletzungen im Erwachsenenalter, konnte bereits ein Trend durch eine verbesserte Frakturposition erkannt werden. Anhand einer Studie soll eine Aussage bezüglich der optimierten Behandlung gemacht werden. Abschluß dieser Studie ist im Jahre 2002 geplant. Zielvariable der Untersuchung sind die Ergebnisse der Knochenmarkuntersuchungen an Gelenkresektaten (Hüftkopf, Resektionsflächen vom Knie) nach Eigenblutspende. Weiterhin werden Knochenwachstumsfaktoren aus Thrombozyten - Knochenersatzmaterialien präpariert. Es wird daher der Frage nachgegangen, inwieweit kann der Einbau von Hydroxylapatitkeramiken unter dem Einfluß aus Thrombozyten gewonnenen ossären Wachstumsfaktoren positiv beeinflusst werden ?

## ISO C 3 D

In 2001, Siemens began to pre-market a new portable 3D x-ray unit for evaluation. Siemens supplied the x-ray unit to the Department of Trauma Surgery. In order to optimize patient care at the University Hospital's Department of Surgery, an ongoing clinical study assesses methods to improve perioperative diagnostic procedures. Data indicate a trend towards improvement in the management of distal radial fractures - today's most frequent type of osseous injury in adults - because of more accurate fracture reduction. A study is expected to provide conclusive evidence on this optimized treatment. This project is supposed to be completed in 2002.

### Finanzierung / Funding

Firma Siemens, Erlangen, Bereitstellung des Röntgengerätes „ISO C 3D“

## 8. Frühfunktionelle Nachbehandlung der operativ mittels perkutaner Naht versorgten frischen Achillessehnenrupturen

In einer retrospektiven Studie werden Patienten klinisch und sonographisch nachuntersucht, um den Einfluß der frühfunktionelle Nachbehandlung nach perkutaner Naht der frischen Achillessehnenruptur zu dedektieren. Studienabschluß ist für 2002 geplant.

## Early Physical Therapy After Percutaneous Suture Repair of Acute Achilles Tendon Ruptures

A retrospective study analyzes clinical and sonographic follow-up data to assess the effects of early postoperative physical therapy on the outcome after percutaneous suture repair of acute Achilles tendon ruptures. We expect to complete this study in 2002.

## 9. Biomechanische Untersuchungen zur Stabilität des Expansionsnagels

Nachdem durch den ELAN-Fonds DM 20.000 zur Verfügung standen, konnte die biomechanische Untersuchung zur Stabilität eines konventionellen Verriegelungsnagels versus Expansionsnagel im osteoporotischen Knochen begonnen werden. Die Testung zur Prüfung der Rotationsstabilität und der Auszugskräfte entlang der Längsachse wurden abgeschlossen. Die Prüfung unter 4 - Punkt - Belastung wird bis Ende Februar 2002 erfolgen.

Die radiologische Untersuchung ( Q - CT und Densitometrie ) aller Präparate ist abgeschlossen. Die Densitometrie ist ausgewertet, die Auswertung des Q-CT wird bis Ende März 2002



abgeschlossen sein. Die Arbeiten erfolgten in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Technische Mechanik Fachgebiet Biomechanik.

## Biomechanical Evaluation of the Stability of an Inflatable Nailing System

The study comparing the biomechanical stability of a conventional interlocking nailing system with stability characteristics of an inflatable nail was made possible by a DM 20,000.00 grant from "ELAN-Fonds". The assessment of rotational stability and pull out forces along the longitudinal axis has been completed. 4 point load testing will be accomplished by the end of February 2002. Radiological evaluation (quantitative computed tomography and densitometry) of all specimens has been completed. Densitometric data were analyzed. Quantitative computed tomography data will be fully analyzed by the end of March 2002. The studies were performed in cooperation with the chair of Technical Mechanics, subspecialty "Biomechanics".

### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Franck*  
ELAN-Fond „Biomechanische Untersuchungen zur Stabilität des Expansionsnagels“

## 10. Entwicklung eines expandierenden intramedullären Humerusnagels

In einem Gemeinschaftsprojekt mit dem Anwenderzentrum Material- und Umweltforschung der Universität Augsburg, Institut für Physik (AMU) und der Firma Tikom (Fürth) wurde ein Vorversuch zur Entwicklung eines neuartigen Humerusnagels auf Basis einer Memory - Legierung erfolgreich durchgeführt. Dies kann die Grundlage einer völlig neuen Technik der intramedullären Frakturstabilisierung darstellen. Ein Drittmittelantrag zur Fortsetzung der Entwicklungsarbeit ist in Vorbereitung.

## Development of an Expandable Intramedullary Humerus Nail

This is a joint project with the Department of Physics at the "Anwenderzentrum Material- und Umweltforschung der Universität Augsburg" (AMU, "Augsburg University Application Center for Materials and Environmental Research"), and "Tikom GmbH" (Fürth). A successful preliminary experiment with a shape memory alloy laid the foundation for the development of a novel humeral nailing system. This system could revolutionize intramedullary stabilization of fractures. To continue with this project, we are preparing an application to raise third-party funds.

### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Franck*  
Anwenderzentrum Material- und Umweltforschung der Universität Augsburg, Institut für Physik und Firma Tikom, Fürth „Entwicklung eines expandierenden intramedullären Humerusnagels“

## 11. Robotic - virtuelle dreidimensionale OP-Planung durch Navigation

Nach Einführung der ersten deutschen robotergestützten Operationssysteme für die Hüftendoprothetik wurden auf diesem Gebiet zahlreiche Erfahrungen gesammelt und eine Weiterentwicklung vorangetrieben. Die Forschungsarbeit erfolgte dabei mit der Firma ISS in Kalifornien - dem Hersteller - und mit Prof. Börner, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik in Frankfurt am Main sowie Herrn Prof. Krackow, Clinical Site Host, Buffalo/USA. Hier wurde vor allem die computerunterstützte Implantation des Kniegelenkersatzes entwickelt. In allen kooperierenden Forschungsgruppen wurden in Amerika mit der Firma ISS sowohl in Buffalo wie auch in Davis/Sacramento die Software-Entwicklung vorangetrieben und den klinischen Bedingungen optimal angepaßt. In Labor- und Kadaversuchen wurde die Methode zur Produktreife vorangetrieben und nach entsprechendem Antrag der Ethikkommission sowie den erforderlichen begleitenden Maßnahmen in der Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik sowie in unserer unfallchir. Abtlg. der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen weltweit erstmals zum Einsatz gebracht. Die Methode ist inzwischen durch ungefähr 140 Operationen sehr gut evaluiert, permanent werden Optimierungen der Verfahrenstechnik sowie weitere Erkenntnisse bezüglich der Praktikabilität ausgewertet und in das Verfahren integriert. Im Jahre 1999 war die Marktreife der robotergestützten Kniegelenkendoprothetik in Deutschland erreicht. Im Rahmen der robotergestützten Hüftoperationen konnte von der Erlanger Forschungsgruppe das sogenannte pinlose Verfahren bei dem posterioren Hüftgelenkszugang erarbeitet werden. Dies bedeutet für den Patienten einen weiteren wesentlichen Schritt bezüglich des Komforts.

## Robotics - Virtual Three-Dimensional OP-Planning with Navigational Techniques

After the introduction of the first German robot-assisted system for total hip replacements, we gained broad experience with this technology and pursued further advancements. All research was conducted in cooperation with "ISS Inc." (California/US) - the manufacturer - and with Prof. Börner, "Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik" (Frankfurt/Main, Germany), and Prof. Krackow, Clinical Site Host (Buffalo/USA). The main research emphasis is on Computer guided techniques for knee replacement. Software changes suggested by participating researchers were developed in the USA by ISS. The software was optimized in cooperation with ISS and the Buffalo and

Davis/Sacramento sites. Laboratory and cadaver studies helped to bring the system to the level required for marketing. After approval from the human research committees, and after additional requirements by the "Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik" and our "Department of Trauma Surgery" (Erlangen University) had been met, the system saw its first worldwide use. By now, the method has been thoroughly evaluated in approximately 140 operations. Technical details and other practicality issues are continuously evaluated and procedural changes are implemented accordingly. In 1999, robot assisted knee replacement had reached marketability in Germany. The Erlangen research group developed the so-called pinless technique for the posterior approach in robot assisted hip replacement. This is another essential step to increase patient comfort.

#### **Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Jordan-University in Amman, Faculty of Medicine-University Hospital,  
Department of Orthopaedic Surgery Prof. Dr. Mahmoud Ababneh

Prof. Dr. K. Krackow - Direktor des Departments of Orthopaedic Surgery, Clinical  
Site Host, Buffalo/USA

Firma ISS 1850 Resaerch Park Drive, Davis CA 95616

#### **Publikationen ohne Bindung an die aufgeführten Forschungsbereiche / Selected Publications**

Stangl, R, Erbguth, F, Rutherford, H, Neundörfer, B (1999) Nontraumatic seizure-reassociated bilateral fractures of the head of the humerus. Intensive Care Medicine 25: 548-549

Stangl, R.(1999) Qualitätsoptimierung durch prozeßorientiertes Vorgehen. Qualitätsmanagement - eine interdisziplinäre Herausforderung. Tagungsband Hrsg. K. Borchers, 25-30

Franck, W.M, Dahlen, C, Amlang, M, Friese, F, Zwip, H.(2000) Distale Radiusfraktur - Ist der nicht gelenkübergreifende Fixateur externe eine therapeutische Alternative ? Eine prospektiv randomisierte Studie. Unfallchirurg 10: 826-834

Franck, W.M, Müller O, Hennig, F.F.(2000) Die traumatische sternoklavikuläre Instabilität. Eine therapeutische Alternative. Unfallchirurg 10: 834-839

Franck, W.M (2001) Fixateur hält Hand beweglich. Medical Tribune 5:11ff

Franck, W.M., Olk, A., Feinendegen, D., Beutel, F.K., Meier, M.(2001) CPM - Geräte (continuous passive motion) - sinnvolle Ergänzung in der Rehabilitation der Hand. Zeitschrift für Handtherapie, Mai/Juni: 6-10

Wutke, R., Fellner, F.A., Fellner, C., Stangl, R., Richter, H., Franck, W. M., Cavallaro, A., Bautz, W. A. (2001) A low field MR system in acute traumatological imaging in radiologyx. Technical note Röntgenpraxis 54: 43-8

Wölfel, C.H.G., Richter, R.H., Egbers, H.J., Gahr, R. H. (2001) Externe Fixation von Beckenringfrakturen, biomechanische Messungen am Knochenersatzmodell. Klinische Sportmedizin 6: 98-105

18. Mittelfränkisches Traumatologisches Colloquium, Geriatriische Problemfrakturen, 10. Oktober 2001, Hotel Herzogspark in Herzogenaurach

#### **Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Siremobil ISO C 3 D: Navigationssystem für robotergestützte Endoprothetik am Kniegelenk



#### **Anhang / Appendix**

##### **Habilitationsverfahren**

9. 9. 1999 Dr. med. Heinrich Richter, Ernennung zum Priv. Doz.

Dezember 1999 Dr. med. Richard Stangl, Ernennung zum Priv. Doz.

##### **Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

16. Mittelfränkisches Traumatologisches Colloquium, Aspekte gelenknaher Frakturen, 13.Oktober 1999, Hotel Herzogspark in Herzogenaurach

17. Mittelfränkisches Traumatologisches Colloquium, Der Schulterschmerz, 11. Oktober 2000, Hotel Herzogspark in Herzogenaurach

## Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie

Division of Transfusion Medicine and Haemostaseology

Krankenhausstr. 12, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-36972  
Fax: ++49 (0)9131/85-36973  
E-Mail: reinhold.eckstein@trans.imed.uni-erlangen.de

**Ansprechpartner / Contact:**  
**Dr. med. Robert Zimmermann**  
Tel.: ++49 (0)9131/85-36446  
Fax: ++49 (0)9131/85-36973  
E-Mail: robert.zimmermann@trans.imed.uni-erlangen.de

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Eckstein, Reinhold <i>Leiter der Abteilung / Head of the Division</i>	Prof. Dr. med.	reinhold.eckstein@	Lab.-33324, Off.-36972
Weisbach, Volker	Priv.-Doz. Dr. med.	volker.weisbach@	-36972

### Forschungsschwerpunkte

- Gewinnung hämatopoietischer Progenitorzellen aus Blut und Plazentarestblut
- Apheresetechniken zur Gewinnung und Charakterisierung extrem leukozytenarmer Thrombozytapheresekonzentrate
- Präoperative Eigenblutspende und Hämatopoese
- Qualitätsgesicherte Thrombozytentransfusion: Indikationsstellung, Anwendung und Arzneimittelentwicklung
- Gewinnung von Monozyten zur Generierung dendritischer Zellen
- Kliniknahe Forschung zur hämotherapeutischen Versorgung

### Research Focus

- Separation of progenitor cells from peripheral blood or cord blood
- Preparation and characterization of white cell-poor platelet concentrates by apheresis
- Autologous blood donation and haematopoiesis
- Quality assurance in platelet transfusion
- Collection of monocytes for the generation of dendritic cells
- Clinical research related to hemotherapy

## 1. Gewinnung hämatopoietischer Progenitorzellen aus Blut und Plazentarestblut

Hämatopoietische Progenitor- und Stammzellen finden sich im Knochenmark und zirkulieren im Blut. Eine weitere, sehr interessante Quelle hämatopoietischer Progenitorzellen ist Plazentarestblut. Die Gewinnung und Konservierung dieser Zellen ist die Voraussetzung für neue aggressive Therapieansätze bei verschiedenen malignen Erkrankungen. Durch die Infusion von Konzentraten dieser Zellen nach Hochdosischemo- und -radiotherapie wird die Restitution der Hämatopoese ermöglicht. Forschungsschwerpunkt der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie ist die Gewinnung hämatopoietischer Vorläuferzellen im Kindesalter. Die Projektgruppe bearbeitet die Anpassung von Zellseparatorverfahren an spezielle klinische Probleme der Gewinnung hämatopoietischer Vorläuferzellen im Kindesalter, die sich durch das geringe Blutvolumen ergeben. Die Durchflusszytometrie wird als wesentliches Verfahren zur Qualitätskontrolle von Konzentraten hämatopoietischer Vorläuferzellen untersucht. Seit Errichtung einer Plazentarestblutbank bestehen hervorragende Kooperationsmöglichkeiten mit der Kinderklinik und der Frauenklinik für Forschungen an Vorläuferzellen aus Nabelschnurblut.

Projektleiter: **Dr. Jürgen Zingsem**

### Separation of progenitor cells from peripheral blood or cord blood

Haematopoietic progenitor and stem cells can be identified among bone marrow cells and circulating white blood cells. Another interesting source of progenitor cells is cord blood. Aggressive novel strategies for therapy of malignant diseases require the isolation and storage of these cells. The infusion of concentrates of progenitor and stem cells following high-dose chemo- and radiotherapy enables the reconstitution of haematopoiesis. A major focus of research is the isolation of haematopoietic progenitor cells in children. Main research interests are the adaptation of apheresis procedures to clinical problems of the isolation of progenitor cells in paediatric patients with small total blood volume and flow cytometry as method of quality control and improvement. In the recently opened cord blood bank, research is focused to cord blood derived-haematopoietic progenitor cells in cooperation with the departments of pediatrics, gynecology and obstetrics and other departments of the hospital.

Principal Investigator: **Dr. Jürgen Zingsem**

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Rick O, Beyer J, Kingreen D, Kühl JS, Zingsem J, Huhn D, Siegert W, Schwella N (2000) Successful autologous bone marrow rescue in patients who failed peripheral blood stem cell mobilization. *Ann. Hematol.* 79: 681-686

## 2. Apheresetechniken zur Gewinnung und Charakterisierung extrem leukozytenarmer Thrombozytapheresekonzentrate

Die Gewinnung von mit Thrombozyten angereichertem Plasma mit Hilfe von Zellseparatoren, die große Volumina von Spenderblut prozessieren, ist zu einem Standardverfahren geworden. Die resultierenden Thrombozytapheresekonzentrate enthalten bei den klassischen Separationsverfahren jedoch erhebliche Mengen kontaminierender Leukozyten. Die Transfusion dieser Leukozyten im Rahmen der Thrombozytentransfusion ist für eine Reihe unerwünschter transfusionsassoziierter Nebenwirkungen verantwortlich. Die leukozyten-depletierende Filtration von zellulären Blutprodukten ist eine Möglichkeit, die kontaminierenden Leukozyten zu entfernen. Sie führt allerdings auch zu einem filtrationsbedingten Thrombozytenverlust in einer Größenordnung von etwa 20 % und erhöht so den Transfusionsbedarf. Forschungsschwerpunkt der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie ist deshalb die Gewinnung extrem leukozytenarmer Thrombozytapheresekonzentrate durch verbesserte Apheresetechniken, die eine zusätzliche Filtration der Präparate überflüssig machen. Die Projektgruppe bearbeitet die Verbesserung von Zellseparationsverfahren zur Thrombozytengewinnung und von Verfahren zur Qualitätskontrolle von Thrombozytapheresekonzentraten. Daneben wird auch der Einfluss der Blutbeutel und der Volumina der Thrombozytenkonzentrate auf den Verlauf der Präparatequalität während der Lagerung untersucht.

Projektleiter: **Dr. Jürgen Zingsem**

### Preparation and characterization of white cell-poor platelet concentrates by apheresis

Platelet apheresis processing large blood volumes to produce platelet-enriched plasma has become a standard procedure. Usually, platelet concentrates collected by apheresis are contaminated by large amounts of white cells. Contamination of platelet concentrates with white cells may cause typical secondary effects associated with blood transfusion as cytomegalovirus transmission, immunization to HLA class I antigens and other antigens of white cells and secretion of cytokines during storage. Therefore, a major research focus is the preparation of extremely white cell-poor platelet concentrates making additional filtration unnecessary. Apheresis procedures were developed for producing concentrates with standardized platelet content but containing almost no residual white cells. Another research interest is the evaluation of quality control-procedures detecting very low white cell-contaminations of cellular blood components. Additionally, the influence of different blood bags and of component volumes on the quality of stored platelets is examined.

Principal Investigator: **Dr. Jürgen Zingsem**

**Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Geert van Waeg, Marc Antoon, GambroBCT, Brüssel, Belgium  
 Dr. D.A. Jones, NBS Trent Centre, Sheffield, UK  
 Dr. R. Verheyden, Bloedtransfusiecentrum Leuven, University Leuven, Belgium  
 Dr. P. Drillat, ETS de l'Isere et de la Savoie, La Tronche, France  
 Dr. H. Bunkens, GambroBCT, Legwood, Colorado

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Zeiler T, Zingsem J, Moog R, Kretschmer V, Eckstein R, Müller N, Eisenbeisz F (2000) Periodic alternating interface positioning to lower WBC contamination of apheresis platelet concentrates: a multicenter evaluation *Transfusion* 40: 687-692  
 Glaser A, Friedlein H, Zingsem J, Zimmermann R, Weisbach V, Ruf A, Eckstein R (2001) Storage of single donor platelet concentrates: paired comparison of storage as single or double concentrates. *J. Clin. Apheresis* 16: 148-154  
 Zingsem J, Glaser A, Zimmermann R, Weisbach V, Kalb R, Ruf A, Eckstein R (2001) Paired comparison of apheresis platelet function after storage in two containers. *J. Clin. Apheresis* 16: 10-14  
 Zingsem J, Zimmermann R, Weisbach V, Glaser A, Bunkens H, Eckstein R (2001) Comparison of a new WBC-reduction system and the standard plateletpheresis protocol in the same donors. *Transfusion* 41: 396-400

**3. Präoperative Eigenblutspende und Hämatopoese**

Die präoperative Eigenblutspende vor elektiven operativen Eingriffen hat in den letzten Jahren durch das kontinuierlich abnehmende Risiko der Infektionsübertragung durch homologe Blutprodukte an Stellenwert verloren, ist aber, da ein Null - Risiko diesbezüglich nicht zu erwarten ist, weiterhin unverzichtbar. Gegen das Risiko der Fremdbluttransfusion ist das nicht unerhebliche Risiko der Eigenblutentnahme für den Patienten abzuwägen. Wenn jedoch die Indikation zur präoperativen Eigenblutspende gestellt wird, dann muß diese für den Patienten so effektiv als irgend möglich gestaltet werden. Die erythropoetische Antwort nach wiederholter präoperativer Eigenblutspende zeigt eine erhebliche interindividuelle Variabilität. Forschungsschwerpunkt der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie ist deshalb die Suche nach Erklärungsansätzen für diese Variabilität und Untersuchung von Möglichkeiten, die Erythropoese positiv zu beeinflussen.

Projektleiter: Priv.-Doz. Dr. Volker Weisbach

**Autologous blood donation and haematopoiesis**

The preoperative donation of autologous blood is a procedure with a substantial, albeit not yet quantifiable risk for the patient. The risks of homologous transfusion, which shall be avoided by autologous blood, have been permanently decreasing during the past several years. Thus, if preoperative autologous blood donation is performed at all, it has to be performed in an optimal way to improve the overall transfusion risk for an individual patient considering the very low risks nowadays associated with homologous blood transfusion. The compensatory erythropoiesis after repeated autologous blood donation shows marked interindividual variability. Patients with a weak

erythropoietic response have an elevated risk to need homologous blood. It is a main focus of this work group to explore the mechanisms underlying this variability and to investigate measures to enhance the power of compensatory erythropoiesis after autologous blood donation.

Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Volker Weisbach

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Weisbach V, Skoda P, Rippel R, Lauer G, Glaser A, Zingsem J, Zimmermann R, Eckstein R (1999) Oral or intravenous iron as adjuvant treatment for autologous blood donation in elective surgery: a randomized controlled study. *Transfusion* 39: 465-472  
 Weisbach V, Friedlein H, Glaser A, Zingsem J, Zimmermann R, Eckstein R (1999) The influence of automated plateletapheresis on systemic levels of hematopoietic growth factors. *Transfusion* 39: 889-894  
 Weisbach V, Corbière C, Strasser E, Zingsem J, Zimmermann R, Eckstein R (2001) The variability of compensatory erythropoiesis in repeated autologous blood donation. *Transfusion* 41: 179-183

**4. Qualitätsgesicherte Thrombozytentransfusion: Indikationsstellung, Anwendung und Arzneimittelentwicklung**

Qualitätssicherungsverfahren sind in der Hämotherapie inzwischen fest gesetzlich verankert. Sie betreffen sowohl die Herstellung von Blutprodukten als auch deren Anwendung. Die Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie nimmt durch ihre Arbeiten auf diesem Feld inzwischen eine führende Rolle ein. Zu den Forschungsschwerpunkten zählen Qualitätssicherungsaspekte der Indikationsstellung und Anwendung von Thrombozyten und die Charakterisierung neuer Thrombozytenzubereitungen. Ein aktueller Forschungsschwerpunkt ist die Entwicklung und Charakterisierung von lokal anwendbaren Thrombozytenkonzentraten als Quelle von Wachstumsfaktoren für die Wundheilung und Knochenregeneration.

Obwohl die Hämotherapie für zahlreiche moderne Therapieverfahren, u.a in den operativen Fächern und in der Hämatonkologie, von zentraler Bedeutung ist, liegen keine Untersuchungen zur Assoziation des Verbrauchs verschiedener Blutprodukte mit den Diagnosen der Empfänger vor. Forschungsschwerpunkt der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie ist deshalb die Ermittlung diagnosebezogener Daten zum Einsatz verschiedener Blutprodukte in der klinischen Hämotherapie. Die Untersuchungen lieferten zum ersten Mal klinische Daten zu den Diagnosen von Thrombozyten- und Plasmaempfängern.

In der systemischen Anwendung von Thrombozyten zählt der ausbleibende Transfusionserfolg zu den am schwierigsten zu behandelnden Konditionen. Ursache dieser Thrombozytenrefraktärität sind meist Antikörper gegen HLA-Antigene. Deren Spezifizierung und gezielte Berücksichtigung bei der Spenderauswahl gehört zu den Forschungsschwerpunkten der Abteilung.

Projektleiter: Dr. Robert Zimmermann

## Quality assurance in platelet transfusion

Quality assurance procedures have become common in haemotherapy and are intensively regulated by law. They refer to the preparation procedures as well as to the application of blood components. Our department is engaged in research on quality aspects of indication and use of platelets. A current object of research is the development and characterization of new platelet preparations for topical growth factor therapy.

The use of platelet components is of importance for many currently performed medical procedures. Nevertheless, there is very little information on diagnoses or diagnosis related disease groups of platelet recipients. Therefore, research on this information is a major topic of our work. For the first time, we provided detailed data on diagnoses of platelet recipients as well as of recipients of fresh frozen plasma. A major problem of systemic use of platelets is refractoriness to platelet transfusions due to alloantibodies toward HLA-epitopes. Particularly, antibodies against public HLA class I epitopes result in remarkable panel reactivity and poor outcome of platelet transfusions. Therefore, the specification of HLA-antibodies and the use of the findings when searching for compatible platelet donors for immunized recipients has been developed. This procedure allows to provide much more compatible platelets than the former standard procedure of identifying donors with HLA class I epitopes that show no or only minor differences in comparison to the recipients antigens.

Principal Investigator: **Dr. Robert Zimmermann**

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Zimmermann R, Linhardt C, Weisbach V, Büscher M, Zingsem J, Eckstein R. (1999) An analysis of errors in blood component transfusion records with regard to quality improvement of data acquisition and to the performance of lookback and traceback procedures. *Transfusion* 39: 351-356

Zimmermann R, Wittmann G, Zingsem J, Blasczyk R, Weisbach V, Eckstein R. (1999) Antibodies toward private and public class I HLA epitopes in platelet recipients. *Transfusion* 39: 772-780

Zimmermann R, Schmidt S, Zingsem J, Glaser A, Weisbach V, Ruf A, Eckstein R. (2001) Effect of gamma radiation on the in-vitro aggregability of WBC-reduced apheresis platelets. *Transfusion* 41: 236-242

Zimmermann R, Jakubietz R, Jakubietz M, Strasser E, Schlegel A, Wiltfang J, Eckstein R. (2001) Different preparation techniques to obtain platelet-rich plasma as source of growth factors for local application. *Transfusion* 41: 1217-1224

## 5. Gewinnung von Monozyten zur Generierung dendritischer Zellen

Im Blut zirkulierende Monozyten sind die Vorläufer ortsständiger dendritischer Zellen, die als antigenpräsentierende 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 bearbeitet in Zusammenarbeit mit der Dermatologischen Klinik die Anpassung von Zellseparationsverfahren an die speziellen klinischen und ex-

perimentellen Probleme der Gewinnung dieser Zellen.  
Projektleiter: **Dr. Anke Glaser, Dr. Erwin Strasser**

## Collection of monocytes for the generation of dendritic cells

Circulating monocytes are precursors of dendritic cells which play a key role in the immune systems 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 Department of Transfusion Medicine 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 dendritic cells.

Principal Investigators: **Dr. Anke Glaser, Dr. Erwin Strasser**

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Glaser A, Zingsem J, Zimmermann R, Weisbach V, Eckstein R. (1999) Collection of mononuclear cells with the Cobe Spectra for the generation of dendritic cells (letter). *Transfusion* 39: 661-662.

Thurner B, Röder C, Dieckmann D, Heuer M, Kruse M, Glaser A, Keikavoussi P, Kämpgen E, Bender A, Schuler G (1999) Generation of large numbers of fully mature and stable dendritic cells from leukapheresis products for clinical application. *J. Immunol. Methods* 223: 1-15

Feuerstein B, Berger TG, Maczek C, Röder C, Schreiner D, Hirsch U, Haendle I, Leisgang W, Glaser A, Kuss O, Diepgen TL, Schuler G, Schuler-Thurner B (2000) A method for the production of cryopreserved aliquots of antigen-preloaded, mature dendritic cells ready for clinical use. *J. Immunol. Methods* 245: 15-29.

Glaser A, Schuler-Thurner B, Feuerstein B, Zingsem J, Zimmermann R, Weisbach V, Eckstein R (2001) Collection of MNCs with two cell separators for adoptive immunotherapy in patients with stage IV melanoma. *Transfusion* 41: 117-122

## 6. Kliniknahe Forschung zur hämotherapeutischen Versorgung

Weitere Forschungsfelder der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie sind die Untersuchung erythrozytärer Alloantikörper, die Charakterisierung von Faktoren, welche die Qualität gelagerter Erythrozytenkonzentrate beeinflussen, und komplexe hämostaseologische Störungen in der klinischen Patientenversorgung.

Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. Volker Weisbach, Dr. Robert Zimmermann**

## Clinical research related to hemotherapy

Other research interests regard to the examination of antibodies against red cell antigens, the characterization of factors influencing the quality of stored red cell concentrates and complex dysfunctions of the coagulation system.

Principal Investigators: **Priv.-Doz. Dr. Volker Weisbach, Dr. Robert Zimmermann**

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

BEST-Group (Biomedical Evidence for Safer Blood Transfusion), Arbeitsgruppe der International Society for Blood Transfusion (ISBT), New York

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Weisbach V, Wanke C, Zingsem J, Zimmermann R, Eckstein R (1999) Cytokine generation in whole blood, leukocyte depleted and temporarily warmed red blood cell concentrates. *Vox Sang.* 76: 100-106

Weisbach V, Ziener A, Zimmermann R, Glaser A, Zingsem J, Eckstein R (1999) Comparison of the performance of four different microtube column systems in the detection of red cell alloantibodies. *Transfusion* 39: 1045-1050

Weisbach V, Hunold I, Zimmermann R, Lutter N, Parsch H, Zingsem J, Glaser A, Eckstein R (2000) In vitro characteristics of red blood cell concentrates prepared from under- and overcollected units of whole blood and from a pediatric blood bag system. *Transfus. Med.* 10: 23-30

Zeiler T, Wittmann G, Zimmermann R, Hintz G, Huhn D, Riess H (2000) The effect of virus inactivation on coagulation factors in therapeutic plasma [letter]. *Br. J. Haematol.* 111: 986-987

Jacobi KE, Wanke C, Jacobi A, Weisbach V, Hemmerling TM (2000) Determination of eicosanoid and cytokine production in salvaged blood, stored red blood cell concentrates, and whole blood. *J. Clin. Anesth.* 12: 94-99

Jacobi K, Walther A, Lorler H, Neidhardt B (2000) Plasma levels of eicosanoids after transfusion of intraoperatively salvaged blood. *Vox Sang.* 78: 31-36

Schmitt HJ, Becke K, Neidhardt B (2001) Epidural anesthesia for cesarian delivery in a patient with polycythemia rubra vera and preeclampsia. *Anesth. Analg.* 92: 1535-1537

#### Finanzierung der aufgeführten Forschungsbereiche / Funding

ELAN-Fond

Aventis Behringwerke, Marburg, „Gewinnung von Plasma zur Fraktionierung und epidemiologische Feldforschung bei Blutspendern im Rahmen des EU-Programms zur Sicherstellung der nationalen Plasmaselbstversorgung in den Mitgliedsstaaten“

Gambro Cobe BCT, München, „Optimierung von Zellseparationsverfahren“

#### Publikationen ohne Bindung an die aufgeführten Forschungsbereiche / Selected Publications

Eckstein R (2001) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin. Gustav Fischer Taschenbücher. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 4. Auflage.

Deutsch E, Bender A, Eckstein R, Zimmermann R (2001) Transfusionsrecht. Ein Handbuch für Ärzte und Juristen. Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart.

Rippel Roland: Präoperative Eigenblutspende bei Patienten mit Prostatacarzinom: hämatopoetische Wachstumsfaktoren und Eisenstoffwechsel (2001)

Skoda Petra: Die Eisensubstitution bei der präoperativen Eigenblutspende - eine prospektive, randomisierte Studie. (2001)

Schmidt, Stefan: Der Einfluss einer Gammabestrahlung mit 30 Gy auf die In-vitro-Qualität von Leukozytenarmen Thrombozytapheresekonzentraten. (2001)

#### Abgeschlossene Facharztausbildung

Dr. Erwin Strasser, Facharzt für Transfusionsmedizin, 19.09.2001

#### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. Dr. Reinhold Eckstein

Schriftführer der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie

Beisitzer im Vorstand des Berufsverbandes Deutscher Transfusionsmediziner (BDT)

Facharztprüfer und Fachgutachter der Bayerischen Landesärztekammer (Transfusionsmedizin/ Bluttransfusionswesen)

Ermächtigung zur vollen Weiterbildung im Fach Transfusionsmedizin und für die Zusatzbezeichnung Bluttransfusionswesen

#### Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses

Transfusionsmedizinische Fortbildung für Anästhesisten der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) und der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI).

Immunhämatologische Fortbildungsveranstaltung für Medizinisch-technische Assistenten in der Medizin.

Fortbildungslehrgang der Bayerischen Landesärztekammer für Transfusionsverantwortliche und Transfusionsbeauftragte.

#### Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Regionaler Arbeitskreis Hämotherapie

Die überregionalen und regionalen Fortbildungsveranstaltungen finden einmal jährlich statt. Programmankündigungen werden ca. drei Wochen vor der Veranstaltung verschickt.

#### Anhang / Appendix

##### Habilitationsverfahren

Priv.-Doz. Dr. med. Volker Weisbach. Optimierung der präoperativen Eigenblutspende. Antrittsvorlesung am 29.5.2001

##### Dissertationen / Doctorate theses

Büscher Marcus: Diagnosestatistik in einem Krankenhaus der Maximalversorgung. (1999)

Linhardt Christian: Verbrauchsstatistik von Blutbestandteilkonserven und Bewertung der Transfusionsberichte sowie deren Bearbeitung in einem Krankenhaus der Maximalversorgung. (1999)

Winfried Michael Glaser: Präoperative Eigenblutspende bei Patienten mit Prostatakarzinom - hämatopoetische Wachstumsfaktoren und Eisenstoffwechsel. (1999)

Stefan Zimmermann: In-vitro-Untersuchung zum Vergleich der Qualität von Erythrozytenkonzentraten in verschiedenen additiven Lösungen nach 50-tägiger Lagerung. (1999)

Hunold Inge: In vitro Characteristica von Erythrozytenkonzentraten, die aus unter- bzw. überfüllten Vollbluteinheiten in Erwachsenen- und Kinderbeutelssystemen hergestellt wurden. (2001)

Friedlein Hans: Einfluß der automatisierten Thrombozytapherese auf systemische Spiegel hämatopoetischer Wachstumsfaktoren bei gesunden Blutspendern. (2001)

Schnabel Lothar: Der arterielle Blutdruck bei wiederholter präoperativer Eigenblutspende (2001)



## Klinik für Herzchirurgie

Department of Cardiac Surgery

Krankenhausstr. 12, D-91054 Erlangen

Tel.: ++49 (0)9131/85-33319

Fax.: ++49 (0)9131/85-32768

<http://www.herzchirurgie.med.uni-erlangen.de>

E-Mail: [michael.veyand@herz.imed.uni-erlangen.de](mailto:michael.veyand@herz.imed.uni-erlangen.de)  
[veyand@klinikum-nuernberg.de](mailto:veyand@klinikum-nuernberg.de)

**Ansprechpartner / Contact:**

**Prof. Dr. med. Theodor Fischlein**

Tel.: ++49 (0)9131/85-33697, -39328

Fax.: ++49 (0)9131/85-33982

E-Mail: [theodor.fischlein@herz.imed.uni-erlangen.de](mailto:theodor.fischlein@herz.imed.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Weyand, Michael	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:michael.veyand@herz.imed.uni-erlangen.de">michael.veyand@herz.imed.uni-erlangen.de</a>	-33319
<i>Vorstand der Klinik / Chair of the Department</i>			
Fischlein, Theodor	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:theodor.fischlein@herz.imed.uni-erlangen.de">theodor.fischlein@herz.imed.uni-erlangen.de</a>	-33697
Fenchel, Günther	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:fenchel@klinikum-nuernberg.de">fenchel@klinikum-nuernberg.de</a>	0911/398-5442
Mahmoud F. Omar	Dr. med.	<a href="mailto:faidi.mahmoud@herz.imed.uni-erlangen.de">faidi.mahmoud@herz.imed.uni-erlangen.de</a>	-33984
Cesnjevar, Robert	Dr. med.	<a href="mailto:robert.cesnjevar@herz.imed.uni-erlangen.de">robert.cesnjevar@herz.imed.uni-erlangen.de</a>	-33590
Feyrer, Richard	Dr. med.	<a href="mailto:richard.feyrer@herz.imed.uni-erlangen.de">richard.feyrer@herz.imed.uni-erlangen.de</a>	-33217
Harig, Frank	Dr. med.	<a href="mailto:frank.harig@herz.imed.uni-erlangen.de">frank.harig@herz.imed.uni-erlangen.de</a>	-33590
Pfeiffer, Steffen	Dr. med.	<a href="mailto:steffen.pfeiffer@herz.imed.uni-erlangen.de">steffen.pfeiffer@herz.imed.uni-erlangen.de</a>	-33217
Sirch, Joachim	Dr. med.	<a href="mailto:sirch@klinikum-nuernberg.de">sirch@klinikum-nuernberg.de</a>	0911/398-5442

### Forschungsschwerpunkte

- Minimal invasive Herzchirurgie
- Extrakorporale Zirkulation (EKZ)
- Chirurgische Therapie der terminalen Herzinsuffizienz (Herztransplantation, „Kunstherz“)
- Transplantationsimmunologie
- Xenotransplantation
- Biologische Beschichtung von kardiovaskulären Implantaten und Tissue Engineering
- Chromosomale Anomalien bei angeborenen Herzfehlern
- Neonatale Myozytenkultur

### Research Focus

- Minimally Invasive Cardiac Surgery
- Extracorporeal Circulation (ECC)
- Therapy of End-Stage Heart Failure: Heart Transplantation or Support with a Left- or Right Ventricular Assist Device
- Chronic Rejection of Allografts (Transplant Arteriosclerosis)
- Xenotransplantation of Thoracic Organs
- Biologic Coating of Cardiovascular Implants and Tissue Engineering
- Chromosomal Aberrations in Congenital Cardiac Defects
- Cultivation of Neonatal Myocytes



## 1. Minimal invasive Herzchirurgie

In der Chirurgie ist man bemüht, das operative Trauma für den Patienten zu minimieren. Für die Herzchirurgie bedeutet dies vor allem den Verzicht auf die extrakorporale Zirkulation bei bestimmten Eingriffen. Bei der koronaren Revaskularisation am schlagenden Herzen werden dabei spezielle Stabilisatoren verwendet, die die zu revaskularisierende Region des Myokards dadurch ruhigstellt, um dann die arteriellen oder venösen Bypässe anzulegen. Die Patienten können nach solche Eingriffen früher extubiert werden und erholen sich insgesamt besser von dem chirurgischen Eingriff. Vor allem Patienten mit zusätzlichen Organschäden wie Niereninsuffizienz oder Lungenerkrankungen sowie schlechter Herzfunktion profitieren außerordentlich von dieser Technik. Gleichzeitig werden im Sinne der minimal invasiven Chirurgie Venen der unteren Extremität, die als Bypasstransplantate verwendet werden, mit speziellem Instrumentarium über kleine Inzisionen entnommen. Wundheilungsstörungen werden seltener und der Patientenkomfort wird verbessert. In mehreren klinischen Studien (Prof. Fischlein, Dr. Feyrer) wird die Anwendbarkeit und Effizienz dieser Techniken evaluiert.

### Minimally Invasive Cardiac Surgery

Surgeons try to minimize the perioperative trauma for their patients. In Cardiac Surgery, this means to omit the cardiopulmonary bypass for certain operations. During beating heart coronary revascularisation, certain stabilizing devices are used to arrest the myocardium, where arterial and venous bypasses are performed. After such interventions, patients are earlier weaned off of the ventilator, and, in general, recover better from surgery. In particular, patients with concomitant diseases like renal insufficiency or lung disease as well as patients with impaired ventricular function profit from this type of operation. Vein harvesting at the lower extremity, used as bypass conduits, is performed with special minimally invasive instruments at the same time through smaller incisions. Wound healing problems are less frequent and patient comfort is increased. Efficacy and efficiency of those techniques is evaluated in a number of clinical trials (Prof. Fischlein, Dr. Feyrer).

## 2. Extrakorporale Zirkulation (EKZ)

Die Erfindung der EKZ war die Voraussetzung für die schnelle Entwicklung der modernen Herzchirurgie. Auch heute ist der Einsatz der EKZ bei einigen herzchirurgischen Eingriffen die Grundvoraussetzung für die Durchführbarkeit, jedoch kommt es aufgrund der Fremdoberfläche zu Nebenwirkungen wie die generalisierte inflammatorische Reaktion. Durch verschiedene Beschichtungen (z.B. Heparinbeschichtung, Phospholipidbeschichtung) oder anderweitiger Oberflächenbe-

handlung (z.B. Proteinbehandlung) kann eine weniger thrombogene, biokompatiblere Oberfläche geschaffen werden. In mehreren klinischen Studien wird die Verbesserung der Biokompatibilität der extrakorporalen Zirkulationssysteme gemessen. Darüber hinaus wird die Pathophysiologie der EKZ im Hinblick auf die Veränderungen des Immunsystems, insbesondere der Zytokinsekretion und des SIRS (systemische Inflammationreaktion) untersucht. Auch Veränderungen des Stoffwechsels und Untersuchungen der hormonalen Steuerung durch Leptin werden mit molekularbiologischen Methoden in Kooperation mit der Klinik für Kinder und Jugendliche untersucht.

### Extracorporeal Circulation (ECC)

The invention of the ECC was responsible for the fast development of modern cardiac surgery. Still, the use of the ECC is the sine qua non for a number of cardiac surgical procedures, but because of the large foreign surface, side effects like a whole body inflammatory syndrome can be observed. Less thrombogenic and more biocompatible surfaces are developed with different coating (e.g. Heparin, Phospholipids) or other surface treatment (e.g. protein treatment). The improvement of biocompatibility of the extracorporeal perfusion circuits is currently studied in different clinical trials. Furthermore, the group studies the pathophysiology of ECC with regards to the changes of the immune system, secretion of cytokines and development of the SIRS (systemic inflammatory response syndrome). Impact on the metabolism and regulation of hormone metabolism by leptin are measured with molecular techniques in cooperation with the pediatric department.

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

- Harig F, Cesnjevar R, Mahmoud FO, von der Emde J (1999) Perioperative factors influencing interleukin-10 release under cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg.* 47: 361-8.
- Harig F, Feyrer R, Mahmoud FO, Blum U, von der Emde J (1999) Reducing the post-pump syndrome by using heparin-coated circuits, steroids, or aprotinin. *Thorac Cardiovasc Surg.* 47:111-8.
- Harig, F., Hohenstein B., von der Emde J., Weyand M. (2000) Modulating IL-10 and IL-6 Levels by pharmacologic and ECC strategies during cardiac surgery. in Faist E. (Editor) 5th World Congress of Trauma, Shock, Inflammation and Sepsis. Bologna Monduzzi Editore: 255-9.
- Dötsch J, Wagner R, Gröschl M, Schoof E, Harig F, Scharf J, Singer H, Katz N, Blum WF, Dörr HG, Rascher W (2001) Cardiopulmonary bypass surgery does not further increase elevated serum leptin concentrations after major surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2: 36-39
- Harig F, Cesnjevar R, Lindemann Y, Bumiller L, Singer H, Weyand M (2001) Phosphorychline-coated cardiopulmonary bypass in paediatric cardiac surgery improves biocompatibility: reduced contact activation and endothelin-1 release. *Critical Care* 5:112
- Harig F, Hohenstein B, von der Emde J, Weyand M (2001) Modulating IL-6 and IL-10 levels by pharmacologic strategies and the impact of different extracorporeal circulation parameters during cardiac surgery. *Shock*.16 (Suppl 1):33-8.

### 3. Herzinsuffizienztherapie durch Herztransplantation und Unterstützung mit links- oder rechtsventrikulären Unterstützungspumpen (Kunstherz)

Die Prognose der schwere Herzinsuffizienz (Prävalenz ca. 0.1% der Bevölkerung) bei optimaler konservativer Therapie liegt bei einer Überlebensrate von 0,4 bis 0,8 für 1 Jahr und 0,1 bis 0,5 für 5 Jahre. Die orthotopie Herztransplantation stellt nach wie vor die Therapie der Wahl für solche Patienten dar. Durch die Knappheit der Organe sterben eine große Anzahl von Patienten während der Wartezeit auf ein Organ. Diese können heutzutage jedoch mit implantierbaren Unterstützungssystemen bis zur Transplantation überbrückt werden. Patienten, die uns im Rahmen unsrer Herzinsuffizienzsprechstunde (Prof. Weyand, Prof. Fischlein, Dr. Kondruweit, Dr. Tandler) überwiesen werden, werden bezüglich Transplantabilität evaluiert und können bei Nichtverfügbarkeit eines geeigneten Spenderorganes mittels LVAD unterstützt werden.

#### Therapy of End-Stage Heart Failure: Heart Transplantation or Support with a Left- or Right Ventricular Assist Device

The survival rate of patients with end stage heart failure (prevalence approx. 0.1%) with optimised medical therapy is 0.4 to 0.8 for 1 year and 0.1 to 0.5 for 5 years. Orthotopic cardiac transplantation is the therapy of choice in those patients. Due to the shortage of donor organs, a lot of patients die awaiting a suitable organ. These patients, if necessary, can be bridged with an implantable ventricular assist device until the transplantation. Patients referred for transplantation are evaluated whether they are transplant candidates, and can be bridged, if no suitable organ is available (Prof. Weyand, Prof. Fischlein, Dr. Kondruweit, Dr. Tandler).

### 4. Chronische Abstoßung von Allotransplantaten (Transplantat Arteriosklerose)

Unsere Gruppe stellt eine Kooperation des Zentrums für Herzchirurgie (Dr. med. S. Ensminger, Frau U. Metzler-Bertram) und der Medizinischen Klinik III, Abteilung für klinische Immunologie (Dr. med. B. Spriewald) dar und befasst sich mit der Untersuchung und Charakterisierung von immunologischen Mechanismen, welche zur Entwicklung der Transplantat Arteriosklerose führen, die heutzutage als Hauptkomplikation bei der Herztransplantation auftritt. Diese Erkrankung ist die häufigste Todesursache für herztransplantierte Patienten ab dem dritten Jahr nach erfolgter Transplantation und stellt somit auch das größte Hindernis

für ein Langzeitüberleben herztransplantierte Patienten dar. Die Transplantat Arteriosklerose wird als Hauptursache für das chronische Transplantatversagen angesehen und betrifft neben Herzen auch Transplantate aller anderen soliden Organe.

Als experimentelle Modelle werden die abdominale Aorten-transplantation und die heterotopie Herztransplantation im Mausmodell durchgeführt. Beide Modelle erlauben eine exakte Quantifikation der vaskulären Schäden oder Intimaproliferation von glatten Muskelzellen, welche das Hauptmerkmal der Transplantat Arteriosklerose darstellt. In initialen Studien konnte gezeigt werden, daß das Ausmaß der Transplantat Arteriosklerose im Aortentransplantationsmodell die vaskulären Schäden in allogenen, heterotop transplantierten Herzen widerspiegelt. Weiterhin konnte gezeigt werden, daß die Anzahl der gemismatchten Donor MHC-Moleküle einen Einfluß auf das Ausmaß und die Kinetik der Transplantat Arteriosklerose hat und daß indirekte Antigenerkennung durch CD4<sup>+</sup> T Zellen einen entscheidenden Beitrag bei der Entwicklung der Transplantat Arteriosklerose spielt. In einer weiteren Serie von Experimenten wurden dann die Möglichkeiten und Limitationen einer Kostimulations-Blockade der CD40-CD154 Interaktion zur Verzögerung und Verminderung der Entwicklung von Transplantat Arteriosklerose untersucht. Hierbei stellte sich heraus, daß bei Behandlung des Transplantat-Empfängers mit einem anti-CD154 blockierenden monoklonalen Antikörper, Empfänger CD4<sup>+</sup> T Zellen, nicht jedoch CD8<sup>+</sup> T Zellen blockiert werden. In darauf folgenden Studien wurden CD8<sup>+</sup> T Zellen depletiert, und es konnte gezeigt werden, daß in Abwesenheit von CD8<sup>+</sup> T Zellen und CD40-CD154 Blockade alternative Mechanismen wie hohe IL-4 Produktion und starke Infiltration mit Eosinophilen des Aortengrafts, verbunden mit erhöhter Eotaxin und Chemokinrezeptor 3 (CCR3) Expression für die Ausbildung von Transplantat Arteriosklerose verantwortlich sein können. Laufende Projekte konzentrieren sich auf die Aufgabe und Funktion von Chemokinen bei der Entwicklung der Transplantat-Arteriosklerose.

#### Chronic Rejection of Allografts (Transplant Arteriosclerosis)

Our group is a collaboration between the Department of Cardiac Surgery (Dr. med. S. Ensminger, Frau U. Metzler-Bertram) and the Department of Medicine III, Institute for clinical Immunology (Dr. med. B. Spriewald) and is interested in the underlying pathological mechanisms leading to the development of transplant arteriosclerosis. Today transplant arteriosclerosis represents the major obstacle for indefinite graft survival and has become the leading cause of death in cardiac transplant recipients who survive beyond the third year after transplantation. Pharmacological agents that effectively prevent acute graft rejection have proven inadequate for averting late graft loss caused by transplant arteriosclerosis. Currently the only

definite treatment of transplant arteriosclerosis is re-transplantation, which is associated with a significantly poorer survival rate and an increased overall complication rate. Transplant arteriosclerosis is the main reason for late graft failure and develops in all other vascularised organ transplants such as livers and kidneys.

In order to develop effective therapeutical strategies and translate them into clinical success, a detailed understanding of the mechanisms responsible for the development of transplant arteriosclerosis is essential. We have recently established and characterised the abdominal aortic allograft model as a suitable tool to study the development of transplant arteriosclerosis. An initial characterisation of the aortic allograft model revealed that transplant arteriosclerosis in MHC-class I mismatched allografts ultimately reached the same level as that seen in fully allogeneic grafts. Using a T cell adoptive transfer system it was found that indirect allorecognition by CD4<sup>+</sup> T cells played an important role in the development of transplant arteriosclerosis. CD8<sup>+</sup> T cells and alloantibodies were also able to act as effector mechanisms, but were dependent on help from CD4<sup>+</sup> T cells. In a separate group of experiments short-term anti-CD154 blockade was found not to target CD8<sup>+</sup> T cells effectively. Even in combination with CD8<sup>+</sup> T cell depletion, short-term CD154 blockade was insufficient to completely prevent the formation of transplant arteriosclerosis. It was then suggested that the increased expression of the Th2 cytokine IL-4 within the graft could be a potential mechanism responsible for the persistent progression of transplant arteriosclerosis in the long-term. This was confirmed by experiments with CD40knockout recipients when the results showed that elevated IL-4 production in combination with a strong eosinophil infiltrate as well as eotaxin and CCR3 upregulation was responsible for the vascular lesions in the absence of CD8<sup>+</sup> T cells and CD40-CD154 costimulation. Current ongoing research involves the role and importance of chemokines / chemokine receptors in the development of transplant arteriosclerosis.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Kathryn J. Wood, Nuffield Dept. of Surgery, Univ. of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford, U.K.

Prof. Marlene Rose, National Heart and Lung Institute, Imperial College, School of Medicine, Harefield Hospital, Harefield, U.K.

Prof. Michel Goldmann, Dept. of Experimental Immunology, Université Libre de Bruxelles, Belgium

#### Finanzierung / Funding

ELAN-Programm

ADUMED-Stiftung, Zürich, Schweiz

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Ensminger, S.M., O. Witzke, B.M. Spriewald, K. Morrison, P.J. Morris, M.L. Rose, K.J. Wood (2000) CD8<sup>+</sup> T cells contribute to the Development of Transplant Arteriosclerosis despite CD154 Blockade. *Transplantation* 69: 2609-12

Ensminger, S.M., B.M. Spriewald, O. Witzke, K. Morrison, A. van Maurik, P.J. Morris, M.L. Rose, K.J. Wood (2000) Intragraft IL-4 Expression following Short Term CD154 Blockade may trigger delayed Development of Transplant Arteriosclerosis in the Absence of CD8<sup>+</sup> T cells. *Transplantation* 70: 955-63

Ensminger, S.M., J.S. Billing, P.J. Morris, K.J. Wood (2000) Development of a Combined Cardiac and Aortic Transplant Model to investigate the Development of Transplant Arteriosclerosis in the. *J Heart and Lung Transplant* 19: 1039-47

Spriewald B.M., M. Hara, A. Bushell, S. Jenkins, P.J. Morris, K.J. Wood (2000). Differential Role for Competitive Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction and Intracellular Cytokine Staining as Diagnostic Tools for the Assessment of Intragraft Cytokine Profiles in Rejecting and Nonrejecting Heart Allografts. *Am J Pathol* 157: 1453-1460

Ensminger, S.M., B.M. Spriewald, H.V. Sorensen, O. Witzke, E.G. Flashman, A. Bushell, P.J. Morris, M.L. Rose, A. Rahemtulla, K.J. Wood (2001) Critical Role for IL-4 in the Development of Transplant Arteriosclerosis in the Absence of CD40-CD154 Costimulation. *J. Immunol.* 167: 532-541

## 5. Thorakale Xenotransplantation

Eine Alternative zur allogenen Transplantation bei der derzeit bestehenden Organknappheit stellt die Xenotransplantation (Transplantation von Organen über Speziesgrenzen hinweg) dar. Die Charakteristik und Geschwindigkeit der Abstoßung (hyperakut) ist von der bekannten Abstoßung von Allotransplantaten grundsätzlich verschieden. Durch Bindung von präformierten Antikörpern an das Transplantat kommt es zur Aktivierung des inaten Immunsystems mit Komplementaktivierung und Formierung des „membrane attack complex“ (MAC), welcher zu einer Lyse der betroffenen Endothelzellen und zur Entstehung einer prothrombogen Gefäßoberfläche im transplantierten Organ führt. Durch Aktivierung der Thrombozyten und der Gerinnung kommt es zu den typischen Zeichen der hyperakuten Abstoßung: Hämorrhagische Insulte, Extravasation aller korpuskulären Blutbestandteile und interstitielles Ödem. Wird die hyperakute Abstoßung abgeschwächt, kann das Organ überleben. Später kommt es dann jedoch zu anderen Abstoßungsphänomenen, die chronisch humoral (auf Antikörpern basierend) oder chronisch zellulär (auf Infiltration des Organs mit T-Zellen) bezeichnet werden und zur letztendlichen finalen Abstoßung des Organs führen. Die Forschungsgruppe (Dr. Pfeiffer) beschäftigt sich mit der Erforschung der Mechanismen der hyperakuten und chronischen Abstoßung und der Prävention. So hat gezeigt, dass das Depletieren der präformierten Antikörper, die Inhibition des inaten Immunsystems durch lösliche oder membrangebundene Komplementinhibitoren oder die Hemmung der Thrombozytenadhäsion und -aggregation die Mechanismen der hyperakuten Abstoßung verzögern kann.

## Xenotransplantation of Thoracic Organs

Xenotransplantation (transplantation of organs between different species) is an alternative approach to fight organ shortage in Transplantation Medicine. The characteristics and velocity of the rejection process (hyperacute) is very different from what we see in the field of Allotransplantation. The binding of naturally occurring antibodies to the transplant leads to the activation of the innate immune system with activation of the complement

cascade and formation of the membrane attack complex (MAC). This leads to lysis of the respective endothelial cells and formation of a prothrombogenic vascular surface in the transplanted organ. Platelets and the coagulation cascade are activated, leading to the typical histological features of hyperacute rejection: hemorrhagic events, extravasation of blood cells and third spacing of fluid. If the hyperacute rejection is lessened, the organ will survive. After that, a different mechanism of rejection can be observed, which is either humoral (based on binding of antibodies) or cellular (infiltrating T-cells), and which leads to the final rejection of the organ.

The research (Dr. Pfeiffer) focuses on studying the basic mechanisms of hyperacute and chronic rejection and developing strategies to prevent them. We could show that depletion of xenoreactive antibodies, inhibition of the innate immune system by soluble or membrane-bound complement inhibitors or inhibition of platelet adhesion and aggregation can delay those mechanisms.

#### **Internationale Kooperationen / International Collaborations**

RN Pierson III, Dept. of CT Surgery, Vanderbilt University Medical School, Nashville, TN

J Atkinson, Dept. of Pathology, Vanderbilt University Medical School, Nashville, TN

#### **Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Zorn GL III, Pfeiffer S, Azimzadeh A, Pierson RN III (2000) Thrombin inhibition protects the pulmonary xenograft from hyperacute rejection. *Surgical Forum* XLXI, 338-40

Pfeiffer S, Zorn GL III, Kelishadi S, Oriol R, Wolf P, Pierson RN III, Azimzadeh AM (2001) Role of anti gal a1,3 gal and anti-platelet antibodies in hyperacute rejection of pig lung by human blood. *Annals of Thoracic Surgery*, 72: 1681-9

## **6. Biologische Beschichtung von kardiovaskulären Implantaten und Tissue Engineering**

Synthetische kardiovaskuläre Implantate sind nach Implantation in den Blutkreislauf oberflächenthrombogen. Auch nach Jahren der Implantation kommt es beim Menschen zu keiner spontanen Endothelialisierung. Vor allem bei kleinlumigen Gefäßprothesen ist daher die Langzeitoffenheitsrate stark eingeschränkt. Es besteht das Bestreben, die Oberflächenthrombogenität durch biologische Beschichtung zu vermindern, wobei man sich in der kardiovaskulären Chirurgie vor allem die Beschichtung von kleinlumigen Gefäßprothesen, Kunststofflicken oder Herzunterstützungspumpen vorstellen kann. Klinische Studien im Bereich der peripheren Gefäßchirurgie konnten bereits zeigen, dass nach Beschichtung mit autologen Endothelzellen die Offenheitsraten dieser arteriellen Rekonstruktionen deutlich länger sind als bei nicht beschichteten Kontrollprothesen. Unsere Gruppe wird daher in Kooperation mit den Gefäßchirurgischen Abteilungen in Erlangen, Nürnberg und Frankfurt die Endothelialisierung von kleinlumigen Gefäßprothesen im klinischen Einsatz durchführen. Dabei werden von subkutanen Venensegmenten des Patienten die Endothelzellen isoliert und nach in vitro Endo-

thelialisierung der Kunststoffprothesen wird diese beschichtete Prothese in einem zweiten Schritt zur arteriellen Rekonstruktion implantiert. Zusätzlich sind wir an einer Europäischen Multi-Center-Studie beteiligt, welche herkömmliche autologe Venenbypässe mit autolog-endothelialisierten ePTFE Kunststoffprothesen klinischen Einsatz vergleicht. Im Zuge des Tissue Engineering werden biologische Herzklappenprothesen mit autologen Zellen beschichtet, um eine Verbesserung der Durabilität nach Implantation zu erreichen. Mehrere in vitro Versuche als auch Tierversuche wurden bereits von unserer Gruppe (Prof. Dr. Fischlein) in dieser Richtung hin durchgeführt.

## **Biologic Coating of Cardiovascular Implants and Tissue Engineering**

Synthetic cardiovascular implants are thrombogenic after they have been implanted into the blood circulation. There will be no spontaneous re-endothelialisation, even years after implantation. Therefore, the long-term patency rate of small diameter grafts is poor. The effort to reduce thrombogenicity is made by coating the surface with a biologic layer. In cardiovascular surgery, this mainly means treatment of small diameter vascular grafts, patches, or cardiac assist devices. Clinical trials in the field of peripheral vascular surgery have shown, that seeding with autologous endothelial cells increases the patency rate of arterial grafts compared with no surface treatment. Our group will therefore, in cooperation with the Vascular Surgical Department of the Universität Erlangen, Nürnberg and Frankfurt, clinically apply the technique of endothelialisation of small diameter vascular grafts. Endothelial cells from veins located in the subcutaneous tissue will be isolated and used for in vitro endothelialisation of vascular prostheses. In a second step, the grafts are then implanted into the patient for arterial reconstruction. This group is, in addition, part of a European multi-center trial, which compares the traditionally used autologous venous bypass with autologous-endothelialised ePTFE grafts in their clinical application. With tissue engineering, biological heart valve prostheses are seeded with autologous cells to improve the durability after implantation. A number of in vitro studies as well as animal studies have been carried out by our group. (Prof. Dr. Fischlein)

#### **Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Krankenhaus Lainz, Wien

Universität Manchester Royal Infirmary, England

Göteborg Universität, Schweden

Universität Innsbruck, Österreich

Universität Krakow, Polen

Universität Bordeaux, Frankreich

Universität London, England

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Deutsch M, Meinhardt J, Fischlein T, Preiss P, Zilla P (1999) Clinical autologous in vitro endothelialisation of infra-inguinal ePTFE grafts in 100 patients; a nine year experience. *Surgery* 126, 847-55.

Fittkau M, Fischlein T (1999) Functional aspects of microvascular cell isolates. In: *Tissue engineering of vascular prosthetic grafts*, Zilla P, Greisler HP (ed.), RG Landes; 115-120.

Meinhardt J, Deutsch M, Fischlein T, Howanietz N, Fröschl A, Zilla P (2001) Clinical autologous in vitro endothelialisation of 153 infra-inguinal ePTFE grafts. *Ann Thorac Surg*, 71: 327-31.

## 7. Chromosomale Anomalien bei angeborenen Herzfehlern

Gemeinsam mit der Abteilung für Kinderkardiologie sowie dem Institut für Humangenetik beschäftigen wir uns mit der Erforschung chromosomaler Anomalien bei angeborenen Herzfehlern. Die Arbeitsgruppe wurde von **Frau Dr. Rauch** und **Herrn Prof. Singer** initiiert und beschäftigt sich mit der Expression chromosomaler Anomalien in Kardiomyozyten, Vorhofgewebe sowie den herznahen Gefäßen (Aortenbogen, Aortenisthmus). Ziel ist es, dabei Einblick zu nehmen, welche chromosomalen Anteile Steuerungsfunktion in Wachstum und Ausbildung gewisser kardialer Strukturen haben, nachdem sich im Tierversuch bei Knock-out-Mäusen kardiale Fehlbildungen bei fehlender Gegenexpression feststellen lassen. Mit den verschiedenen möglichen Gen-expressionsmustern bei Fehlbildungen des rechtsventrikulären Systems, wie z.B. Fallot'sche Tetralogie sowie Pulmonal- und Trikuspidalatriesie, beschäftigt sich vorwiegend Dr. med. Metzler aus der Kinderklinik in Zusammenarbeit mit Frau Metzler-Bertram und Dr. med. Cesnjevar aus dem Zentrum für Herzchirurgie. Das Gebiet der 22q11-Deletion mit Fehlbildungen des Aortenbogens sowie der Aortenisthmusregion ist ein Forschungsgebiet in Kooperation mit der Humangenetik und Frau Dr. Rauch.

## Chromosomal Aberrations in Congenital Cardiac Defects

This group studies chromosomal abnormalities in congenital cardiac defects in collaboration with the Department of Pediatric Cardiology and the Department of Human Genetics. The group was initiated by **Dr. Rauch** and **Prof. Singer** and deals with the expression of chromosomal aberrations in cardiomyocytes, atrial tissue and vessels close to the heart (aortic arch, aortic isthmus). The aim is to find out, which part of the chromosomes acts as driving force during growth and differentiation of certain cardiac structures. Animal experiments with knockout mice have shown that missing gene expression leads to cardiac malformations. Dr. Metzler from the Department of Pediatric Cardiology collaborates with Dr. Metzler-Bertram and Dr. Cesnjevar from the Department of Cardiac Surgery to define the different possible patterns of gene expression

in malformations of the right ventricular outflow tract, e.g. Tetralogy of Fallot, Pulmonary or Tricuspid Atresia. The field of deletion of 22q11 with malformations of the aortic arch and coarctation is a field of investigation of the Department of Human Genetics and Dr. Rauch.

## 8. Neonatale Myozytenkultur

Diese gemeinsam mit Prof. Eschenhagen neu gegründete Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit dem Anlegen von neonatalen Myozytenkulturen in dem von Prof. Eschenhagen entwickelten Verfahren. Nachdem es bereits tiereperimentell gelungen ist, Myozyten zu kultivieren und diese in einem dreidimensionalen Gerüst so wachsen zu lassen, dass geordnete Kontraktionen entstehen können, wird nun versucht, dies auch bei humanen Myozyten zu erreichen. Hierbei werden Myozyten von Neugeborenen kultiviert. Ziel dieser Forschungsarbeit ist es, humane, dreidimensionale, kontraktionsfähige Myokardgerüste zu erhalten. Diese sind biologisch kompatibel, autolog gewonnene Unterstützungssysteme zur Behandlung schwerer Herzmuskelschädigungen zu erhalten und eignen sich zur Erprobung der Wirkung verschiedener Cardiake.

## Cultivation of Neonatal Myocytes

This is a newly formed group in collaboration with Prof. Eschenhagen which grows neonatal myocytes in a process developed by Prof. Eschenhagen. After successful cultivation of animal myocytes in a three dimensional scaffold, which leads to directed contractions, this group tries to achieve the same results with human myocytes, in particular myocytes of newborns. The aim is to achieve three dimensional cell groups which are able contract. They are biologic compatible, autologous in nature, and can function as assist devices for the treatment of severe cardiac dysfunction and can also be used for testing of cardiotropic substances

#### Publikationen ohne Bindung an die aufgeführten Forschungsbereiche / Selected Publications

Tandler R, Kondruweit M, Weyand M (2000) Kardiochirurgische Eingriffe bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. *Nieren- und Hochdruckerkrankungen Jahrgang* 29, 11: 573-576.

Tandler R, Weyand M, Schmid C, Gradaus C, Schmidt C, Scheld HH (2000) Long-term anticoagulation with recombinant hirudin in a patient on left ventricular assist device support. *ASAIO J* 46: 792-794.

Hofbeck M, Cesnjevar R, Deeg KH, Rauch R, Koch A, Singer H (2001) Aortic root abcess without involvement of the aortic valve: diagnosis and therapy in a 2,5-year-old child; *Z Kardiol*. 2001: 133-7.

Geissdorfer W, Wittmann I, Seitz G, Cesnjevar R, Roellinghoff M, Schoerner C, Bogdan C (2001) A case of aortic valve disease associated with Tropheryma whippelii infection in the absence of other signs of Whipple's disease; *Infection*. 29: 44-7.

Mahmoud FO (2001) Open heart Surgery in patients with chronic dialysis. *ARAB-MED Journal* 11: 5-8.

Mahmoud FO (2001) Coronary artery disease in women. *ARABMED Journal* 11: 5-9.

Mahmoud FO (2001) Mechanical Cardiac Assist with the intraaortic balloon - pumping. ARABMED Jornal 11: 5-8.

Sirch J, Oertel F, Beyer M, Weyand M (2001) Verletzung der Aorta durch einen pneumatischen Klammerapparat - eine Kasuistik. Z. Herz-, Thorax-, Gefäßchir. 15: 266-268

Sirch J, Pfeiffer S, Weyand M (2001) Isolated CABG in Patients Requiring Long Term Dialysis. In: Advances in Coronary Artery Disease, Hrsg. B.S. Lewis, D.A. Halon, M.Y. Flugelman, J. Hradec, Monduzzi Editore, Bologna, Italien, 755-759.

#### **Anhang / Appendix**

##### **Berufungen / Appointments**

Berufung von Herrn Professor Dr. med. Weyand zum Direktor des Zentrums für Herzchirurgie zum 01.04.1999 (C4)

Berufung von Herrn Professor Dr. med. Fischlein zum Leitenden Oberarzt an den Standort Erlangen zum 01.05.2000 (Extraordinariat C3)

Herr Prof. Dr. med. Michael Beyer (Standort Klinikum Süd) wurde ab dem 01.06.2001 zum Chefarzt der Herzchirurgie des Zentralklinikums Augsburg ernannt

##### **Dissertationen / Doctorate theses**

Bernd Hohenstein: „Untersuchungen zur Zytokinantwort nach Extrakorporaler Zirkulation unter besonderer Berücksichtigung klinischer Korrelation“ (1999)

Timo Seitz: "Transplantation eines Segmentes der herznahen in die infrarenale Aorta bei der Ratte-Untersuchung zur Wirkung von oralem Magnesium auf den Mineralstoffwechsel und den Gehalt an Kalzium, Magnesium und Phosphor der transplantierten Aorta" (2001)

Dieter Strembski: "Bigendothelin und Natriutische Peptide - ein Beitrag zur Evaluation neuer kreislaufwirksamer Peptide im Zusammenhang mit aortokoronaren Bypassoperationen unter extrakorporaler Zirkulation" ( 2001)

##### **Abgeschlossene Facharztausbildungen**

Dr. med. Richard Feyrer, Facharzt für Herzchirurgie (04.03.1999)

##### **Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Dr. med. Ensminger, Young Investigator Award der International Society of Applied Cardiovascular Biology (ISACB) für „PECAM-1 (CD31) Expression on Donor Endothelial Cells attenuates Transplant Arteriosclerosis in Aortic Allografts"

Dr. med. Pfeiffer, Young Investigator Award der Transplantation Society im August 2000 für den Vortrag „CD40L-Blockade in Primate Cardiac Allotransplantation"

##### **Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses**

1./2. Erlanger Live-Symposium: Neue Techniken in der operativen Myokardrevascularisation: Symposium mit Live-Übertragung aus dem OP. 19.11.2000 / 16.5.2001.

Herzchirurgie Live im Internet: Übertragung einer Aortenklappenoperation live im Internet. 12.12.2000.

Informationsveranstaltung der Med. Klinik II und des Zentrums für Herzchirurgie im Rahmen der Herzwoche 2001 der Deutschen Herzstiftung: Herzinfarkt - Risiko erkennen und Folgen verhindern. 3.11.2001.



## Urologische Klinik mit Poliklinik

Department of Urology

Krankenhausstr. 12, D-91054 Erlangen

Tel: ++49 (0)9131/85-33282

Fax: ++49 (0)9131/85-34851

(Allgemeine und Kinderurologische Poliklinik, Kinderurologische Abteilung,  
Abteilung für Nierentransplantation)

Rathsberger Str. 57, D-91054 Erlangen

Tel.: ++49 (0)9131/822-178

Fax: ++49 (0)9131/822-179

E-Mail: [vorstand@uro.med.uni-erlangen.de](mailto:vorstand@uro.med.uni-erlangen.de)

(Abteilung für Erwachsenenurologie, Notfallambulanz und Privatambulanz)

**Ansprechpartner / Contact:**

Dr. med. David Elsässer

Tel.: ++49 (0)9131/822-178

Fax: ++49 (0)9131/822-179

E-Mail: [david.elsaesser@rzmail.uni-erlangen.de](mailto:david.elsaesser@rzmail.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Schrott, Karl Michael	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:vorstand@uro.med.uni-erlangen.de">vorstand@</a>	822-178
<i>Vorstand der Klinik / Chair of the Department</i>			
Schott, Günther	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:schott@uro.med.uni-erlangen.de">schott@</a>	853-3004
Kühn, Reinhard	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:reinhard.kuehn@uro.med.uni-erlangen.de">reinhard.kuehn@</a>	822-176
Rösch, Wolfgang	Priv. Doz. Dr.med.	<a href="mailto:wolfgang.roesch@uro.med.uni-erlangen.de">wolfgang.roesch@</a>	853-3004
Akcetin, Ziya	Priv. Doz. Dr. med	<a href="mailto:ziya.akcetin@uro.med.uni-erlangen.de">ziya.akcetin@</a>	853-9144

### Forschungsschwerpunkte

- Onkologie
- Laserverfahren in der Harnsteinlithotripsie
- Transplantationsmedizin
- Kinderurologie

### Research Focus

- Oncology
- Laserlithotripsy
- Transplantation
- Paediatric Urology

## 1. Onkologie

### Globale Genexpressionsanalyse beim klarzelligen Nierenzellkarzinom durch DNA Mikroarrays

Gemeinsames Projekt von OA Dr. Z. Akcetin zusammen mit Prof. Dr. J. Behrens, Nikolaus-Fiebiger-Zentrum der FAU Erlangen-Nürnberg. In diesem Projekt wird durch die Verwendung der DNA Mikroarray-Methode eine globale Genexpressionsanalyse der Nierenzellkarzinome durchgeführt. Ziel des Projektes ist, bei Nierenzellkarzinomen Genexpressionsmuster mit prognostischer Relevanz zu identifizieren und diese Tumore anhand ihrer Genexpressionsmuster zu klassifizieren

### Irinotecan + 5-FU beim fortgeschrittenen Blasen-Ca

Tiermodell an 100 Nacktmäusen. Planung und Durchführung durch Dr. Frens Steffen Krause

- Urothelkarzinom (Histo.: G3): subkutane Tumorlokalisierung
- Chemotherapie-Substanzen: Irinotecan, Taxotere, Oxaliplatin, Applikation: intraperitoneal
- Zeitraum: ca. 1Jahr, Durchführung: ca. 1x/Woche ausmessen Tumorwachstum, nach Versterben: Sektion mit pathologischer Befundung von Lokaltumor, Lymphknoten, Leber Lunge

### Tumormarker und Tumorgenese beim Blasenkarzinom

Planung und Durchführung durch Dr. Frens Steffen Krause

- Material: I Urine (Spül-oder Spontanurin) bei Patienten mit V.a. Blasen-Ca. oder im Follow-up (ca. 100 Urinproben). II Paraffinschnitte von Blasenkarzinom (aus path. Archiv)
- Untersuchung: Markerscreening, Tumorgenese (nativ, vor und nach Therapie), Verlaufparameter, Vergleich mit Zytologie und klinischem Befund
- Marker: (a.) Cytokeratin 8 und 18 (b.) p53 vor und nach Radio (c.) FISH: Chromosom 5, 7 und 11 (d.) PDD (photodynamische Diagnostik)

### Androgenrezeptormutationen des Prostatakarzinoms bei zwei menschlichen Prostatakarzinom-Zelllinien auf Nacktmäusen

Planung und Durchführung: Dr. D. G. Engehausen, in Kooperation mit PD Dr. Th. Papadopoulos vom Pathologischen Institut sowie PD Dr. Schrell, Molekularbiologisches Labor der Neurochirurgischen Universitätsklinik Erlangen. Mutationscreening in 2 unterschiedlichen humanen Prostatakarzinomzelllinien auf Nacktmäusen als ein In-vivo-Modell für ein besseres Verständnis der Änderungen in der Androgenrezeptorstruktur in hormonsensiblen und -unsensiblen Prostatakarzinomen.

### Androgenrezeptormutationen bei Prostatakarzinomen in den Präparaten von radikal prostatektomierten Patienten

Planung und Durchführung: Dr. D. G. Engehausen, in Kooperation mit PD Dr. Th. Papadopoulos vom Pathologischen Institut, PD Dr. Schrell, Molekularbiologisches Labor der Neurochirurgischen Universitätsklinik Erlangen sowie Professor Dr. Heynemann, Urologie Universität Halle. Mutationscreening in unterschiedlichen humanen Prostatakarzinomen von radikal prostatektomierten Patienten als ein Modell für ein besseres Verständnis der Änderungen in der Androgenrezeptorstruktur in frühzeitigem und fortgeschrittenem Prostatakarzinom.

### Das Prostatakarzinom in seiner Diagnostik mit einem neuen rektalen NMR.

Klinische Studie durch OA Dr. G. Engehausen in Kooperation mit Dr. Engelhardt, CA der Radiologie des Martha-Maria-Krankenhauses Nürnberg. Resultate einer neuen Methode des NMR für eine bessere Diagnostik vor der radikalen Prostatovesikulektomie bei Patienten mit Prostatakarzinom.

### Tumorspezifische Antikörper in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Gemeinsame Studie mit der Medizinischen Klinik III. Beteiligt sind Dr. David Elsässer von der Urologischen Klinik sowie PD Dr. Thomas Valerius aus der Med. Klinik III (Leitung Prof. J. Kalden)

Im Gegensatz zu Malignomen aus dem hämato-lymphatischen System konnte sich bei soliden Tumoren der Einsatz von tumorgerichteten Antikörpern noch nicht standardmäßig etablieren. Andererseits sind gerade beim Nierenzellkarzinom im metastasierten Stadium mit bisherigen Strategien nur mäßige Ansprechraten zu erreichen. Ziel der Studie ist es, die Möglichkeiten einer Therapie mit tumorgerichteten Antikörpern beim Nierenzellkarzinom in vitro zu untersuchen und an verschiedenen Ansatzpunkten zu optimieren. Untersucht werden schwerpunktmäßig die Rolle verschiedener möglicher Zielantigene für antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC), wie dem EGF-Rezeptor, dem G250-Antigen sowie Her-2/neu. Als Effektorzellen kommen dabei NK-Zellen, Monozyten/Makrophagen sowie neutrophile und eosinophile Granulozyten in Frage. In diesem Zusammenhang beschäftigt sich die Studie insbesondere mit der Funktion der zytotoxischen Triggermoleküle (Rezeptoren für Immunoglobulin G / FcγR sowie -A / FcαR) auf den verschiedenen Klassen von Effektorzellen sowie deren möglicher Aktivierung durch Zytokine. Die entsprechenden Erkenntnisse werden genutzt zur Konstruktion und Erprobung bispezifischer Antikörper. Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass die hohe natürliche Resistenz von Nierenzellkarzinomen gegenüber ADCC durch verschiedene Kombinationen von Antikörpern



und Zytokinen überwunden werden kann, wobei insbesondere bispezifische Antikörper mit 2. Spezifität gegen FcαRI (CD89) in Kombination mit myeloischen Wachstumsfaktoren erfolgversprechend erscheinen.

### **Tierexperimentelles Forschungslabor (Humane Tumorzell-Linien auf der thymusaplastischen Nacktmaus)**

Leiterin seit 4/01: Fr. Dr. A. Ebert, Vorgänger: OA PD Dr. W. Schafhauser

Das Forschungsprojekt des Tierstalls, das seit 1983 geführt wird, beschäftigt sich mit der Generierung, Etablierung und multimodalen, interdisziplinären Charakterisierung neuer humaner Tumorzelllinien aus menschlichen Urogenitaltumoren auf der immundefizienten Nacktmaus. Die Entwicklung reproduzierbarer Tumormodelle zur Klärung komplexer Regulationsvorgänge untersucht in vivo am Bindegewebs-/Tumorgewebsverband Wachstumsvorgänge, Absterbekinetik sowie deren Steuerung durch hormonelle sowie para- und autokrine Wachstumsfaktoren. Der therapeutische Wert innovativer präklinischer und klinischer Therapiemodalitäten kann so genauer evaluiert werden.

Ein Ziel ist die Fortentwicklung und Effektivierung einer kastrationsfreien, nebenwirkungsarmen medikamentösen Androgenblockade der androgenen Signalübertragungskette in der Prostatakarzinomzelle durch Blockade der Isoenzyme der 5- $\alpha$ -Reduktase. Insbesondere beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom spielt dabei die Kombination mit synergistisch wirkenden neuen Enzym-, Wachstumsfaktor- und Hormonrezeptorblockern (Finasteride, Epristeride, Flutamid und Bicalutamid) eine wesentliche Rolle und soll mit der derzeitigen Standard-Hormonenzugstherapie verglichen werden. Beim hormonabhängigen als auch hormonunabhängigen Prostatakarzinom kann der Nachweis sowie die medikamentöse Inhibition sogenannter auto- und parakriner Wachstumsfaktoren, die Pathways der androgenen Signalübertragungskette der Prostatakarzinomzelle unter verschiedenen Hormonblockadestrategien darstellen, die Möglichkeit liefern, die übliche zeitlich begrenzt wirkende komplette Androgenblockade durch eine nebenwirkungsärmere kastrationsfreie Androgenblockade zu ersetzen oder durch Zugabe von Wachstumsfaktoreninhibitoren oder Zytostatika zu effektivieren.

Eine antiproliferative Wirkung des neu entwickelten nebenwirkungsarmen Zytostatikums Topotecan, eines DNA-Topoisomerasehemmers, an humanem Prostatakarzinom in vivo wurde nachgewiesen und die Anwendung vielversprechender Zytostatikakombinationen sowie der Einsatz als Radiosensitizer beim hormonunabhängigen Prostatakarzinom sollte weiter untersucht werden.

Bei allen Therapieregimen liegt das Hauptaugenmerk auf der Untersuchung chromosomaler Veränderungen des Androgenrezeptors sowie dem Nachweis para- und autokriner Regulationsmechanismen, die auf molekularer Ebene für das

Wachstumsverhalten des Prostatakarzinoms unter Therapie verantwortlich gemacht werden. Neben dem Nachweis dieser Veränderungen sollen in den Tumormodellen auch Inhibitoren dieser Pathways als mögliche therapeutische Alternative untersucht werden.

### **Oncology**

#### **Global analysis of gene expression on clear cell renal carcinoma by DNA micro-array technique**

In this project, a global gene expression analysis of renal cell carcinomas using the DNA micro-array technology is performed. The aim of the project is to identify gene expression patterns of the renal cell carcinoma that have prognostic relevance and to classify these tumors according to their gene expression patterns.

#### **New chemotherapy approaches in therapy of advanced bladder cancer**

- modell: 100 mice
- bladder cancer: transitional cell carcinoma (hist.: G3) with tumor implantation subcutaneous
- chemotherapy: Irinotecan, Taxotere, Oxaliplatin, application: intraperitoneal
- period: one year, evaluation: 1. examination of tumorgrowth once a week 2. after death: section with pathological findings of local tumor, lymph nodes, liver and lung

#### **Tumormarker and tumorigenesis of bladder cancer**

- material: I Urin (normal voiding or bladder washing) of patients with suspicious for bladder cancer or follow-up patients, at minimum 100 probes. II Paraffinsections of bladder cancer (pathological office)
- examination: screening and follow-up of marker, tumorigenesis, evaluation with cytology and clinics (e.g. cytoscopia)
- marker: a. cytokeratin 8 and 18 b. p53 pre and after radiation therapy c. FISH: chromosome 5, 7 and 11 d. PDD (photodynamic diagnostic)

#### **Mutations in androgen receptor of prostate cancer in 2 human prostate cancer cell lines in nude mice**

Mutationscreening in 2 different human prostate cancer cell lines in nude mice as an in vivo model for a better understanding the changes in the structure of androgen receptor in hormone dependent and independent prostate cancer.

### **Mutations in androgen receptor of prostate cancer in prostate cancer from patients with radical prostatectomy**

Mutationscreening in different human prostate cancer from patients with radical prostatectomy as a model for a better understanding the changes in the structure of androgen receptor in early and advanced prostate cancer.

### **Prostate cancer: diagnosis by a new rectal NMR.**

Results of a new method of the NMR for a better diagnostic prior to the radical prostatectomy in patients with prostate cancer.

### **Tumor-directed antibodies for therapy of renal carcinoma**

In contrast to hemato-lymphatic malignancies, tumor directed antibodies have failed to achieve a standard therapy option for treatment of solid tumors. On the other side, present strategies yield only low response rates for metastatic renal cancer. Aim of the study is to investigate and to optimise the conditions for antibody-based therapy of RCC.

The role of potential target antigens for antibody dependent cellular cytotoxicity on RCC, as are the EGF-receptor as well as G250 and Her-2/neu, constitute a main focus of the study. Potential effector cells are NK-cells, monocytes / macrophages as well as neutrophilic and eosinophilic granulocytes. Therefore, we investigate the influence of cytotoxic trigger molecules for ADCC on the respective cell lines (receptors for immunoglobulin G / FcγR and -A / FcαR) and modulation of FcR function by various cytokines. Basing on these results, we have constructed and tested a panel of bispecific antibodies. Our results demonstrate, that high natural resistance of RCC against ADCC can be overcome by combining bispecific antibodies and cytokines. Particularly promising appeared a combination of BSAb with a second specificity against FcαRI (CD89), together with myeloid growth factors.

### **Animal research unit (Human tumor cell lines on thymusaplastic nude mice)**

The ongoing research project, running since 1983, deals mainly with the investigation and characterisation of new human tumour cell lines from urogenital cancers growing on the immunodeficient nude mouse model. The development of stable tumour models allows the investigation of complex regulation processes in vivo within the tissue-tumour-surrounding. The investigations should especially focus on the regulation of growth, the kinetics of cell death as well as the evidence and meaning of para- and autocrine growth factors. These factors may influence

tumour growth especially of hormone-refractory prostate cancer during therapy. In this context the efficiency of preclinical and clinical therapy modalities may be judged. One project looks at the development and efficiency of the castration-free androgen blockage of the androgen signalling pathway as an alternative to the regular complete androgen blockage with severe side effects. The castration-free treatment of prostate cancer cell lines will block the 5-alpha-reductase and in combination with other synergistic acting enzymes, growth factors and hormonal-receptor blockers the treatment may be optimized. The results should be compared with standard treatment therapies. This knowledge can offer optimal treatment strategies for hormone-dependent and hormone-refractory prostate cancers in combination with known hormonal medications. The antiproliferating potency of the innovative chemotherapeutic agent Topotecan, a DNA-topoisomerase-inhibitor, against prostate cancers in the nude mouse model has been proved. Its combination with other synergistic chemotherapeutic agents is very promising and it's thought to act as a radiosensitizer in the treatment of hormone-refractory prostate cancers. The investigation of the androgen receptor and its specific changes, as well as the evidence of para- and autocrine molecular regulation mechanisms of prostate cancers growth during treatment may lead to a better development of combined treatment strategies of prostate cancer. Having found such pathways might give us new treatment options especially in treatment of the hormone refractory prostate cancers.

#### **Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Dept. für Experimentelle Immunologie, Universität Utrecht / NL (Prof. J.G.J van de Winkel)

Biochemisches Forschungslabor der Urologischen Universitätsklinik Innsbruck (Prof. Dr. Bartsch, Dozent Dr. Klocker, Dr. Culig)

Tenovus Research Laboratories Southampton / UK (Prof. M. Glennie)

#### **Finanzierung / Funding**

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. D. Engehausen*  
Medikamentenbeobachtungsstudien, UR-Mol-Bio

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Schrott, Dr. Elsässer*  
DFG sowie Wilhelm-Sander-Stiftung (Antragsteller Dr. Th. Valerius, Med. Klinik III) sowie

Drittmittel aus klin. Studie der Fa. Medarex, Annandale, NJ, USA

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. D. Engehausen*  
Siemens, „Das Prostatakarzinom in seiner Diagnostik mit einem neuen rektalen NMR“

#### **Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Elsässer, D., Stadick, H., Stark, S., Van de Winkel, J.G., Gramatzki, M., Schrott, K.M., Valerius, T. and Schafhauser, W. (1999). Preclinical studies combining bispecific antibodies with cytokine-stimulated effector cells for immunotherapy of renal cell carcinoma. *Anticancer Res*, 19, 1525-8.

Elsässer, D., Stadick, H., van de Winkel, J.G. and Valerius, T. (1999). GM-CSF as adjuvant for immunotherapy with bispecific antibodies. *Eur J Cancer*, 35 Suppl 3: 25-8.

Schafhauser, W., Liedl, T., Elsässer, D., Zörcher, T. and Schrott, K.M. (1999). Flow cytometric analysis of DNA-aneuploidy subgroups and proliferation in renal cell carcinoma. *Anticancer Res*. 19: 1471-5.

Schafhauser W., Ebert A., Brod J., Petsch S., Schrott KM. (1999): Lymph node involvement in renal cell carcinoma and survival chance by systematic lymphadenectomy. *Anticancer Res*. 19: 1573-1578

Tong X-W., D.G. Engehausen, C.T. Freund, M.K. Oehler, C.F. Contant, S.L.C. Woo, D.G. Kieback (1999) Comparison of long-term survival of cytomegalovirus promoter v.s. rous sarcoma virus promoter driven thymidine kinase gene therapy in nude mice bearing human ovarian cancer. *Hybridoma* 18: 93-97

Engehausen D.G., X-W. Tong, M.K. Oehler, C.T. Freund, K.M. Schrott, D.G. Kieback (2000) Androgen receptor gene mutations do not occur in ovarian cancer. *Anticancer Research* 20: 815-820

Engehausen D.G., K.M. Schrott (2000) PROGENS polymorphism of progesterone receptor is increased in female offspring with maternal exposure to Diethylstilbestrol. *Anticancer Research* 20: 5145-5150

Rödel C; Grabenbauer GG; Rödel F; Birkenhake S; Kühn R; Martus P; Zörcher T; Fürsich D; Papadopoulos T; Dunst J; Schrott KM; Sauer R (2000) Apoptosis, p53, bcl-2, and Ki-67 in invasive bladder carcinoma: possible predictors for response to radiochemotherapy and successful bladder preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 1213-21

Dunst, J., Rödel, C., Zietman, A., Schrott, K.M., Sauer, R. and Shipley, W.U. (2001). Bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer by conservative surgery and radiochemotherapy. *Semin Surg Oncol* 20: 24-32.

Rödel, C., Dunst, J., Grabenbauer, G.G., Kuhn, R., Papadopoulos, T., Schrott, K.M. and Sauer, R. (2001). Radiotherapy is an effective treatment for high-risk T1-bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 177: 82-8; discussion 89.

## 2. Moderne Laserverfahren in der Harnsteinlithotripsie

### U100 – Klinische Anwendungsstudie eines neuartigen Laserlithotripsiesystems

Planung und Durchführung: **Dr.Thomas Zörcher, Priv-Doz. Walter Schafhauser, Prof. Reinhard Kühn**

Nach zunächst präklinischen Laborversuchen am Prototyp eines frequenz-verdoppelten Doppelpuls-Neodym-YAG-Lasersystems 1998 erfolgt seit 1998/1999 an unserer Klinik eine klinische Untersuchung zu Effektivität, Sicherheit, Handling und Wirtschaftlichkeit des inzwischen zur Serienreife weiterentwickelten Geräts U100 (Vertrieb: W.O.M. [World of Medicine], Berlin). Erste Daten hierzu wurden auf dem DGU Hamburg 2000 in einem Poster von der Arbeitsgruppe vorgestellt. Die Erhebung und Auswertung der Daten wird fortgesetzt, neue Ergebnisse sollen voraussichtlich Mai 2002 auf dem Kongress in Regensburg vorgestellt werden.

### U100 – Prospektive Vergleichsstudie U100 vs. ESWL Siemens Lithostar Multiline

Planung und Durchführung: **Dr.Thomas Zörcher, Prof. Reinhard Kühn**

2001 wurde eine Studie begonnen, die einen Effektivitätsvergleich zwischen der Extrakorporalen Stosswellenlithotripsie (ESWL) mit dem Siemens Lithostar Multiline und der Laserlithotripsie mit dem U100 (W.O.M.) ermöglichen soll. Hierbei ist geplant, in jeden Studienarm ca. 50 Patienten aufzunehmen und die Studienarme hinsichtlich Patientengut, Steinanalysen, Op-Dauer, Komplikationsraten, Effektivität etc. auszuwerten. Die Studie läuft seit 09/2001. Hierzu wurde auf Basis eines Leihgerätes von der Firma W.O.M., Berlin ein entsprechendes Leihgerät U100 und Zubehör zur Verfügung gestellt.

### U100 – Gewebeschädigungspotential des U100 – Systems

Tierversuchsprojekt in Kooperation von **Dr.Thomas Zörcher** sowie **Prof. Reinhard Kühn** mit J. Tex und J. Hochberger von der Medizinischen Klinik II

Zur Ermittlung des Gewebeschädigungspotentials des neuartigen Laserlithotripsiesystems U100 wurde in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik II (Arbeitsgruppe: PD Dr. J. Hochberger) 12/2001 ein genehmigtes Tierversuchsprojekt an Kaninchen in vivo begonnen. Hierbei werden verschiedene Laserparameter (Pulszahl, Energieleistung) variiert und der Effekt an der Kaninchenharnblase ermittelt. Die histologische Untersuchung der Effekte am gewonnen Präparat erfolgt in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Pathologie der Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg. In das Projekt wurde zu Vergleichszwecken auch ein Holmium-YAG-Laserlithotriptor eingeschlossen. Bei Systemen dieser Art ist ein relativ hohes Gewebeschädigungspotential bis hin zu Perforationen von Blase, Harnleiter und Nierenhohlraum bekannt.

### U100 – Materialschädigungspotential des U100 – Systems

Planung und Durchführung: **Dr.Thomas Zörcher, Prof. Reinhard Kühn**

Aus aktuelleren Veröffentlichungen geht hervor, dass Holmium-YAG-Lasersysteme zwar eine hohe Effektivität in der Lithotripsie von Steinen des Harntrakts aufweisen, jedoch auch ein hohes Schädigungspotential für Gewebe und Festkörpermateriale wie z.B. Steinfangkörbchen, Führungsdrähte oder Harnleiterschienen besitzen. Schäden an solchen Lithotripsiehilfsmitteln wie z.B. Dormiakörbchen können zu schwerwiegenden intraoperativen Problemen und Schädigung des Patienten führen. 2001 wurde daher eine entsprechende Materialschädigungsstudie auch für das Laserlithotripsiesystem U100 (W.O.M., Berlin) geplant und 12/2001 begonnen. Ziel ist es generell für verschiedene bei der Laserlithotripsie eingesetzten Materialien wie z.B. Dormiakörbchen das Schädigungspotential des U100 zu ermitteln und über hinaus sich möglicherweise ergebende intraoperative Risiken zu berichten.

## Laserlithotripsy

### U100 – Clinical trial of a new laserlithotripsy-system

Following a preclinical trial with the prototype of a frequency-doubled double-puls Neodymium:YAG-laser from 1998 to 2002 we carry out a clinical trial to examine effectivity, safety, handling and economy of this meanwhile industrial manufactured system (Distributor: W.O.M. [World of Medicine], Berlin). First results have been presented by

the study-group as a poster at the DGU Hamburg 2000. We have continued the trial and new results will probably be presented at the Congress in Regensburg May 2002.

### **U100 – a prospective comparison-trial U100 vs. Siemens Lithostar**

2001 we started a trial to compare the effectivity of the U100 laser-lithotripsy system and the ESWL Siemens Lithostar multiline. We planned to include 50 patients in each study-arm and to compare the results regarding to patient distribution, stone-analysis, duration of operation, rate of complications effectivity and others. The trial started September 2001. Based on a rent-contract a U100 system including equipment is made available to us by W.O.M.

### **U100 – the tissue damaging potential of the U100 system**

To examine the potential of the newly laserlithotripsy-system U100 in cooperation with the Department of Medicine II, University Erlangen-Nuremberg, we started a approved animal experiment 12/2001. The laser effects with varied parameters (number of pulses, laser energy) on the rabbit bladder in vivo will be examined. Histological examinations of the samples will be carried out in cooperation with the Department of Pathology, University Erlangen-Nuremberg. For the reason of comparison we included a Holmium:YAG laser in the project. Systems of this kind are well known for a relative high potential of damage up to perforation of the bladder, ureter and renal cavity.

### **U100 – the material damgaing potential of the U100 system**

According to current publications Holmium:YAG lasers have a high effectivity in lithotripsy og urinary tract stones, but also a high potential of damage for tissue and materials as for example stone baskets, guide wires and ureteral stents. Damages on such materials can lead to severe problems in operations and complications for the patient. 2001 we planned and started a preclinical trial also for the U100 system. We want to find out the damaging potential of this system on different materials used in laser lithotripsy and to derive from the results possible intraoperative complications.

#### **Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Zörcher T; Hochberger J; Schrott KM; Kühn R; Schafhauser W (1999) In vitro study concerning the efficiency of the frequency-doubled double-pulse Neodymium:YAG laser (FREDDY) for lithotripsy of calculi in the urinary tract. *Lasers Surg Med* 25 :38-42

## **3. Transplantationsmedizin**

Globale Genexpressionsanalyse im Zusammenhang mit Ischämie-Reperfusion der Rattenniere

Gemeinsames Projekt von **OA Dr. Z. Akcetin** zusammen mit **Prof. Dr. J. Behrens**, Nikolaus-Fiebiger-Zentrum der FAU Erlangen-Nürnberg

Dieses Forschungsvorhaben beabsichtigt, das molekulare Profil der Genexpression während einer kalten und warmen Ischämie-Reperfusion der Rattenniere ohne Untersuchungsbias zu evaluieren und in einem zweiten Schritt die hypoxisch-ischämische Präkonditionierung und die thermische und medikamentöse Hitzeschock-Induktion als miteinander verwandte Präventionsstrategien des Ischämie-Reperfusionsschadens im Hinblick auf etwaige unterschiedliche Wirkmechanismen zu untersuchen.

Als Hauptuntersuchungsverfahren wird dabei die globale Genexpressionsanalyse durch Verwendung von Affymetrix GenChips (GeneChip® Rat Toxicology U34 Array) zur Anwendung kommen. RT-PCR- Untersuchungen werden die dadurch erzielten Hinweise bestätigen, wobei auch anschließende Untersuchungen auf der Protein-Ebene geplant sind. Daneben werden verschiedene „footprints“ des oxidativen Stresses wie u.a. das Malondialdehyd und die renalen Enzymaktivitäten (Xanthinoxidase, Gluthathionperoxidase, Katalase, Superoxiddismutase) mit üblichen biochemischen Methoden bestimmt.

Insbesondere die Anwendung der Genexpressionsanalyse mittels der DNA-Mikroarray-Technologie soll die Erkennung bisher nicht erkannter Schutzmechanismen der Zelle nach warmer und kalter Ischämie mit anschließender Reperfusion helfen.

### **Transplantation**

Global gene expression analysis in connection with the ischaemia-reperfusion in the rat kidney. The project's intention is to evaluate the molecular profile of the gene expression during cold and warm ischaemia-reperfusion of the rat kidney without an examination bias. In a second step we want to examine the hypoxic-ischaemic preconditioning and the thermic and drug associated heat-shock protein induction as related preventive strategies of the ischaemia-reperfusion damage with regard to possible different mechanisms.

As a main examination method the global gene expression analysis using Affymetrix GenChips (GeneChip Rat Toxicology U34 Array) will be used. Achieved results will be confirmed by RT-PCR-examinations. Following examinations on the protein level are planned. Also different „footprints“ of oxidative stress, for example malondialdehyd, and renal enzyme activities (Xanthinoxidase, Gluthatinperoxidase, Katalase, Superoxiddismutase) will be analyzed with standard biochemical methods.

Especially the use of gene expression analysis using the

DNA-microarray technology will help us to detect unknown protection mechanisms of the cell after warm and cold ischaemia with subsequent reperfusion.

**Finanzierung / Funding**

Dr. R. Pflieger-Siftung

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Akçetin Z., A. Busch, G. Kessler, H. Heynemann, J. Holtz, H.- J. Brömme. (1999) Evidence for an only moderate lipidperoxidation during ischemia-reperfusion of rat kidney due to its high antioxidative capacity: *Urological Research* 27: 280-284.

Akçetin Z., R. Pregla, D. Darmer, H. Heynemann, J. Haerting, H.J. Brömme, J. Holtz (1999) Differential expression of heat shock protein 70-1 and 70-2 mRNA after ischemia-reperfusion injury of rat kidney: *Urological Research* 27: 306-311.

Akçetin, R. Pregla, A. Busch, G. Kessler, H. Heynemann, J. Holtz, H.J. Brömme. (2000) Lipidperoxidation and the expressional regulation of the heat shock response during ischemia-reperfusion of rat kidney: *Urologia internationalis* 65: 32-39.

Akçetin Z., G. Erdemli, H.J. Brömme. (2000) Experimental study showing a diminished cytosolic antioxidative capacity in kidneys of aged rats: *Urologia internationalis* 64/2: 70-3.

Akçetin Z., R. Pregla, H. Heynemann, D. Darmer, H.J. Brömme, J. Holtz. (2000) During ischemia-reperfusion in rat kidneys, heat shock response is not regulated by expressional changes of heat shock factor 1: *Transplant International* 13/4: 297-302.

Ebert A, Schott G, Rösch WH (2001) Nierentransplantation bei Kindern mit kongenitalen Anomalien des unteren Harntraktes. *Akt. Urol.* 32, 266-72

**4. Kinderurologie**

Projektleiter: PD Dr. med. W. Rösch

- Prävalenz und Therapieoptionen der Enuresis nocturna im Kindesalter.
- Diagnose bakterieller Infektionen des Harntraktes im Kindesalter durch ultrasensitive Procalcitoninbestimmung. (Ethikantrag Nr.: 2.188)
- Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tolderodin versus Oxybutynin bei Kindern mit Detrusorhyperreflexie infolge Meningomyelozele (MMC). (Ethikantrag Nr.: 2318), Klinische Phase IIIb- Studie.
- Untersuchungen zur Innervation der Blasenwand bei kongenitalen Blasenanomalien (Ethikantrag Nr.: 2318)

**Paediatric Urology**

- Prevalence and therapy options of enuresis nocturna in pediatry
- of urinary tract bacterial infections in pediatry by ultrasensitive determination of procalcitonin
- Efficacy and tolerability of tolderodin versus oxybutynin in treatment of pediatric detrusorhyperreflexia caused by meningomyelocele (MMC)
- Studies on innervation of the bladder wall in congenital bladder anomaly

**Finanzierung / Funding**

Projektleiter / Principal Investigator: PD W. Rösch  
Fa. Ferring Arzneimittel Kiel, Titel UR-Päd-Uro-Rösch

Projektleiter / Principal Investigator: PD W. Rösch  
BRAHMS Diagnostika, Berlin, Diagnose bakterieller Infektionen des Harntraktes im Kindesalter durch ultrasensitive Procalcitoninbestimmung

Projektleiter / Principal Investigator: PD W. Rösch

Pharmacia, Erlangen, „Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tolderodin versus Oxybutynin bei Kindern mit Detrusorhyperreflexie infolge Meningomyelozele (MMC)“

Projektleiter / Principal Investigator: PD W. Rösch  
ELAN, „Untersuchungen zur Innervation der Blasenwand bei kongenitalen Blasenanomalien“

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Schrott K. M. (1999) Komplette einaktige Aufbauplastik der Blasenektrophie. in „Plastisch-rekonstruktive Chirurgie in der Urologie“, F. Schreiter (Hrsg.), Thieme Verlag 430-438

**5. Sonstiges (Studien, Drittmittel)**

- Erlanger Silberkatheter (Ethikantrag 621 für Teilbereich Urologie), Projekt inzwischen abgeschlossen.
- Randomisierte, doppel-blinde, plazebo-kontrollierte 3-fach Cross-over Studie bei 21 Patienten mit nicht organisch bedingter erektiler Dysfunktion zur Ermittlung von Pharmakodynamik, Sicherheit, Verträglichkeit sowie Pharmakokinetik nach der einmaligen Gabe von 20 mg oder 40 mg BAY 38-9456 Klinische Phase II-Studie (BAY 38-9456/10011), in Erlangen durchgeführt von Prof. Dr. K. M. Schrott sowie Dr. S. Stark sowie Prof. Dr. J. Hensen (Med. Klinik I), im Auftrag der Bayer AG, Wuppertal
- Randomisierte, doppelt-blinde, plazebo-kontrollierte, 3-fach Cross-over Studie zur Untersuchung der benötigten Zeit, um nach Einmalgabe von 10 mg oder 20 mg BAY 38-9456 bei Patienten mit erektiler Dysfunktion mindestens 60 % Erektionsstärke des Penis zu erreichen Klinische Multi-center-Phase I Studie, in Erlangen durchgeführt von Prof. Dr. K. M. Schrott sowie Dr. S. Stark im Auftrag der Bayer AG, Wuppertal (BAY 38-9456/10342)
- Randomisierte, doppelt-blinde, plazebo-kontrollierte, 2-fach Cross-over Studie zur Untersuchung der akuten Effekte einer oralen Einmalgabe von 20 mg BAY 38-9456 auf die Spermienmotilität gesunder Männer. Klinische Prüfung, Kooperation von Prof. Dr. F. Kiesewetter aus der Dermatologischen Universitätsklinik mit Prof. Dr. K. M. Schrott, Urologische Universitätsklinik im Auftrag der Bayer AG, Wuppertal (BAY 38-9456/10373)

**Miscellaneous**

- Randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-fold crossover study in 21 patients with erectile dysfunction with no established organic cause to investigate the pharmacodynamics, safety, tolerability and pharmacokinetics after single oral administration of 20 mg or 40 mg BAY 38-9456
- Randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-fold cross-over study to investigate the pharmacodynamics (time to reach ≥60% of penile rigidity, as measured by the RigiScan™ device), safety and tolerability of a single oral dose of placebo as well as 10 mg and 20 mg of BAY 38-9456 in 36 male patients with erectile dysfunction.

- Randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-fold cross-over study to investigate the acute effects of a single oral dose of a 20 mg BAY 38-9456 tablet on sperm motility in healthy male subjects

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. K. M. Schrott*  
Bayer AG, Wuppertal, „Randomisierte, doppel-blinde, plazebo-kontrollierte 3-fach Cross-over Studie bei 21 Patienten mit nicht organisch bedingter erektiler Dysfunktion zur Ermittlung von Pharmakodynamik, Sicherheit, Verträglichkeit sowie Pharmakokinetik nach der einmaligen Gabe von 20 mg oder 40 mg BAY 38-9456 „

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. K. M. Schrott*  
Bayer AG, Wuppertal, „Randomisierte, doppel-blinde, plazebo-kontrollierte, 3-fach Cross-over Studie zur Untersuchung der benötigten Zeit, um nach Einmalgabe von 10 mg oder 20 mg BAY 38-9456 bei Patienten mit erektiler Dysfunktion mindestens 60 % Erektionsstärke des Penis zu erreichen“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. K. M. Schrott*  
Bayer AG, Wuppertal, „ Randomisierte, doppel-blinde, plazebo-kontrollierte, 2-fach Cross-over Studie zur Untersuchung der akuten Effekte einer oralen Einmalgabe von 20 mg BAY 38-9456 auf die Spermienmotilität gesunder Männer.“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. K. M. Schrott*  
UR-Bayer Studie-Rigiscan 2

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Rösch WH, Lugauer S (1999) Catheter-Associated Infections in Urology: Possible Use of Silver-Impregnated Catheters and the Erlanger Silver Catheter. Infection 27 Suppl 1: 74-77

Stark, S., Sachse, R., Liedl, T., Hensen, J., Rohde, G., Wensing, G., Horstmann, R., Schrott, K.M. (2001). Vardenafil increases penile rigidity and tumescence in men with erectile dysfunction after a single oral dose. Eur Urol, 40, 181-8; discussion 189-90.

**Publikationen ohne Bindung an die aufgeführte Forschungsprojekte / Selected Publications**

Laszig R., R. Smiszek, U. Stammwitz, H. -H. Henneicke-von Zepelin, Z. Akçetin. (1999) Klinische Anwendungsbeobachtungen zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Monographie-konformem Einsatz eines Goldrutenextrakt-Präparates. Drogenreport 21: 38-40.

Schafhauser, W. (2000) Urologie - Notfälle der Harnblase. In: Lehrbuch für präklinische Notfallmedizin. Enke K, Schmidt U., Domres B (Hrg.) Edewecht; Wien: Verlagsgesellschaft Stumpf , Kossendey, 275-277.

Schafhauser, W. (2000) Urologie - Zusammenfassung der Erstmaßnahmen. In: Lehrbuch für präklinische Notfallmedizin. Enke K, Schmidt U., Domres B (Hrg.) Edewecht; Wien: Verlagsgesellschaft Stumpf , Kossendey, 277-278.

Schafhauser, W. (2000) Urologie - Anatomie und Physiologie. In: Lehrbuch für präklinische Notfallmedizin. Enke K, Schmidt U., Domres B (Hrg.) Edewecht; Wien: Verlagsgesellschaft Stumpf , Kossendey, 263-265.

Schafhauser, W.(2000) Urologie - Genitale Notfälle. In: Lehrbuch für präklinische Notfallmedizin. Enke K, Schmidt U., Domres B (Hrg.) Edewecht; Wien: Verlagsgesellschaft Stumpf , Kossendey, 271-275.

Schwarzmann-Schafhauser D., Kolta K. S., Schafhauser W.(2000) Chirurgische Instrumente im Alten Ägypten. Archäologisches Korrespondenzblatt 30: 1-13

Ebert A., Wutke R., Nömayer A., Schafhauser W., Lang W. (2001) Problematik und Rekonstruktionsmöglichkeiten multipler Nierenarterienaneurysmen: Gefäßdialog 2000, Florek J., Hupp T. (Hrsg.)

Dr. M. Radlmeier, Facharzt für Urologie

Fr. Dr. A. Ebert, Fachärztin für Urologie

Dr. J. Brod, Facharzt für Urologie

Dr. A. Stang, Facharzt für Urologie

Dr. Th. Liedl, Facharzt für Urologie

Fr. Dr. K. Hirsch, Fachärztin für Urologie

Dr. S. Stark, Facharzt für Urologie

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. K. M. Schrott  
Mitglied der GURS (Genito-Urinary Reconstructive Surgeons, USA)

Prof. Dr. G. Schott  
Schriftführer der Bayerischen Urologenvereinigung  
Mitglied im Arbeitskreis Kinderurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)

Prof. Dr. R. Kühn  
Mitglied der American Urological Association (AUA)

OA PD Dr. W Rösch  
Mitgliedschaft im Educational Committee der European Society of Pediatric Urology (ESPU) als Vertreter Deutschlands  
Mitglied im Arbeitskreis Kinderurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Großhadener Innovationspreis für Urologie 1999:Dr. Z. Akçetin und seine Arbeitsgruppe für die Arbeit „Lipidperoxidation and the expressional regulation of the heat shock response during ischemia-reperfusion of rat kidney“.

Innovationspreis des Arbeitskreises Nierentransplantation der Deutschen Gesellschaft für Urologie und des Berufsverbandes der Deutschen Urologen, verliehen an die Arbeitsgruppe H.J. Brömme, Z. Akçetin, H. Heynemann, „Methodische Grundlagen und biochemischer Hintergrund des oxidativen Stresses während des Ischämie-Reperfusionsschadens“ für die beste Präsentation anlässlich der 7. Jahrestagung, Lübeck, 24. -26.06.1999

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses**

Interdisziplinäres Kinderurologisches Symposium, Nürnberg, 5.-6. März 1999

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Urologisches Curriculum, Weissenburg, 10.07.1999

Urologisches Curriculum, Marktredwitz, 24.04.1999

**Forschungsrelevante Großgeräte**

ESW-Lithotripter Siemens Multiline

**Anhang / Appendix**

**Habilitationsverfahren**

PD Dr. W. Schafhauser, Neue Therapieansätze beim fortgeschrittenen Adenokarzinom der Prostata : theoretisches Konzept und tierexperimentelle Untersuchungen an humanen Prostatakarzinomlinien auf der thymusaplastischen Nacktmaus. 10.August 1999

PD Dr. Z. Akçetin, Der Ischämie-Reperfusionsschaden der Niere unter besonderer Berücksichtigung der reaktiven Sauerstoffspezies. 15. Juni 2000

**Abgeschlossene Facharztausbildungen**

## Klinik für Anästhesiologie Lehrstuhl für Anästhesiologie

Department of Anaesthesiology  
Chair of Anaesthesiology

Krankenhausstr. 12, D-91054 Erlangen  
Tel.: +49 (0)9131/85-33677  
Fax.: +49 (0)9131/85-39191  
E-Mail: [juergen.schuettler@kfa.imed.uni-erlangen.de](mailto:juergen.schuettler@kfa.imed.uni-erlangen.de)  
<http://www.anaesthesiologie.med.uni-erlangen.de>

### Ansprechpartner / Contact:

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helmut Schwilden  
Tel.: ++49 (0)9131/85 39150  
Fax: ++49 (0)9131/85 39161  
E-Mail: [schwilden@kfa.imed.uni-erlangen.de](mailto:schwilden@kfa.imed.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Schüttler, Jürgen	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:juergen.schuettler@kfa.imed.uni-erlangen.de">juergen.schuettler@</a>	-33676
<i>Vorstand der Klinik / Chair of the Department</i>			
Schwilden, Helmut	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.	<a href="mailto:schwilden@kfa.imed.uni-erlangen.de">schwilden@</a>	-39150
<i>Professur für Experimentelle Anästhesiologie / Professor for Experimental Anaesthesiology and Vice Chairman</i>			
Albrecht, Sven	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:albrecht@kfa.imed.uni-erlangen.de">albrecht@</a>	-33607
Braun, Günther	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:braun@kfa.imed.uni-erlangen.de">braun@</a>	-33678
Dinkel, Michael	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:dinkel@kfa.imed.uni-erlangen.de">dinkel@</a>	-39159
Hering, Werner	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:hering@kfa.imed.uni-erlangen.de">hering@</a>	-39156
Jacobi, Klaus	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:jacobi@kfa.imed.uni-erlangen.de">jacobi@</a>	-39159
Koppert, Wolfgang	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:koppert@kfa.imed.uni-erlangen.de">koppert@</a>	-32790
Mang, Harald	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:mang@kfa.imed.uni-erlangen.de">mang@</a>	-33609
Pscheidl, Edgar	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:pscheidl@kfa.imed.uni-erlangen.de">pscheidl@</a>	-32791
Schmitt, Hubert	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:schmitt@kfa.imed.uni-erlangen.de">schmitt@</a>	-33679
Schmitz, Bernd	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:schmitz@kfa.imed.uni-erlangen.de">schmitz@</a>	-32790
Tschaikowsky, Klaus	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:tschaikowsky@kfa.imed.uni-erlangen.de">tschaikowsky@</a>	-32791

### Forschungsschwerpunkte

- Automatisierung diagnostischer und therapeutischer Prozesse: Narkosemonitoring und Arzneimitteldosiersysteme
- Klinische Arzneimittelforschung: Pharmakokinetik und -dynamik von anästhesiologischen, schmerztherapeutischen, intensiv- und notfallmedizinischen Arzneimitteln
- Klinische Schmerzforschung: Untersuchungen zur therapeutischen Beeinflussung der Schmerzverarbeitung
- Sepsis und ARDS: Pathomechanismen, Therapie und Ernährung
- Simulation des anästhesiologischen Patienten und des Anästhesiearbeitsplatzes

### Research Focus

- Automation of diagnostic and therapeutic processes: Anaesthesia monitoring and drug dosing systems
- Clinical drug research: Pharmacokinetics and -dynamics of drugs for anaesthesia, pain therapy, resuscitation medicine or intensive care
- Clinical pain research: Investigation of approaches to therapy of pain
- Sepsis and ARDS: Pathology, therapy and nutrition
- Simulation of the anaesthesia patient and the anaesthesia workplace

## 1. Automatisierung diagnostischer und therapeutischer Prozesse

Dieser Schwerpunkt bündelt Forschungsansätze zur Narkoseüberwachung, Risikoeinschätzung und Automatisierung der Arzneimittelapplikation. Zur Überwachung der Narkose wurden insbesondere anästhesierelevante elektrophysiologische Biosignale wie das spontane und evozierte EEG und das spontane und evozierte EMG herangezogen und mit signalanalytischen Methoden untersucht. Ein statistisches Testverfahren beruhend auf dem Bispektrum wurde weiterentwickelt und erstmalig auf das EEG in Narkose angewandt, um feststellen zu können, ob das EEG auf einem linearen stochastischen Prozess beruht oder einem nichtlinearen deterministischen ‚chaotischen‘ Prozess. In Zusammenarbeit mit drei akademischen Partnern aus zwei weiteren med. Fakultäten wurde ein integriertes System zum simultanen Narkosemonitoring von Spontan-EEG, akustisch und sensorisch evozierten Potentialen erarbeitet (CNA).

Darüber hinaus wurden neue Methoden der Erfassung neuromuskulärer Blockade an schwer zugänglichen Strukturen (Larynx, Diaphragma) entwickelt, die aber für die Sicherheit der Narkose und der Operation aber umso relevanter sind. Insbesondere konnte mit Oberflächenelektroden ein intraoperatives Monitoring der Integrität des N. phrenicus erzielt werden. Erstmals wurde auch das Risiko einer schwierigen Intubation prospektiv mit Hilfe quantitativer Deskriptoren bestimmt. In einer multidisziplinären Kooperation (Partner in technischen und naturwiss. Fakultäten, Fraunhofergesellschaft, Industrie) wurden Medikamentendosiersysteme für Mikromengen realisiert sowie neuartige Sensoren für das perioperative Monitoring (Atmung, Augeninnendruck, Blutdruck, Atemgase, Glukosekonzentration) konzipiert, entwickelt und erprobt (Formikrosys2, Inka, PeHeaMon).

Dr. U. Beese, Priv.-Doz. Dr. M. Dinkel, Dr. T.M. Hemmerling, Prof. Dr. K. Jacobi, Dr. N. Lutter, Priv.-Doz. Dr. H. Schmitt, Prof. Dr. Schüttler, Prof. Dr. Dr. H. Schwilden

### Automation of diagnostic and therapeutic processes

This focus covers research topics related to monitoring of anaesthesia, risk estimation and automation of drug delivery. For the monitoring of anaesthesia electrophysiological biosignals relevant for anaesthesia like the spontaneous and evoked EEG and the spontaneous and evoked EMG were recorded to which methods of signal analysis were applied. On the basis of the bispectrum a statistical test was developed and for the first time applied to the EEG under anaesthesia. The test can discriminate whether the EEG is driven by a linear stochastic process or by a non-linear deterministic so-called 'chaotic' process. In cooperation with three academic partners from two other medical faculties we worked out an integrated system to simultaneously monitor the spontaneous EEG and acoustic

as well as somatosensory evoked potentials (CNA).

Furthermore, new methods were developed to assess the neuromuscular blockade at sites difficult to reach (larynx, diaphragm), which are however of high relevance for the safety of anaesthesia and surgery. Especially with surface electrodes an intraoperative monitoring of the integrity of the phrenic nerve was established. For the first time the risk of difficult intubation was estimated using quantitative descriptors. In a multidisciplinary cooperation (partners in technical and natural sciences faculties, Fraunhofer - Foundation and industrial partners) new drug delivery systems for micro amounts were realized and new sensors for perioperative monitoring (breathing, intraocular pressure, blood pressure, respiratory gas, blood glucose concentration) were designed, constructed and tested (Formikrosys2, Inka, PeHeaMon).

Dr. U. Beese, Priv.-Doz. Dr. M. Dinkel, Dr. T.M. Hemmerling, Prof. Dr. K. Jacobi, Dr. N. Lutter, Priv.-Doz. Dr. H. Schmitt, Prof. Dr. Schüttler, Prof. Dr. Dr. H. Schwilden

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. R.D.Moon, Department of Anesthesiology, Duke University, North Carolina, USA

Prof. K. Shelley, Department of Anesthesiology, Yale University, Connecticut, USA.

Prof. D.W.Westenskow, Department of Anesthesiology, University of Utah, USA

#### Finanzierung / Funding

Bayerische Forschungsstiftung, Forschungsverbund CNA, Verbundförderung mit LMU und TU München

Bayerische Forschungsstiftung, Forschungsverbund FORMIKROSYS 2, Teilprojekt 1: Pulmonale Funktionsdiagnostik

Bayerische Forschungsstiftung, Forschungsverbund FORMIKROSYS 2, Teilprojekt 2: Medikamentendosiersystem

Intelligenter Katheter (INKA) (BMBF: 01EZ0030)

Personal Health Monitoring (PeHeaMon) (BMBF: 16SV1360)

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Dinkel M (1999) The importance of neurophysiologic monitoring in polytrauma. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 34: 66-70

Dinkel M, Forster S, Messner M, Beese U, Langer H (1999) Detection of cerebral embolism using transcranial Doppler sonography: can artifacts be reliably recognized? *Biomed Tech (Berl)* 44: 87-91

Schmitt H., Druschky K., Hummel C., Stefan H (1999) Detection of an epileptic mirror focus after oral application of clonidine. *Br J Anaesth* 83:349-351

Schüttler J, Schwilden H (1999) Present state of closed-loop drug delivery in anaesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol Belg* 50: 187-191

Schwilden H, Schüttler J (1999) Depth of anaesthesia: the value of surrogates to measure an unobservable state. *Acta Anaesthesiol Belg* 50: 177-182

Hemmerling TM, Schmidt J, Hanusa C, Wolf T, Schmitt H (2000) Simultaneous determination of neuromuscular block at the larynx, diaphragm, adductor pollicis, orbicularis oculi and corrugator supercilii muscles *Br J Anaesth* 85: 856-860

Hemmerling TM, Schmidt J, Wolf T, Klein P, Jacobi K (2000) Comparison of succinylcholine with two doses of rocuronium using a new method of monitoring neuromuscular block at the laryngeal muscles by surface laryngeal electromyography. *Br J Anaesth* 85:251-5

Hemmerling TM, Schmidt J, Wolf T, Wolf SR, Jacobi K (2000) Surface vs intramuscular laryngeal electromyography. *Can J Anesth* 47: 860 - 865

Hemmerling TM, Schurr C, Dern S, Schmidt J, Braun GG, Klein P (2000) Intraoperative elektromyographische Recurrenidentifizierung als Routinemaßnahme. *Chirurg* 71: 545-550

Hemmerling TM, Schurr C, Walter S, Dern S, Schmidt J, Braun GG (2000) A new method of monitoring the onset of the neuromuscular blockade at the larynx using surface electromyography *Anesth Analg* 90: 494-497



Junger S, Schwider J, Lutter N, Dorsch B, Weber N (2000) High Path Length-to-Volume Ratio Optical Cell for Biomedical In-Line Gas Monitoring in Real Time Using Multiple Wavelength Infrared Spectroscopy. *IRS 2000 Proceedings*, Dresden: 194-194

Schmitt H., Buchfelder M, Radespiel-Tröger M, Fahlbusch R (2000) Difficult intubation in acromegalic patients. Incidence and predictability. *Anesthesiology* 93: 110-114

Weisbach V, Hunold I, Zimmermann R, Lutter N, Parsch H, Zingsem J, Glaser A, Eckstein R. (2000) In vitro characteristics of red blood cell concentrates prepared from under- and overcollected units of whole blood and from a paediatric blood bag system *Transfusion Medicine* 1: 23-30

Hartung E, Kobelt F, Kutz N, Lutter N, Möllenberg O, Pollwein B. (2001) Patentendaten-Managementsysteme, *Anaesth Intensiv* 42: 89-111

Hemmerling TM, Schmidt J, Hanusa C, Wolf T, Jacobi KE (2001) The lumbar paravertebral region provides a novel site to assess neuromuscular block at the diaphragm. *Can J Anesth* 48: 356-360

Hemmerling TM, Schmidt J, Jacobi KE, Klein P (2001) Intraoperative Monitoring of the recurrent laryngeal nerve during single-lung-ventilation in esophagectomy. *Anesth Analg* 92: 662-664

Hemmerling TM, Schmidt J, Wolf T, Hanusa C, Siebzehnrübel E, Schmitt H (2001) Intramuscular versus surface electromyography of the diaphragm for determining neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 92: 106-111

Schmitt H., Radespiel-Tröger M., Mang H. (2001) Acromegaly, the Mallampati, and Difficult Intubation. *Anesthesiology* 94: 1149-1150

## 2. Klinische Arzneimittelforschung

Der Schwerpunkt "Klinische Arzneimittelforschung" konzentriert sich auf die Entwicklung pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Modelle und deren Integration. Übergeordnetes klinisches Ziel dieser Bemühungen ist es, die Dosierung und Verabreichung der einzelnen Arzneimittel in ihrem jeweiligen Anwendungsgebiet auf eine rationale und wissenschaftlich gesicherte Basis zu stellen. Die Modellentwicklung und -identifikation wird auf drei Ebenen vorangetrieben: Untersuchungen am Tier, Probandenuntersuchungen und Heilveruche. Neben der biochemischen Analytik und der Entwicklung pharmakodynamischer Targets werden besondere Anstrengungen zur validen Modellparameterschätzung unternommen. In einem Teilprojekt werden populationspharmakokinetische Verfahren benutzt, um verbesserte Parametersätze für die Target-kontrollierte Applikation intravenöser Anästhetika und Sedativa zu entwickeln. Neben der rationalen Dosierung und Verabreichung von intravenösen Anästhetika ist es von großem klinischen Interesse, unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu quantifizieren und gegebenenfalls möglichst effiziente Vermeidungs- und/oder Therapiestrategien hierfür zu entwickeln. Ein wesentlicher Untersuchungsbereich ist in diesem Zusammenhang die Beeinflussung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PÜE) durch das Narkoseverfahren.

Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf den Auswirkungen verschiedener Narkosemedikamente und deren unterschiedlicher Kombination auf die postoperativen Schmerzen. Sowohl die stereoselektive Arzneimittelforschung als auch die Schmerzforschung der letzten Jahre führten zu der begründeten Erwartung, dass der niedrig dosierte präemptive Einsatz des NMDA-Antagonisten S(+)-Ketamin im Rahmen der Anästhesie zu einer klinisch relevanten Reduktion postopera-

tiver Schmerzen führt. Zur Quantifizierung dieses Effekts wurde eine Untersuchung an Kindern bei größeren urologischen Eingriffen initiiert.

**Priv.-Doz. Dr. S. Albrecht, Dr. F. Bremer, Dr. J. Fechner, Priv.-Doz. Dr. W. Hering, Dr. H. Ihmsen, Prof. Dr. J. Schüttler, Prof. Dr. Dr. H. Schwilden, Dr. M. Schywalsky, Dr. A. Tzabazis**

## Clinical Drug Research

The research is focussed on the development of pharmacokinetic and pharmacodynamic models and their integration into clinical use. The major aim is to develop a scientific basis for rational administration and dosing of drugs used for anesthesia, analgesia and intensive care. This is performed in three fields: animal studies, volunteer studies and patient studies. Besides investigations in biochemical analytics there is a special focus on the improvement of model identification and estimation. Population analysis is used to obtain pharmacokinetic models that are more appropriate for the target-controlled administration of intravenous anesthetics. Beside a rational dosing and administration of intravenous anaesthetics it is very important to quantify undesirable drug effects and to develop strategies to avoid or to reduce them. In this context the influence of anaesthesia on postoperative nausea and vomiting (PONV) is of outstanding interest.

Another emphasis investigates the influence of anaesthetics and their different combinations on postoperative pain. Both stereoselective drug research and pain research revealed the role of NMDA-receptors in pain perception. Evidence was gained that the preemptive use of low dose S(+)-ketamine adjuvant to the anaesthesia might significantly reduce postoperative pain. To quantify this possible effect an investigation in children undergoing bigger urological operations was initiated.

**Priv.-Doz. Dr. S. Albrecht, Dr. F. Bremer, Dr. J. Fechner, Priv.-Doz. Dr. W. Hering, Dr. H. Ihmsen, Prof. Dr. J. Schüttler, Prof. Dr. Dr. H. Schwilden, Dr. M. Schywalsky, Dr. A. Tzabazis**

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof.Dr. Iurie Achalovski, Department of Anesthesiology, University of Cluj, Romania

Prof.Dr.Frederic Camu, Department of Anesthesiology, Université Brussel, Brüssel, Belgien

Prof.Dr. Peter Glass, Department of Anesthesiology, Stony Brook, USA

Prof.Dr. Robert W. Kacmarek, Department of Anesthesiology, Harvard Medical School, USA

Prof.Dr. Klaus Oikola, Department of Anesthesiology, University of Helsinki, Finland

Prof.Dr. Steve Shafer, Department of Anesthesiology, Stanford University, USA

Dr. Frédérique Servin, Department of Anesthesiology, Hôpital Bichat, Paris, Frankreich

Prof.Dr. Don Stanski, Department of Anesthesiology, Stanford University, USA

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Albrecht S, Ihmsen H, Hering W, Geisslinger G, Dingemans J, Schwilden H, Schüttler J (1999) The effect of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 65: 630-9

Albrecht S, Hering W, Ihmsen H, Schwilden H, Schüttler J (1999) Pharmakokinetisch-pharmakodynamische Modellbildung in der frühen Phase II der Arzneimittelentwicklung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 34: 634-7

Albrecht S, Frenkel C, Ihmsen H, Schüttler J (1999) A rational approach to the control of sedation in intensive care patients based on closed-loop control. *Eur J Anaesthesiol* 16: 678-87

Albrecht S, Ihmsen H, Suchodolski K, Frenkel C, Rommelsheim K, Schüttler J (1999) Analgosedierung auf der Intensivstation. Eine quantitative, EEG-gestützte Untersuchung mit Propofol 1% und 2%. *Anaesthesist* 48: 794-801

Schüttler J, Ihmsen H (2000) Population Pharmacokinetics of Propofol: A multicenter study. *Anesthesiology* 92: 727-738

Schüttler J, Ihmsen H (2000) Population Pharmacokinetics of Propofol for Target-controlled Infusion (TCI) in the Elderly: in reply. *Anesthesiology* 93: 1558-9

St Pierre M, Dunkel M, Rutherford A, Hering W (2000) Does etomidate increase postoperative nausea? A double-blind controlled comparison of etomidate in lipid emulsion with Propofol for balanced anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 17: 634-41

Hemmerling TM, Schüttler J, Schwilden H (2001) Desflurane reduces the effective therapeutic infusion rate (ETI) of cisatracurium more than isoflurane, sevoflurane, or propofol. *Can J Anaesth* 48: 532-537

Ihmsen H, Geisslinger G, Schüttler J (2001) Stereoselective pharmacokinetics of ketamine: R(-)-ketamine inhibits the elimination of S(+)-ketamine. *Clin Pharmacol Ther* 70: 431-438

**3. Klinische Schmerzforschung**

Im Forschungsbereich „Klinische Schmerzforschung“ werden neue Therapieansätze zur Beeinflussung nozizeptiver und schmerzverarbeitender Strukturen erprobt. Im Schwerpunkt „Molekulare Neurophysiologie“ werden Untersuchungen zur effektiven therapeutischen Beeinflussbarkeit des mutmaßlichen Rezeptors für nozizeptive Stimuli in nozizeptiven Neuronen (VR1-Rezeptor) durchgeführt. Dazu werden die strukturellen Elemente des VR1-Rezeptors, mit denen nozizeptive Stimuli interagieren und die an der Desensibilisierung des Rezeptors beteiligt sind, auf molekularer Ebene identifiziert und charakterisiert. Weiterhin werden Bindungsstellen klinisch bedeutsamer Lokalanästhetika an verschiedenen Natriumkanal-Isoformen charakterisiert und Beziehungen zwischen molekularer Struktur und Funktion dieser Membranproteine untersucht.

Im Forschungsschwerpunkt „Charakterisierung analgetischer Wirkungen intravenöser Anästhetika am Menschen“ werden etablierte Schmerzmodelle an menschlichen Probanden und Patienten angewendet, um die analgetischen Eigenschaften von Opioiden, NMDA-Rezeptor Antagonisten und Natriumkanalblockern zu untersuchen. Es wurde ein experimenteller Ansatz entwickelt, um zwischen peripheren und zentralen analgetischen und antihyperalgetischen Eigenschaften der Anästhetika zu unterscheiden, wobei hier sowohl Parameter der Nozizeptoraktivierung als auch das subjektive Schmerzerleben einbezogen wurden.

Im Forschungsschwerpunkt „Funktionelle Kernspintomographie schmerzhafter Reize während Sedierung und Narkose“ wird mittels funktioneller Kernspintomographie (fMRI) un-

tersucht, welche Hirnareale an der Verarbeitung verschiedener taktiler und noxischer Reize beteiligt sind, und wie sich die Aktivierung dieser Regionen unter den Einfluss von Anästhetika verändern. Dazu werden die durchblutungsbedingten Signaländerungen detektiert und mittels statistischer Methoden die betroffenen Hirnregionen abgegrenzt. Durch Überlagerung der Messsequenzen auf ein hoch aufgelöstes, dreidimensionales Tomogramm des Hirns ist so eine anatomische Identifikation der Hirnareale möglich. (Sonderforschungsbereich 353 – Pathophysiologie der Schmerzentscheidung und Schmerzverarbeitung)

**Priv.-Doz. Dr. W. Koppert, Dr. C. Nau, Dr. I. Pahl, Dr. C. Schiessl, Priv.-Doz. Dr. B. Schmitz, Dr. Sittl**

**Clinical Pain Research**

This research focus investigates novel approaches to therapy of pain. Therefore, point of interest of the “Molecular Neurophysiology” laboratory is to investigate therapeutic strategies on the VR1-receptor, which is a non-selective cation channel that is selectively expressed in sensory neurons and involved in the sensation of pain and hypersensitivity to noxious stimuli following tissue injury. Molecular structure-function relationships in the VR1-receptor, especially mechanisms underlying activation of the receptor by noxious stimuli and desensitisation, are investigated. Another aim is to characterize the local anesthetic binding site in different Na<sup>+</sup>-channel subtypes with the goal to develop subtype-specific local anesthetics that have virtually no side-effects.

Point of interest of the research group “Characterization of analgesic properties of intravenous anesthetics” are analgesic actions of opioids, NMDA-receptor antagonists and sodiumchannel-blockers in experimental pain models in human volunteers and patients. Therefore, a new experimental approach was evaluated to differentiate between peripheral and central analgesic and antihyperalgesic effects of anesthetics. Objective parameters of nociceptor activation as well as pain ratings were investigated.

Point of interest of the research group “Functional imaging of painful stimuli during sedation and anesthesia” is the localization of brain areas involved in the processing of certain tactile and painful stimuli by functional imaging (fMRI), and how the activation changes during treatment with anesthetics. Statistical methods are used to depict the brain areas which show significant changes in the signal, the sequences are overlaid to a three dimensional high resolution MRI tomogram of the brain. This allows the identification of the anatomical structures more easily. (SFB 353 – Pathobiology of pain).

**Priv.-Doz. Dr. W. Koppert, Dr. C. Nau, Dr. I. Pahl, Dr. C. Schiessl, Priv.-Doz. Dr. B. Schmitz, Dr. Sittl**

**Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Prof. M. Angst, Department of Anesthesiology, Stanford University, California, USA

Prof. P. Kempainen, Institute of Dentistry, Helsinki, Finland

Prof. R. Likar, Landeskrankenhaus Klagenfurt, Klagenfurt, Österreich

Prof. L.J. Petersen, Div. of Clinical and Experimental Microdialysis, Copenhagen, Denmark

Prof. K. Rentsch, Department of Clinical Chemistry, Univ. of Zurich, Zurich, Switzerland

Prof. G.K. Wang, Department of Anesthesia Research Laboratories, Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

Prof. S.Y. Wang, Dept. of Biological Sciences, State University of New York, Albany, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter / Principal Investigator: C. Nau*

DFG, NA350/2-1: Emmy Noether-Programm, Phase II, „Struktur, Funktion und therapeutische Beeinflussbarkeit von Na<sup>+</sup> Kanälen und Vanilloid-Rezeptoren, zwei Membranproteine, die unmittelbar in nozizeptive Prozesse involviert sind.“

*Projektleiter / Principal Investigator: C. Nau*

DFG, NA350/2-3: Sachbeihilfe im Rahmen des Emmy Noether-Programms, „Molekulare Mechanismen der Transduktion und Modulation von Hitzeereizen“

*Projektleiter / Principal Investigator: W. Koppert*

SFB 353 - Teilprojekt C4 - Anästhesie, „Mechanismen der Hyperalgesieentstehung“

*Projektleiter / Principal Investigator: W. Koppert, M. Schmelz*

ELAN, 98.01.05.1, „Histaminfreisetzung von Anästhetika“

*Projektleiter / Principal Investigator: C. Nau*

ELAN, 00.08.04.1, „Molekulare Mechanismen der Transduktion und Modulation von Hitzeereizen“

*Projektleiter / Principal Investigator: Schwab, W. Koppert*

ELAN, 01.02.15.1, „Einfluß von Lipidprofilen auf die Effektivität von Opioiden“

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Koppert W, Likar R, Geisslinger G, Zeck S, Schmelz M, Sittl R (1999) Peripheral antihyperalgesic effect of morphine to heat, but not to mechanical, stimulation in healthy volunteers after ultraviolet-B irradiation. *Anesth Analg* 88: 117-122

Koppert W, Zeck S, Blunk JA, Schmelz M, Likar R, Sittl R (1999) The Effects of intradermal fentanyl and ketamine on capsaicin-induced secondary hyperalgesia and flare reaction. *Anesth Analg* 89: 1521-1527

Likar R, Morianz U, Wieser S, Schabus H, Spacek A, Koppert W, Sittl R (1999) Präemptive Analgesie mit Ropivacain bei Tonsillektomien im Erwachsenenalter. *Anaesthesist* 48: 373-378

Nau C, Vogel W, Hemplemann G, Bräu ME (1999) Stereoselectivity of bupivacaine in local anesthetic sensitive ion channels of peripheral nerve. *Anesthesiology* 91: 786-795

Nau C, Wang S-Y, Strichartz GR, Wang GK (1999) Point mutations at N434 in  $\mu 1$  Na<sup>+</sup> channel D1-S6 modulate binding affinity and stereoselectivity of bupivacaine enantiomers. *Mol Pharmacol* 56: 404-413

Hemmerling TM, Budde WM, Koppert W, Jonas JB (2000) Retrobulbar versus systemic application of morphine during titratable regional anesthesia via retrobulbar catheter in intraocular surgery. *Anesth Analg* 91: 585-588

Hummel T, Schiessl C, Wendler J, Kopal G (2000) Peripheral and central nervous changes in patients with rheumatoid arthritis in response to repetitive painful stimulation. *Int J Psychophysiol* 37: 177-183

Koppert W, Ostermeier N, Sittl R, Weidner C, Schmelz M (2000) Low-dose lidocaine reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action. *Pain* 85: 217-224

Koppert W, Sittl R, Schmelz M (2000) Der Bier-Block als experimenteller Ansatz zur Differenzierung peripherer und zentraler Wirkungen von Analgetika am Menschen. *Schmerz* 14: 69-76

Nau C, Seaver M, Wang S-Y, Wang GK (2000) Block of human heart hH1 sodium channels by amitriptyline. *J Pharmacol Exp Ther* 292:1015-1023

Nau C, Wang S-Y, Strichartz GR, Wang GK (2000) Block of human heart hH1 sodium channels by the enantiomers of bupivacaine. *Anesthesiology* 93: 1022-1033

Sittl R, Griebinger N, Koppert W, Likar R (2000) Postoperative Schmerztherapie bei Kindern und Jugendlichen. *Schmerz* 14: 333-339

Vladimirov M, Nau C, Mok WM, LeeSon S, Strichartz GR (2000) Potency of bupivacaine stereoisomers tested in vitro and in vivo. *Biochemical, electrophysiological and neurobehavioral studies. Anesthesiology* 93: 744-755

Wang S-Y, Nau C, Wang GK (2000) Residues in Na<sup>+</sup> channel D3-S6 segment modulate both batrachotoxin and local anesthetic affinities. *Biophys J* 79: 1379-1387

Kempainen P, Forster C, Koppert W, Handwerker HO (2001) Blood flow increase in the human lip after high-intensity tooth stimulation is not based on cholinergic mechanisms. *Neurosci Lett* 315: 109-111

Koppert W, Blunk JA, Petersen LJ, Skov P, Rentsch K, Schmelz M (2001) Different patterns of mast cell activation by muscle relaxants in human skin. *Anesthesiology* 95: 659-667

Koppert W, Dern SK, Sittl R, Albrecht S, Schüttler J, Schmelz M (2001) A new model of electrically evoked pain and hyperalgesia in human skin: The effects of intravenous alfentanil, (S+)-ketamine and lidocaine. *Anesthesiology* 95: 395 - 402

Koppert W, Martus P, Reeh P (2001) Interaction of histamine and bradykinin alters responses of rat polymodal nociceptor, in vitro. *Eur J Pain* 5: 97-106

Likar R, Koppert W, Blatnig H, Breschan C, Sittl R, Stein C, Schäfer M (2001) Efficacy of peripheral morphine analgesia in inflamed, non-inflamed and perineural tissue of dental surgery patients. *J Pain Symptom Manag* 21: 330-337

**4. Sepsis und ARDS**

Der Forschungsschwerpunkt "Sepsis" konzentriert sich auf die Kombination innovativer klinischer Diagnostik und Entwicklung neuer Therapieansätze in der Sepsis. Es konnte gezeigt werden, dass die LPS-induzierte Entzündungsreaktion und die Letalität im Endotoxin-Schock der Maus abhängig ist von der Aktivierung der phosphatidylcholin-spezifischen Phospholipase c (PC-PLC) und der neutralen Sphingomyelinase (nSMase) und durch eine prophylaktische Gabe selektiver Hemmstoffe dieser Enzyme dosisabhängig reduziert werden kann (IZKF Teilprojekt A10).

In einer Studie an Patienten mit schwerer Sepsis wurde mittels Durchflusszytometrie und anderen analytischen Verfahren untersucht, welche Bedeutung der Verlauf von Entzündungsmarkern (Procalcitonin und CRP) und die Expression spezifischer Antigene (HLA-DR) auf mononukleären peripheren Blutzellen für die Prognose der Sepsis hat. In einer Kooperation mit dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (IZKF-Teilprojekt A12, Hauptantragsteller: Prof. Dr. G. Tiegs) wurde bei Sepsispatienten der Interdisziplinären Operativen Intensivstation auf die Auswirkungen einer *Pseudomonas aeruginosa* Infektion ermittelt. Dabei wurde neben klinischen Scores der Immunstatus und insbesondere Plasmaspiegel von *Pseudomonas* Exotoxin (PEA), TNF, lösliche TNF-Rezeptoren und Antikörper gegen PEA bestimmt. Der Zusammenhang zwischen PEA und der Schwere der Sepsis soll geprüft werden.

Im Forschungsbereich „Respiratortherapie“ sollen verbesserte Therapiestrategien für Patienten im akuten Lungenversagen/Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) mit Schwerpunkt auf die kontrollierte Beatmung entwickelt werden. Untersucht werden adjuvante Beatmungstherapien mit flüssigen Sauerstoffträgern (Perfluorocarbonen) zur partiellen Flüssigkeitsbeatmung, der Einsatz von inhalativem Stickstoffmonoxid (NO), sowie der Einsatz von lungenprotektiven Beatmungsstrategien. Bei den Patienten stehen hierbei zwei Ziele im Vordergrund: ein verbesserter Gasaustausch und eine Reduktion der durch die Überdruckbeatmung möglichen Lungenparenchymschäden.

Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Ernährungstherapie von Intensivpatienten. Dabei stehen neben der kalorischen Wertigkeit der einzelnen Nährsubstrate vor allem die Auswirkungen auf die Immunsituation und die Mikrozirkulation im Vordergrund. So wurden die Studien über der Einfluss von verschiedenen Fetteulsionen auf die Struktur, Barrierefunktion und Durchblutung in weiteren Studien fortgeführt.

**Dr. H. Drolshagen, Dr. M. Hedwig-Geissing, Dr. M. Kirmse, Dr. T. Münster, Priv.-Doz. Dr. E. Pscheidl, Dr. J. Schmidt, Dr. M. Schywalsky, Priv.-Doz. Dr. K. Tschaikowsky**

## Sepsis and ARDS

The research focus on sepsis is working on projects related to both innovative clinical diagnostic and novel approaches to therapy of sepsis. We demonstrated that the LPS-induced inflammatory reaction and the lethality in mouse endotoxin-shock is dependent on phosphatidylcholin-specific phospholipase C (PC-PLC) and neutral sphingomyelinase (nSMase) and can be significantly reduced by a prophylactic administration of selective inhibitors of these enzymes (IZKF project A10). In patients with severe sepsis, we investigated the prognostic significance of the time course of inflammatory markers (procalcitonin, CRP) and the expression of specific antigens (HLA-DR) on mononuclear peripheral blood cells by means of cytofluorometry and other analytical methods. Furthermore, in cooperation with the Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology (IZKF project A12, principle investigator: Prof. Dr. G. Tiegs) we studied septic patients of our Interdisciplinary Operative Intensive Care Unit. In addition to clinical scores, plasma levels of Pseudomonas Exotoxin (PEA), TNF, soluble TNF receptors and antibodies to PEA were measured in those patients. The correlation between PEA and severity of sepsis is to be analyzed.

In another field of research the management of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS), is investigated. The main focus lies on mechanical ventilation and the improvement of current ventilatory strategies. This includes the use of perfluorocarbons for partial liquid ventilation (PLV), inhaled nitric oxide (iNO), as well as the application of lung protective ventilatory strategies. The goal of this research is to improve patient outcome by improving alveolar gas exchange and reducing the ventilator induced lung injury (VILI) caused by the positive pressure ventilation.

Another point of interest is the nutritional therapy of intensive care patients. Beside of the caloric effects especially the immunological and microcirculatory properties of the nutrients are analysed. Studies on the effects of different lipid emulsions on structure, barrier function and blood flow of the gut were continued.

**Dr. H. Drolshagen, Dr. M. Hedwig-Geissing, Dr. M. Kirmse, Dr. T. Münster, Priv.-Doz. Dr. E. Pscheidl, Dr. J. Schmidt, Dr. M. Schywalsky, Priv.-Doz. Dr. K. Tschaikowsky**

### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: K. Tschaikowsky*  
IZKF, A10  
Laufzeit: bis 9/99

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Fujino Y, Kirmse M, Hess D, Kacmarek RM (1999) The effect of ventilatory mode, inspiratory time and PEEP level on gas exchange during partial liquid ventilation (PLV) in an acute lung injury model. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 159: 1087-1095

Imanaka H, Kirmse M, Mang H, Hess D, Kacmarek RM (1999) Expiratory phase tracheal gas insufflation and pressure control ventilation in lung lavage sheep with permissive hypercapnia. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 159:49-54

Kirmse M, Fujino Y, Hromi J, Mang H, Hess D, Kacmarek RM (1999) Pressure-release tracheal gas insufflation reduces airway pressures in lung-injured sheep maintaining eucapnia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160: 1462-1467

Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J (1999) Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care* 3: 45-50

Pscheidl E, Schywalsky M (1999) Lipide und Organdurchblutung. *Aktuel Ernähr-Med* 24: 225-229

Druschky K., Pscheidl E. (2000) Different effects of chemically defined structured lipids containing omega 3 or omega 6 fatty acids on nitrogen retention and protein metabolism in endotoxemic rats. *Nutr Research* 20: 1183-1192

Kirmse M, Bremer F (2000) BIPAP - Ein zukunftsweisendes Beatmungsverfahren?: Kontra. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 35: 714-716

Meisner M, Tschaikowsky K, Schmidt J, Schywalsky M (2000) Influence of pyrrolidine dithiocarbamate on inflammatory response in macrophages and mouse endotoxin shock. *Int J Immunopharmacol* 22: 83-90

Meisner M, Schmidt J, Hümmel H, Tschaikowsky K (2000) The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med* 26: 212-216

Pscheidl E, Schywalsky M, Tschaikowsky K, Boke-Prols T (2000) Fish oil parenteral diets normalize splanchnic blood flow and improve killing of translocated bacteria in a low-dose endotoxin rat model. *Crit Care Med* 28: 1489-96

Stuedel W, Kirmse M, Weimann J, Ullrich R, Hromi J, Zapol WM (2000) Exhaled nitric oxide production by nitric oxide synthase-deficient mice. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 162: 1262-1267

Tschaikowsky K, Neddermeyer U, Pscheidl E, von der Emde J (2000) Changes in circulating blood volume after cardiac surgery measured by a novel method using hydroxyethyl starch. *Crit Care Med* 28: 336-341

Tschaikowsky K, Ritter J, Kühn M (2000) Volatile anesthetics differentially affect immunostimulated expression of inducible nitric oxide synthase: Role of intracellular calcium. *Anesthesiology* 92: 1093-1103

Tschaikowsky K, Sägnér S, Lehnert N, Kaul M, Ritter J (2000) Endothelin in septic patients: Effects on cardiovascular and renal function and its relationship to proinflammatory cytokines. *Crit Care Med*, 28: 1854-60

Kapasi M, Fujino Y, Kirmse M, Catlin EA, Kacmarek RM (2001) Effort and work of breathing in neonates during assisted patient-triggered ventilation. *Pediatr.Crit.Care Med.* 2: 9-16

Pscheidl E. (2001) Fetteulsionen - Strukturierte Lipide und Omega-3 Fettsäuren. *Aktuel Ernähr-Med* 26: 62-69

Reinhart K, Menges T, Gardlund B, Harm ZJ, Smithes M, Vincent JL, Tellado JM, Salgado RA, Zimlichman R, Withington S, Tschaikowsky K, Brase R, Damas P, Kupper H, Kempeni J, Eiselstein J, Kaul M (2001) Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyper-inflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study. *Crit Care Med* 29: 765-9

## 5. Simulation des anästhesiologischen Patienten und des Anästhesiearbeitsplatzes

Im Fach Anästhesiologie und Intensivmedizin wurde die Möglichkeit, Simulatoren zur Ausbildung von Anästhesisten einzusetzen, bereits Ende der 60er Jahre gesehen. Die komplexe Anwendung von hochtechnisiertem Gerät und der Rückgriff auf strukturierte Algorithmen in den unterschiedlichsten kritischen Situationen und die damit verbundene latent bestehende vitale Gefährdung des Patienten prädestinieren das Fachgebiet Anästhesiologie im besonderen Maße für den Einsatz von Simulatoren. Auf internationaler Ebene gewinnt der Einsatz von Simulatoren in der Anästhesiologie zunehmend an Bedeutung. Weltweit sind an 207 Simulationszentren (Stand 31.12.2001) sogenannte „Full-scale-Simulatoren“ im Einsatz, davon 8 an deutschen Universitätskliniken. Diese erlaubt sowohl die Durchführung von Allgemeinanästhesieverfahren einschließlich adjuvanter Methoden als auch das systematische Training notfallmedizinischer Maßnahmen. Die Klinik für Anästhesiologie verfügt seit 1995 als erste deutsche Universität über einen „Full-scale-Simulator“.

Haupteinsatzgebiete sind zum einen die strukturierte Vermittlung von komplexen physiologischen und pharmakologischen Interaktionen für Studenten. Für den Simulatorkurs „Einführung in die klinische Notfallmedizin“ im 2. klinischen Abschnitt wurde das Simulatorteam im Dezember 2001 mit dem Lehrpreis des Bayerischen Wissenschaftsministeriums ausgezeichnet.

Anästhesisten in der Weiterbildung erhalten ein intensives Training von seltenen, lebensbedrohlichen Notfallsituationen in Anästhesie und Notfallmedizin. Hierbei wird vor allem gelernt, wie vorhandenes Wissen unter jeweils neuen, zum Teil unübersichtlichen, sich rasch verändernden Verhältnissen in adäquate Handlungsstrategien umgesetzt werden kann. Über die universitären Lehrveranstaltungen hinaus ist die Klinik für Anästhesiologie mit ihrem Anästhesiesimulator Kooperationspartner der Medizinischen Fakultät Charité in ihrem innovativen Projekt „Meduc@se“. Dieses Konzept ist zentraler Bestandteil des bundesweit ersten an einer öffentlichen Hochschule durchgeführten Reformstudiengangs Medizin. Ziel dieses Projektes ist es, das Konzept des fallorientierten Lernens durch Weiterentwicklung einer multimediaalen Softwareoberfläche und die Implementierung von Trainingsmodulen entscheidend zu verbessern. Aus diesem Projekt wird eine AiP-Stelle für 3 Jahre finanziert. **Dr. M. Grapengeter, Dr. M. St.Pierre, Prof. Dr. Schüttler**

### Simulation of the anesthesia patient and the anaesthesia workplace

Already during the late sixties simulation was used in anaesthesiology and intensive care to educate and train anesthetists. The complex employment of highly

technological equipment and the need to use algorithms in different critical situations predestined anaesthesiology to the use of simulators. Simulation has gained widespread international acceptance. At the moment so called "full-scale"-simulators are used in 207 simulation-sites worldwide, thereof 8 in the setting of German university hospitals. This type of simulators enables the training of general anesthetic techniques as well as emergency medical procedures. In 1995 the Department of anaesthesiology acquired the first "full-scale" simulator in Germany. One of the main operational areas for simulation is teaching for medical students: complex physiological and pharmacological interactions can be taught in a structured and "hands-on" approach. For the course "Introduction in emergency medicine" the simulation team was awarded with the "Lehrpreis des Bayerischen Wissenschaftsministeriums".

Anesthesiology residents are trained in the management of rare life-threatening emergency situations. The main focus lies on how to turn knowledge into an adequate management-strategy in a complex, dynamically ill-structured environment.

Apart from obligations for lectures and courses for medical students the department of anaesthesiology is in cooperation with the medical faculty of Charité, Berlin, in its innovative project "Meduc@se". This concept is part of the new, reformed course of studies in medicine. Aim of this project is to improve the concept of problem-oriented learning by developing a multimedia software-platform and by integrating training modules at the simulator. A 3-years fellowship ("Arzt im Praktikum") is funded by this program. **Dr. M. Grapengeter, Dr. M. St.Pierre, Prof. Dr. Schüttler**

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Schüttler, Dr. Lussi*  
ELAN, 98.08.06.1, „Praxisnahe studentische Ausbildung am Anästhesie- und Notfallsimulator“

BMBF, 08NM077H, „Fallbasiertes, problemorientiertes Lernen in d. Medizin (Meduc@se)“

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Lussi C, Grapengeter M, Engl HG, Schmitz B, Zaunseder B, Schüttler J (1999) Zwischenfallmanagement am Anästhesiesimulator. Ergebnisse einer Umfrage. *Anästhesiol Intensivmed* 10, 729-733

Lussi C, Grapengeter M, Schüttler J (1999) Simulatortraining in der Anästhesie: Möglichkeiten und Stellenwert. *Anästhesist* 48: 433-438

#### Anhang / Appendix

##### Habilitationsverfahren

Priv.-Doz. Dr. med. S. Albrecht: Dosierungsoptimierung für das neue Opioid-Anästhetikum Remifentanyl unter besonderer Berücksichtigung der postoperativen Schmerztherapie. Erlangen (11.11.1999)

Priv.-Doz. Dr.med. W. Koppert: Differenzierung peripherer und zentraler analgetischer Wirkungen intravenöser Anästhetika in humanen Schmerzmodellen (08.11.2001)

Priv.-Doz. Dr.med. B. Schmitz Nicht-invasives metabolisches und funktionelles Monitoring der zerebralen Ischämie (06.12.2001)

**Dissertationen / Doctorate theses**

Böhm, Brigitte: Kontrollierte Normotension bei endoskopischen Nasennebenhöhlenoperationen, Interaktion zwischen Blutdruckmanagement und intraoperativer Blutung (1999)

Böke, Esra: Acetylstärke: Ein neues synthetisches Kolloid – Auswirkungen auf Hämodynamik, Mikrozirkulation und RES-Funktion nach hämorrhagischen Schock am Rattenmodell (1999)

Rauh, Robert: Nachweis hämodynamischer Veränderungen durch das Pneumoperitoneum während Laparoskopie mittels zweidimensionaler transösophagealer Echokardiographie (1999)

Rickauer, Andreas: Fentanyl versus Sufentanil in der endoskopischen Nasennebenhöhlenchirurgie – Hämodynamik- Streßantwort- Operationsbedingungen (1999)

Zederer, Nicole: Einfluss einer mit Glutamin, mittelkettigen und omega-3 FS sowie Antioxidantien angereicherten enteralen Ernährung auf die Darmdurchblutung und die Translokationsinzidenz in einem Rattenmodell mit niedrig dosierter Endotoxingabe (1999)

Wanke, Cornelia: Auftreten von Entzündungsmediatoren bei den Verfahren der autologen Volumentherapie. Die intraoperative autologe Transfusion und präoperative Eigenblutspende im Vergleich (1999)

Friedrich, Dirk: Vergleichende Untersuchung zur Häufigkeit und Intensität von postoperativer Übelkeit und Erbrechen nach Narkoseeinleitung mit Etomidat versus Propofol (2000)

Gerlach, Oliver: Intravenöse patientenkontrollierte Analgesie mit Pethidin und Piritramid im Vergleich zur intramuskulären Injektion von Pethidin (2000)

Junger, Stephan: Infrarotabsorptionsspektroskopie zur miniaturisierten Mehrkomponentengasanalyse in der Medizintechnik (2000)

Rohrbacher, Elisabeth: Auswirkung einer präoperativen Infiltration mit Lokalanästhetika bei gynäkologischen Laparotomien auf die postoperative Schmerzreduktion (2000)

Ruoff, Heinrich: Effektivität der topischen Lokalanästhesie mit einer eutektischen Mischung von Lidocain und Prilocain (EMLA) für die Punktion der Arteria radialis (2000)

Boujong, Dirk: Bewirkt intravenöses Fentanyl eine präemptive Analgesie bei gynäkologischen Laparotomien? (2001)

Elter, Peter: Methoden und Systeme zur nichtinvasiven, kontinuierlichen und belastungsfreien Blutdruckmessung (2001)

Haferkamp, Peter: Möglichkeit der Antagonisierung eines Sufentanilüberhanges mit dem Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil (2001)

Ihmsen, Harald: Vergleich modellabhängiger und modellunabhängiger Verfahren zur pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Modellbildung dreier Benzodiazepine (Dr. rer.biol.hum.) (2001)

Lütcke, Björn: Digitale Mustererkennung von intrathorakalen ventilatorischen Strömungsgeräuschen für das respiratorische Anästhesie-Monitoring (2001)

Marzinzig, Monika: Die Beeinflussung des postoperativen Schmerzmittelverbrauchs durch Ohrakupunktur nach Knieendoprothesen Operationen (2001)

Ostermeier, Nicola: Niedrig dosiertes Lidocain reduziert Capsaicin-induzierte Hyperalgesie durch einen zentralen Effekt (2001)

Tzabazis, Alexander: Populationspharmakokinetische und pharmakodynamische Modellbildung für Propofol in der Ratte (2001)

Urankar, Sabine: Das Stethoskop und alternative Verfahren für das akustische Monitoring in der Anästhesie (2001)

Wolf, Tobias: Zeitdauer neuromuskulärer Blockaden: Vergleich von Tubusoberflächenelektrode mit einer Stichelektrode. Unterschiede gegenüber der Messung am M. adductor pollicis (2001)

Zeck, Susanne: Niedrig dosiertes Lidocain unterdrückt die experimentell induzierte Hyperalgesie beim Menschen (2001)

**Abgeschlossenen Facharztbildungen**

21

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

J.Schüttler  
 Senatsmitglied der European Academy of Anaesthesiology  
 Schriftführer, Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
 Ausschußmitglied: Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin des Instituts für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen

Herausgeber: Der Anaesthetist  
 Herausgeberstab: Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie

H.Schwilden  
 Mitglied der Ethikkommission der Landesärztekammer Bayern  
 Herausgeberstab: Journal of Clinical Monitoring  
 Herausgeberstab: Journal of Clinical Monitoring and Computing  
 Herausgeberstab: Current Anaesthesia and Critical Care

M. Kirmse  
 Editorial Board Member der Zeitschrift Respiratory Care

E. Scheidl  
 Fachherausgeber der Zeitschrift Aktuelle Ernährungsmedizin

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

1. Förderpreis für Schmerzforschung der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes 1999 „Periphere und zentrale Wirkmechanismen von systemischen Lidocain in experimentellen Schmerzmodellen am Menschen – Untersuchungen zur differentiellen antihyperalgetischen Wirkung niedrig dosierter Lokalanästhetika“ (W. Koppert, R. Sittl, M. Schmelz)

Forschungstipendium der Fresenius-Stiftung 2000 der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin „Die Bindungsstelle für Lokalanästhetika am Natriumkanal des menschlichen Herzmuskels“ (C. Nau)

Promotionsposterpreis „Prädiktive Modelle des zeitlichen Verlaufs der Dosierungs-Effekt-Beziehung zur Dosierungsoptimierung in der Anästhesie“ (A. Tzabazis, H. Ihmsen, M. Schywalsky, H. Schwilden)

Posterpreis der European Academy of Anesthesiology 2001 „Modelling acute tolerance to the EEG effect of benzodiazepines“ (H. Ihmsen, S. Albrecht, W. Hering, H. Schwilden)

Posterpreis der International Anesthesia Research Society auf dem 75th Clinical and Scientific Congress, März 2001 in Ft Lauderdale, USA (H. Schmitt)

Förderpreis Palliativmedizin 2001 der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (R.Sittl, N.Grießinger)

Sieger des Innovationswettbewerbs 2000 zur Förderung Medizintechnik des Bundesministeriums für Bildung und Forschung zusammen mit dem Fraunhofer-Institut für Mikroelektronische Schaltungen und Systeme und der LRE Technologies GmbH für das Projekt „Intelligenter Katheter“ (N. Lutter et al.)

„Preis für gute Lehre 2001“ des Bayerischen Staatsministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kunst (J.Schüttler, M.Grapengeter und M.St. Pierre)

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses**

Schmerzpraktikum Pörtlach/Österreich (zusammen mit dem LKH Klagenfurt, Österreich), 23.-26.06.1999/ 27.06.-1.7.2000/ 28.06.-2.7.2001

WAB-Tagung „Pharmakologie“, 03.07.1999

Tutzinger Schmerzkurs (zusammen mit der Schmerzambulanz des KH Tutzinger), 14.-16.07.1999/ 09.07.-11.07.2000/ 10.07.-12.07.2001

4. Erlanger Notfallmedizinische Tage: Kardiopulmonale Reanimation (CPR) – Kardiologische Notfälle, 19.-20.11.1999

8. Erlanger Anästhesie-Symposium: 200 Jahre Lachgas – Auch das Ende einer Ära?, 01.07.2000

5. Erlanger Notfallmedizinische Tage: Notfälle abseits der Routine, 10.-11.11.2000  
 Palliativseminar in Vierzehnheiligen, 26.01.2001

11th Unincorporated Channel Meeting, 23.-24.03.2001

6. Erlanger Notfallmedizinische Tage: Chirurgische Notfälle – Der Traumapatient, 30.11.-01.12.2001



## Klinik für Frauenheilkunde mit Poliklinik und Hebammenschule Lehrstuhl für Geburtshilfe und Frauenheilkunde

Department of Obstetrics and Gynaecology, School for Midwifery  
Chair of Obstetrics and Gynaecology

Universitätsstraße 21-23, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-33553  
Fax: ++49 (0)9131/85-33456  
<http://www.gyn.med.uni-erlangen.de>  
E-Mail: [direktion@gyn.med.uni-erlangen.de](mailto:direktion@gyn.med.uni-erlangen.de)

**Ansprechpartner / Contact:**  
**Dr. med. Wolfgang Frobenius**  
Tel.: ++49 (0)9131/85-33553, -36191  
Fax: ++49 (0)9131/85-33456  
E-Mail: [wolfgang.frobenius@gyn.med.uni-erlangen.de](mailto:wolfgang.frobenius@gyn.med.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Lang, Norbert	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:direktion@">direktion@</a>	-33451, -33453
<i>Vorstand der Klinik bis 31.03.01/ Chair of the Department until 31.03.01</i>			
Beckmann, Matthias W.	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:direktion@">direktion@</a>	-33451, -33453
<i>Vorstand der Klinik seit 01.04.01/ Chair of the Department since 01.04.01</i>			
Beinder, Ernst	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:ernst.beinder@">ernst.beinder@</a>	-36190
Jäger, Wolfram	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:wolfram.jaeger@">wolfram.jaeger@</a>	-33459
Krämer, Stefan	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:stefan.kraemer@">stefan.kraemer@</a>	-33415
Licht, Peter	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:peter.licht@">peter.licht@</a>	-33584
Paterok, Eberhard	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:eberhard.paterok@">eberhard.paterok@</a>	-33455
Wildt, Ludwig	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:ludwig.wildt@">ludwig.wildt@</a>	-36890

### Forschungsschwerpunkte

- Mamma-, Endometrium und Ovarialkarzinom
- Endokrinologie der Ovarialfunktion und des menstruellen Zyklus
- Funktion des Uterus bei Gametentransport und Implantation
- Pathomechanismen der Gestose
- Pränatale Diagnostik

### Research Focus

- Cancer of the breast, the endometrium and the ovary
- Endocrinology of the ovary and the menstrual cycle
- The role of the uterus in gamete transportation and implantation
- Pathology of preeclampsia
- Prenatal diagnostic

## Vorbemerkung

Die Leitung der Klinik für Frauenheilkunde mit Poliklinik und Hebammenschule sowie der Lehrstuhl für Geburtshilfe und Frauenheilkunde sind am 01.04.2001 von Prof. Dr. med. Norbert Lang auf Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann übergegangen. Dies hatte in den Funktionsbereichen teilweise eine Umstrukturierung sowie eine Verlagerung der wissenschaftlichen Schwerpunkte zur Folge. Außerdem transferierten neu an der Klinik angestellte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter ebenso wie der Klinikdirektor selbst Teilbereiche der von ihnen vorher bereits bearbeiteten Forschungsprojekte nach Erlangen. Im Mittelpunkt dieser Arbeiten stehen molekularbiologische Fragestellungen sowie operative Techniken in der Gynäkologie. Der nachfolgende Forschungsbericht skizziert kurz die neuen Projekte und erläutert wesentliche, bereits abgeschlossene Untersuchungen aus der Ära Lang.

## Preface

On April 1st, 2001, Prof. Dr. Matthias W. Beckmann succeeded to Prof. Dr. Norbert Lang as Chairman of the Department of Obstetrics and Gynecology at the University of Erlangen-Nuremberg. Thereafter different branches of the department were partly reorganized due to changes in field of scientific interest: it is now especially focussing on molecular biology and surgery techniques of the speciality. The new head of the department as well as newly employed assistants brought in research projects they had been dealing with before. This report intends to give a rough sketch of these projects and a resumé of the research completed under the auspices of Professor Lang.

## 1. Spezielle operative Gynäkologie und gynäkologische Onkologie

Die klinischen und experimentellen Untersuchungen des Funktionsbereichs spezielle operative Gynäkologie und gynäkologische Onkologie werden seit Jahren in enger Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut (**Direktor: Prof. Dr. Thomas Kirchner**), dem Funktionsbereich Gynäkologische Radiologie (**Leitung: Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland**) des Institutes für Diagnostische Radiologie (**Direktor: Prof. Dr. Werner Bautz**), der Klinik für Strahlentherapie (**Direktor: Prof. Dr. Rolf Sauer**) sowie in mehreren nationalen und internationalen Kooperationen durchgeführt.

Die neuerdings bearbeiteten molekularbiologischen Fragestellungen fokussieren vor allem auf die Genetik des hereditären Mamma- und Ovarialkarzinoms sowie auf die Identifizierung neuer Tumorsuppressorgene beim Mamma-, Endometrium- und Ovarialkarzinom. Dazu befindet sich derzeit ein eigenes molekularbiologisches Labor der Frauenklinik (**Leitung: Dr. R. Strick**) im Aufbau, das Ende 2002 in vollem

Umfang seine Arbeit aufnehmen und von da an eine zentrale Rolle spielen soll. Finanziell unterstützt werden die molekularbiologischen Arbeiten durch zwei Projekte der Deutschen Krebshilfe und eine Förderung im Rahmen des Humanen Genom-Projektes.

Mit Hilfe der Förderung aus einem Sonderforschungsbereich untersucht die Arbeitsgruppe jetzt außerdem die Wirkung der Hormonersatztherapie (HRT) auf die Genese des Mamma- und Ovarialkarzinoms. Für das Endometriumkarzinom sollen neue Therapieoptionen durch Arbeiten zur Wirkung von Steroidhormonen bzw. Antisteroiden erschlossen werden. Die wissenschaftlichen Untersuchungen zu operativen Techniken umfassen insbesondere Aspekte der organübergreifenden radikalen Karzinomchirurgie. Außerdem geht es um die Einführung der minimalinvasiven Verfahren im Rahmen der Endometriosebehandlung (**Dr. Peter Oppelt, EU-Förderungsprojekt**) und des invasiven Stagings von Genitalkarzinomen. Ferner wird gegenwärtig eine Zentrale für klinische Studien etabliert, in der künftig speziell für diese Aufgabe abgestellte Studienärzte, study nurses und study secretaries arbeiten. Von der Studienzentrale ist einerseits eine deutliche Entlastung der klinisch tätigen Ärzte zu erwarten. Andererseits soll sie auch die Qualitätsverbesserung ermöglichen, die in letzter Zeit nicht nur von Seiten der Wissenschaft, sondern auch von der Industrie mit Nachdruck eingefordert wird.

## Grundlagenforschung

### Mammakarzinom

Vom Nachweis und der genaueren Charakterisierung epithelialer Zellen im Blut von Mammakarzinompatientinnen (Circulating Epithelial Cells = CEC) werden für die Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung große Fortschritte erwartet. Das Auffinden derartiger Zellen und der Beweis ihrer malignen Natur ist jedoch schwierig, denn CEC lassen sich auch im Blut von Individuen auffinden, die gesund sind oder an benignen Erkrankungen leiden. Einen möglichen Ansatzpunkt zum Nachweis der Malignität von CEC stellt die Genotypisierung dar, denn bösartige Mammatumoren weisen frühzeitig und häufig Aneuploidien auf.

Die Arbeitsgruppe (**Frau Dr. T. Fehm**) hat deshalb im Rahmen eines DFG-Projektes (FE 551/1-1) mit Hilfe von Zytokeratinfärbung, immunmagnetischer Zellseparierung und Drei-Farben-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (Tri-Color-FISH) entsprechende Untersuchungen durchgeführt. Dabei konnte unter anderem erstmals gezeigt werden, daß die Mehrzahl der CEC im Blut von Brustkrebspatientinnen tatsächlich aneuploid ist. Von den numerischen Aberrationen sind wie in den korrespondierenden Primärtumoren vor allem die Chromosomen 1, 8 und 17 betroffen.

In der Untersuchung wurde auch versucht, Beziehungen zwischen den beobachteten Aneuploidiemustern und klinisch-pathologischen Faktoren herzustellen. Dabei zeigte sich, daß



bei zunehmender Tumorlast eine Polysomie der Chromosomen 1 und 17 zu beobachten ist. Das Tumorggrading war mit einer Polysomie des Chromosoms 1 assoziiert, ein negativer Progesteron-Rezeptorstatus mit einer Monosomie des Chromosoms 17. Keine Beziehung ließ sich herstellen zwischen einer Aneuploidie für die Chromosomen 1, 8 sowie 17 und dem Estrogen-Rezeptorstatus sowie einer Überexpression von HER 2. Die Ergebnisse der beschriebenen Untersuchungen sind zur Publikation eingereicht (Clin Cancer Res).

## Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist noch immer eine Erkrankung mit extrem schlechter Prognose, da die Diagnose meist in fortgeschrittenem Stadium erfolgt und sich die bisherigen Behandlungsmöglichkeiten (Chirurgie, Chemotherapie) dann nur in sehr beschränktem Umfang als wirksam erweisen. Neue, effektivere Behandlungsansätze sind gegenwärtig vor allem von der Gentherapie zu erhoffen. Deshalb erscheint die Identifizierung relevanter Tumor-Suppressorgene von besonderer Bedeutung. Ein vielversprechendes Gen dieser Art (ARHI) ist in den USA am MD Anderson Cancer Center (Houston/Texas) identifiziert, sequenzieren und kloniert worden.

Dieses Gen auf dem Chromosom 1 wurde von unserer Arbeitsgruppe (PD Dr. S. Krämer) in Zusammenarbeit mit dem MD Anderson Cancer Center weiter untersucht. Dabei ließ sich erstmals für ein Tumor-Suppressorgen an einem chimären A9-Hybridzellmodell zeigen, daß ARHI ausschließlich paternal exprimiert wird (genomisches Imprinting): Auf dem maternalen Genlocus ist es durch Hypermethylierung des Genpromotors inaktiviert.

Mögliche therapeutische Konsequenzen ergeben sich durch die zusätzliche Beobachtung, daß die Reexpression von ARHI durch Transfektion zu einer Inhibition der Cyclin-D1-Promotoraktivität mit nachfolgender Wachstumshemmung führt. Von uns vorgenommene in-vitro-Gensubstitutionsversuche mit adenoviraler ARHI-Transduktion haben bereits eine stabile Genreexpression mit Wachstumshemmung bei Ovarialkarzinomzellen gezeigt.

Ansätze zu neuen Strategien in der Hormon- und Immuntherapie (Tyrosinkinase-Rezeptorblockade) beim Ovarialkarzinom könnten sich aus anderen Arbeiten der Arbeitsgruppe ergeben (PD Dr. S. Krämer). Obwohl diese Tumorentität allgemein noch als hormonunabhängig wachsend gilt, ließ sich im Rahmen von in-vivo-Untersuchungen und in-vitro Experimenten zeigen, daß Gonadotropine wachstumstimulierende Effekte ausüben. So konnten wir einen entsprechenden Einfluß von Humanem Choriongonadotropin (HCG) demonstrieren, das auch über Östradiol- und IGF-I proliferationsmodulierend wirkt. Die entsprechenden in-vitro Untersuchungen wurden durch Charakterisierung von Zystenflüssigkeiten in humanen, zystischen Ovarialtumoren bestätigt.

Experimente am Rattenmodell (Prof. Dr. W. Jäger) ergaben Hinweise dafür, daß dem Luteinisierenden Hormon (LH) bzw.

seinem Rezeptor in der Pathogenese maligner Ovarialsarkome Bedeutung zukommt. Bei heterotopen Transplantationsversuchen (subkapsulär in die Milz) an kastrierten Tieren mit einer endogenen Hypergonadotropinämie kam es zunächst zur Entwicklung benigner endothelialer Sinustumore. Wenn diese Tumore aber wieder in andere Tiere transplantiert wurden, entwickelten 10 % von ihnen Ovarialsarkome. Diese Sarkome konnten in Kultur gebracht und weiter untersucht werden. Dabei zeigte sich, daß in den Geweben wahrscheinlich der LH-Rezeptor mutiert ist.

## Klinische Studien

Bei der brusterhaltenden Chirurgie des Mammakarzinoms (BET) wird die postoperative Radiotherapie (RT) noch immer als obligatorisch angesehen. Da aber bekannt ist, daß auch ohne RT etwa zwei Drittel der Patientinnen kein Lokalrezidiv erleiden, hat die Arbeitsgruppe (Prof. Dr. W. Jäger) zwischen 1985 und 2001 in konsekutiven prospektiven Studien (ER-2 bis ER-4) untersucht, ob unter bestimmten histopathologischen und tumorbiologischen Bedingungen (Prognosefaktoren wie Ki-67, Her2/neu bzw. c-erbB-2, Ploidie und S-Phase) auf die routinemäßige Nachbestrahlung verzichtet werden kann.

Im Rahmen der Studien konnten insgesamt 579 brusterhaltend operierte Patientinnen ausgewertet werden. Davon mußten sich 234 wegen ungünstiger histopathologischer Kriterien einer RT unterziehen, 345 blieben ohne derartige Behandlung. Die Nachbeobachtung über fünf Jahre ergab, daß bei 11,9% der bestrahlten Patientinnen Lokalrezidive auftraten. Für die unbestrahlten Frauen lag dieser Wert bei 10,3 Prozent. In der unbestrahlten Gruppe zeigten sich hinsichtlich des Alters und der Tumorgroße deutliche Unterschiede: von den Patientinnen über 50 Jahre erlitten nur 7,1% ein Rezidiv; waren die Tumoren kleiner als 2 cm, so lag die Rezidivrate bei 7,9%. Bei jüngeren Frauen lagen die entsprechenden Prozentwerte bei 14,9% und bei größeren Tumoren bei 18,2%. Diese Daten legen nach Auffassung der Arbeitsgruppe die Durchführung weiterer randomisierter Studien zur BET mit und ohne Nachbestrahlung nahe.

Für die Tumormarker-Behandlungsstudie bei Mammakarzinom-Patientinnen (Prof. Dr. W. Jäger) wurde die Auswertung abgeschlossen (n=236). Im Verlauf war bei 73 von ihnen ein Anstieg von CEA und CA 15-3 beobachtet worden. Davon hatten 17 zu diesem Zeitpunkt bereits nachweisbare Fernmetastasen entwickelt und mußten ausgeschlossen werden. Die verbleibenden 56 Patientinnen ohne Metastasenachweis wurden randomisiert: jeweils 28 von ihnen erhielt eine Therapie mit mit Medroxyprogesteronacetat (MPA) oder wurden wie üblich nur beobachtet. Von den Behandelten entwickelten 26 Fernmetastasen - durchschnittlich 15,6 Monate nach Anstieg von CEA und/oder CA 15-3. Das metastasenfremde Intervall bei den unbehandelten Patientinnen betrug dagegen nur 5,2 Monate. Auch das bisherige mediane Ge-

samtüberleben ist in der unmittelbar nach Tumormarkeranstieg behandelten Gruppe signifikant besser. Die Studie wird jetzt in leicht modifiziertem Design vom Tumorzentrum München fortgesetzt.

Für das **Ovarialkarzinom** im Stadium FIGO III konnte die Arbeitsgruppe (**Dr. S. Ackermann**) in einer retrospektiven Analyse an 194 Patientinnen erstmals zeigen, daß der Befall des Darmes unabhängig von der Radikalität der chirurgischen Primärtherapie eine signifikante Bedeutung für die mediane Überlebensdauer der Patientinnen zu besitzen scheint. Von den betroffenen Frauen, die alle postoperativ eine Standard-Chemotherapie mit Cisplatin sowie Treosulfan erhielten, konnten 50 makroskopisch tumorfrei operiert werden (R0-Resektion). Eine differenziertere Analyse dieses Kollektivs zeigte für die Patientinnen ohne Darmbefall ( $n=28$ ) ein medianes Überleben von 68 Monaten. Die Frauen mit Darmbefall ( $n=22$ ) überlebten dagegen nur 23 Monate. Die Beteiligung des Darmes müßte daher nach Meinung der Arbeitsgruppe bei einer Bestätigung der Befunde an größeren Kollektiven als wichtiger prognostischer Faktor künftig in die Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms Eingang finden. Einen weiteren neuen Prognosefaktor beim Ovarialkarzinomrezidiv könnte die Verdopplungszeit des Tumormarkers CA 125 darstellen, der ein etablierter Verlaufparameter bei dieser Erkrankung ist. An Hand von 125 dokumentierten Fällen konnte die Arbeitsgruppe (**PD Dr. S. Krämer**) in einer prospektiven Studie zeigen, daß Patientinnen mit einer CA 125-Verdopplungszeit (VZ) von mehr als 3 Monaten unter Second-line-Therapie im Median eine Gesamtüberlebensprognose von 12 Monaten haben. Frauen mit einer CA125-VZ von weniger als drei Monaten versterben dagegen unabhängig von der eingeleiteten Second-line-Therapie im Median nach 6 Monaten (multivariate Analyse).

Die präoperative Diagnose von Ovarialkarzinomen ist mit vielen Unsicherheiten behaftet. Die Arbeitsgruppe (**PD Dr. S. Krämer**) konnte hierzu im Rahmen einer prospektiven Studie an über 400 Patientinnen mit histologisch charakterisierten Adnextumoren nachweisen, daß die kombinierte Betrachtung des Tumormarkers CA125, der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BKS) unter Berücksichtigung des Menopausenstatus zu einer 90%igen Spezifität in der Dignitätsbeurteilung von Adnextumoren führt. Gleichzeitig durchgeführte Untersuchungen mit der Transvaginalsonographie in Kombination mit der Dopplersonographie zeigten, daß die angeführten Laboruntersuchungen der Bildgebung in der diagnostischen Treffsicherheit nicht nachstehen.

Die postoperative Brachytherapie beim **Endometriumkarzinom** besitzt möglicherweise auch im Stadium FIGO I eine gewisse Bedeutung. Eine retrospektive Untersuchung der Arbeitsgruppe (**Dr. S. Ackermann**) an 190 Patientinnen legt die Vermutung nahe, daß damit die Zahl der allerdings an sich schon seltenen Scheidenstumpfrezidive weiter abgesenkt werden kann. Bisher ließ sich auf Grund der relativ geringen Fallzahl allerdings noch keine Signifikanz nachweisen.

Für die Behandlung des **Zervixkarzinoms** und seiner Vorstufen (Dysplasien) in der Schwangerschaft existieren bisher keine allgemein akzeptierten Richtlinien, da derartige Fälle relativ selten sind. Die Arbeitsgruppe (**Dr. S. Ackermann**) hat deshalb an Hand eigener Daten von 96 Patientinnen mit einer höhergradigen Dysplasie (CIN II-III) deren Outcome analysiert. Die Ergebnisse zeigen, daß in diesen Fällen nach Ausschluß eines invasiven Karzinoms abwartendes Verhalten sinnvoll ist. Bei operativer Intervention (Konisation) kommt es zu einer hohen mütterlichen und kindlichen Morbidität.

## Gynecologic oncology and surgery techniques

The molecular research recently done is concentrating upon genetics of hereditary breast and ovarian cancer as well as upon the identification of new tumor suppressor genes in cancer of the mamma, endometrium and ovary. To meet the necessary requirements for this work a laboratory for molecular biologic investigations is under construction (**Dr. Reiner Strick**). According to expectations of the study group the laboratory will be fully functioning in the end of the year 2002.

Aside from this the study group is investigating the effect of hormonal replacement therapy (HRT) on the genesis of the carcinoma of the breast and ovary. In respect to the carcinoma of the endometrium it is intended to find new therapeutic options by studying the impact of steroids and antisteroids. Research in surgery techniques is concentrating on the treatment of far advanced malignant disease of the small pelvis which has been involving more than one organ. Finally, minimal invasive surgery techniques are to be introduced for invasive staging of genital cancer and for treatment of endometriosis. In respect to clinical studies a central office with especially trained personal is being established.

## Basic research

### Carcinoma of the breast

By detection and exact characterization of circulating epithelial cells (CEC) in blood of patients suffering from carcinoma of the breast important progress in diagnosis and therapy may be expected. For that reason our study group (**Dr. T. Fehm**) conducted suitable investigations using cytokeratin-staining, immunomagnetic separation and tri-color-fluorescence in situ hybridization (tri-color-FISH). As a result, for the first time there has been proved that most of CEC in patients suffering from carcinoma of the breast are aneuploid. As shown before in primary tumors chromosomes 1, 8 and 17 were frequently involved.

In the study it was also tried to correlate the observed patterns of aneuploidy to clinical and pathological features. It appeared that growing tumor burden was associated with

polysomy of chromosomes 1 and 17. Tumor grading turned out to be linked to polysomy of chromosome 1 and negative progesterone receptor to monosomy of chromosome 17. No correlation could be found with aneuploidy for all three chromosomes mentioned and estrogen receptor as well as overexpression of HER 2.

## Ovarian cancer

In respect to more effective treatment strategies in advanced ovarian cancer gene therapy seems to be most promising. In this respect the identification and characterization of specific tumorsuppressor genes is of great importance. Our study group (PD Dr. S. Kraemer) characterized the human tumorsuppressor gene ARHI which was identified and sequenced at MD Anderson Cancer Center (Houston/Texas). In collaboration with the MDA we could demonstrate genomic imprinting as a mechanism of inactivation of ARHI. ARHI is paternally expressed, while maternally imprinted. On the maternal gene locus ARHI is inactivated by hypermethylation of the gene promotor. Possible therapeutic consequences may result from additional observations: reexpression of ARHI by transfection is causing inhibition of cyclin-D1-promotor activity and growth inhibition of ovarian cancer cells. After adenoviral ARHI transduction (in-vitro gene therapy) the gene was reexpressed in a stable way leading to apoptosis and growth inhibition.

Ovarian cancer growth is still believed to be not dependent on hormones. However, in vivo studies and in vitro experiments of our group indicate that gonadotropins may have proliferative effects. PD Dr. S. Kraemer could demonstrate this for human chorionic gonadotropin (HCG) which is also modulating proliferation by Estradiol and IGF I. Experiments in rats (Prof. Dr. W. Jaeger) showed induction of sarcomas by high endogenous levels of luteinizing hormone (LH).

## Clinical studys

After breast conserving surgery in patients suffering from **mammary cancer** radiation therapy (RT) is still supposed to be inevitable. But it is also well known that about two third of patients without RT never face a local recurrence of their tumors. Between 1985 and 2001, therefore our study group tried to verify whether there are distinct histopathological and tumorbiological criteria which allow omission of RT in selected patients (Prof. Dr. W. Jaeger).

A total number of 579 patients could be evaluated. 234 of them had to be radiated due to unfavourable conditions, 345 had no RT. A five years follow-up revealed that 11.9 % of the radiated patients had local recurrence, compared to 10.3 % without RT. Most interesting were the results in the group without RT in respect to age and tumor size: among patients older than 50 years there were only 7.1 % local

recurrences. In tumors less than 2 cm in diameter recurrence rate was 7.9 %. In contrast to this, younger women faced recurrence in 14.9 %, patients with tumors of larger size in 18,2 %.

The group also closed a tumor marker therapy study in breast cancer patients (Prof. Dr. W. Jaeger). Objective was to find evidence whether patients showing a rise of tumor markers (CEA und CA 15-3) should be treated at once without clinical evidence of metastases. The study included 236 women. During follow-up 73 of them developed a tumor marker increase, in 17 patients distant metastases were detected at the time of marker increase and they were excluded from the study. The remaining 56 patients without evidence of metastases were randomized: 28 of them got Medroxyprogesteronacetate (MPA) or were just monitored, respectively. Among the treated in 26 metastases could be found on an average of 15.6 month after tumor marker increase. In the group of untreated women this intervall was 5.2 month only. So far, also the median survival is significant better in the treated group. The study is now continued by the Tumorzentrum München with a slightly changed design.

In respect to ovarian cancer Stadium FIGO III the study group (Dr. S. Ackermann) could demonstrate for the first time by a retrospective analysis of 194 patients that affection of the bowel seems to be of significant importance for the median survival, regardless of the extend of surgery. Among 50 radical operated women (no visible residua of tumor) patients without affection of the bowel (n=28) had a median survival of 68 months, compared to 23 month for women with affection of the bowel (n=22). All patients had been treated by a standard chemotherapy after surgery. In opinion of the study group this observation might turn out to be an important prognostic factor. Therefore it should be taken into account while staging ovarian cancer patients if this was confirmed in further investigations.

Another new prognostic factor in relapse of ovarian cancer might be the CA-125-doubling time (DT): the study group (PD Dr. S. Kraemer) demonstrated in a prospective evaluation (n=125) that patients undergoing a second line therapy and showing a DT of more than 3 month have a median survival of 12 months. In contrary, women with a DT less than 3 months die within a median of 6 months, independent of therapy (multivariate analysis).

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. J. Uhr, Cancer Immunobiology Center, Southwestern Medical School, Dallas (USA)

Prof. Dr. R. C. Bast Jr., M.D. Anderson Cancer Center, Houston (USA)

Dr. D.T. Baird, University of Edinburgh, Schottland (UK)

Dr. M. Nap, Pathol. Institut, Heerlen (Holland)

Prof. Dr. Ch. Marth, UFK Innsbruck (Österreich)

Prof. M. El Kalifa, El Asam Universität Kairo (Ägypten)

Prof. Sergio Recabarren, Universidad de Concepcion, Concepcion (Chile)

**Finanzierung / Funding**

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Jäger  
F. Hoffmann-La Roche AG, „Tumormarker-Studie“

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

- Jäger W, Katalinic A, Tulusan AH, Lang N (1999) Prognostic factors in pelvic exenteration as treatment for recurrent and advanced genital cancer. *Int J Gynecol Canc* 9: 121-127
- Robertson JFR, Jäger W, Syzendera JJ, Selby C, Coleman R, Howell A, Winstanley J, Jonssen PE, Bombargieri E, Sainsbury JRC, Gronberg H, Kumpulainen E, Blamey RW (1999) The objective measurement of remission and progression in metastatic breast cancer by use of serum tumour markers. *Eur J Cancer* 35: 47-53
- Müschel M, Moers C, Even J, Warskulat U, Niederacher D, Beckmann MW (2000) CD95 ligand expression as a mechanism of immune escape in breast cancer. *Immunology* 99: 69-77
- Kuschel B, Betz B, Niederacher D, Beckmann MW and the BRCA1 Exon 13 Duplication Screening Group (2000) The Exon 13 duplication in the BRCA1 gene is a founder mutation present in geographically diverse populations. *Am J Hum Genet* 67: 207-212
- Jäger W, Eibner K, Löffler B, Gleixner S, Krämer S (2000): Serial CEA and CA15-3 measurements during follow-up of breast cancer patients. *Anticancer Res* 20: 5179-5182
- Xu F, Xia W, Luo RZ, Krämer S, Peng H, Zhao S, Dai J, Long Y, Zou L, Le W, Liu J, Parlow AF, Hung MC, Bast Jr RC, Yu Y (2000): The human ARHI tumor suppressor gene inhibits lactation and growth in transgenic mice. *Cancer Res* 60: 4913-4920
- Morsi HM, Leers MPG, Radespiel-Tröger M, Björklund V, El Kabarity H, Nap M, Jäger W (2000): Apoptosis, bcl-2 expression and proliferation in benign and malignant endometrial epithelium: an approach using multiparameter flow cytometry. *Gynecol Oncol* 77:11-17
- Beckmann MW, Jap D, Djahansouzi S, Nestle-Krämling C, Kuschel B, Dall P, Brumm C, Bender HG (2001): Hormone Replacement Therapy after Treatment of Breast Cancer: Effects on Postmenopausal Symptoms, Bone Mineral Density and Recurrence Rates. *Oncology* 60: 199-206
- Paepke S, Schwarz-Boeger U, von Minckwitz G, Schultz-Zehden B, Kaufmann M, Beck H, Meden H, Kiechle M, Beckmann MW (2001): Brustkrebsfrüherkennung Kenntnisstand und Akzeptanz in der weiblichen Bevölkerung. *Deutsches Ärzteblatt* 98: 34-43
- Krämer S, Jäger WH, Lang N (2001): Growth regulation effects of gonadotropin induced steroidogenic response in human ovarian cancer. *Anticancer Res* 21: 2005-2010
- Jäger W, Ackermann S, Kessler H, Katalinic A, Lang N (2001): The effect of bowel resection on survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 83: 286-291
- Dittrich R, Recabarren S, Mitze M, Jäger W (2001): Role of gonadotropins in malignant progression of sex cord stromal tumors produced by sequential auto- and isogene transplantation of ovarian tissue in ovariectomized rats. *J Can Res Clin Oncol* 127: 495-501
- Gebauer G, Fehm T, Merkle E, Beck E, Lang N, Jäger W (2001): Epithelial cells in bone marrow of breast cancer patients at time of primary surgery: clinical outcome during long-term follow-up. *JCO* 19: 3669-3674

## 2. Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Im Mittelpunkt der Untersuchungen der Arbeitsgruppe für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin (Prof. Dr. L. Wildt) stehen vor allem Fragen zur Physiologie und Pathologie des weiblichen Zyklus, zur Funktion der uterinen Transportmechanismen und zum habituellen Abortgeschehen. Zusätzliche Schwerpunkte stellen neuerdings die molekularbiologischen Vorgänge im Zusammenhang mit der Implantation sowie die Suche nach Möglichkeiten zur Erhaltung der Fertilität bei jungen Frauen dar, die wegen maligner Erkrankungen einer Strahlen- und/oder Chemotherapie unterzogen werden müssen.

## Bedeutung des endexpiratorischen pCO<sub>2</sub> (etpCO<sub>2</sub>) im Zyklusgeschehen

In früheren Untersuchungen konnte die Arbeitsgruppe zeigen, daß der etpCO<sub>2</sub> im Zyklus der Frau definierten physiologischen Schwankungen unterliegt und dadurch als Indikator für den Beginn der fertilen Phase geeignet erscheint. Das für diese Untersuchungen verwendete Gerät ist nun gemeinsam mit der Technischen Fakultät der Universität Siegen im Rahmen einer Diplomarbeit modifiziert und vereinfacht worden. Ein wichtiges Ziel hierbei war die Anpassung der Auswertungsalgorithmen an die Bedürfnisse eines Zyklusmonitors für die Behandlung von Sterilitätspatientinnen. Die experimentellen Arbeiten zu dieser Diplomarbeit wurden an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen durchgeführt (S. Veitenhansl). Jetzt soll das Gerät dahingehend perfektioniert werden, daß es zur Heimüberwachung der ovariellen Stimulation bei Sterilitätspatientinnen eingesetzt werden kann. Ein entsprechender Forschungsantrag im Rahmen der Entwicklung „Teletherapeutischer Systeme“ bei der Bayerischen Forschungsförderung ist gestellt.

Weitere Untersuchungen im Zusammenhang mit dem etpCO<sub>2</sub> laufen im Hinblick auf das prämenstruelle Syndrom (PMS) und die Hormonersatztherapie (HRT). Unter dem Begriff des PMS werden zum Teil schwerwiegende, häufig therapieresistente Störungen der Befindlichkeit zusammengefasst, die in der 2. Hälfte des menstruellen Zyklus unter dem Einfluss des Corpus luteum auftreten können. Bei einem Teil der Frauen ähneln die Symptome denjenigen, die für das chronische Hyperventilationssyndrom beschrieben sind. Deshalb wurde der etpCO<sub>2</sub> bei Frauen mit entsprechender PMS-Symptomatik untersucht. Dabei fanden sich etpCO<sub>2</sub> Werte, die mit 20 - 30 mm Hg weit unterhalb des Normbereichs lagen. Die Parallelität des Abfalls des etpCO<sub>2</sub> und des Auftretens der PMS-Symptome legt einen kausalen Zusammenhang nahe. Diese Auffassung wird durch erste Resultate sowohl einer medikamentösen Therapie als auch einer Biofeedbacktherapie gestützt: es zeigte sich, daß das Verschwinden der Symptome mit einem Anstieg des etpCO<sub>2</sub> einhergeht. Ähnliche Befunde konnten bei Frauen erhoben werden, die den Gestagenanteil bei einer HRT nicht vertragen. Damit eröffnen sich möglicherweise neue Ansätze für die Therapie beim PMS und bei Unverträglichkeit einer Hormonbehandlung.

## Uterine Transportmechanismen und deren Beeinflussung

Kontraktionen des Uterus scheinen nicht nur peripartal, sondern auch für den Gametentransport eine wichtige Rolle zu spielen. Hierzu existieren jedoch bisher erstaunlich wenige Untersuchungen. Die Arbeitsgruppe konnte in den vergangenen Jahren in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische und Experimentelle Nuklearmedizin durch Hysterosalpingoszintigraphie (HSS) zeigen, daß die weiblichen Reproduktionsorgane unter normalen Bedingungen innerhalb weniger Mi-

nuten einen passiven Transport inerte, radioaktiv markierter Albuminaggregate von Spermiengröße aus dem Fornix vaginalis in den ampullären Teil der Tube gewährleisten. Dieser Transport erfolgt gerichtet zu dem Ovar, das den dominanten Follikel trägt. Ferner ließ sich für den Zustand post partum eine Rhythmisierung der Uteruskontraktionen durch die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) nachweisen (Dr. H. Binder). TENS führt außerdem entsprechend den Ergebnissen einer Pilotstudie im nichtschwangeren Uterus zu einer Beschleunigung des Transportes von Ultraschallkontrastmedium. Deshalb wird jetzt überprüft, ob durch TENS bei Patientinnen mit negativer HSS Transportphänomene lösbar sind und ob sich dies in einer Verbesserung der Ergebnisse bei intrauterinen Inseminationen niederschlägt. Alternativ laufen entsprechende Untersuchungen mit dem b-2-Stimulator Terbutalin. Für Tierexperimente zu diesem Themenkreis entwickelt die Arbeitsgruppe ein Modell mit dem perfundierten Schweineuterus (Dr. rer. nat. R. Dittrich).

### Molekularbiologische Untersuchungen zum intrauterinen Milieu und habituellen Abort

Die Physiologie und Pathologie des intrauterinen Milieus der Frau auf molekularbiologischer Ebene ist für verschiedene Fragestellungen in der Reproduktionsmedizin von größter Bedeutung: tiefere Einsichten in das komplexe Zusammenspiel von Hormonen, Zytokinen, und Wachstumsfaktoren erscheinen daher geeignet, beispielsweise das Verständnis für die Vorgänge um die Implantation und das habituelle Abortgeschehen zu erweitern. Zum Studium dieses Zusammenspiels hat die Arbeitsgruppe (PD Dr. P. Licht) die in der Neuroendokrinologie seit längerem verwendete Mikrodialyse erfolgreich für die in vivo-Probenentnahme aus dem menschlichen Uterus adaptiert. Dieses Verfahren erlaubt eine mehrstündige, kontinuierliche Untersuchung der endometrialen Sekrete ohne wesentliche Störung des lokalen Milieus.

Da der Dezidualisierungsmarker IGFBP-1 und die Zytokine VEGF, LIF und M-CSF im Hinblick auf die Implantation eine wesentliche Rolle zu spielen scheinen, wurden diese Faktoren mit dem intrauterinen Mikrodialysesystem (IUMD) in der mittleren und späten Sekretionsphase des Zyklus bei Sterilitätspatientinnen bestimmt. Gleichzeitig prüfte die Arbeitsgruppe den Einfluß niedriger Konzentrationen von exogenem Humanen Choriongonadotropin (HCG) auf das Effluat. Diese Simulation des parakrinen Mikromilieus einer Frühschwangerschaft führte zu einer klaren Modulation der genannten Wachstumsfaktoren und Zytokine. Damit kann ein direkter Einfluß auch von embryonalem HCG auf die parakrine Funktion des Endometriums unterstellt werden.

Im Zusammenhang mit habituellen Aborten wurden bei vorbelasteten Patientinnen und einem Kontrollkollektiv die intrauterinen Spiegel der Zytokine LIF, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 und M-CSF mit dem IUMD gemessen. Dabei fand sich kein signifikanter Unterschied. Auch eine Therapie mit niedrigdosier-

ten oralen Kortikosteroiden, die zur Behandlung habitueller Aborte eingesetzt werden, veränderte die intrauterinen Zytokinpiegel nicht. Allerdings fand sich eine hoch signifikante negative Korrelation zwischen den Kortisolspiegeln im Serum und den intrauterinen IL-6-Spiegeln, die einen Einfluß der endogenen Kortisolspiegel auf die intrauterinen Entzündungsparameter wahrscheinlich macht.

Die Arbeitsgruppe hat außerdem weitere Untersuchungen zur Bedeutung von Polymorphismen der Gene für die Estrogen- und Progesteronrezeptoren bei habituellen Aborten angestellt. Nachdem sich in einem kleinen Kollektiv zeigen ließ, daß in dieser Patientengruppe im Vergleich zu Kontrollen für das Progesteron-Rezeptor-Gen gehäuft Mutationen bzw. Polymorphismen nachweisbar sind, wurde diese Beobachtung an nun über 300 Patientinnen weiter überprüft und bestätigt. Für das Estrogen-Rezeptor-Gen trifft dies nicht zu. Für die Analysen hat die Arbeitsgruppe das MALDI-TOF-Verfahren eingesetzt (Dr. A. Berkholz, Dr. H. Binder).

### Erhaltung der Fertilität bei Chemotherapie und Bestrahlung

Chemotherapeutika und Strahlenbehandlung führen unabhängig von einer malignen Grunderkrankung zu einem Verlust der Primordialfollikel und damit zu einer primären Ovarialinsuffizienz. Da die Zahl junger Frauen mit dauerhaften Remissionen nach derartigen Therapien kontinuierlich zunimmt, gewinnt die Frage ihrer Lebensqualität nach erfolgreicher Behandlung an Bedeutung. Dazu gehört auch die Erhaltung der vegetativen und generativen Ovarialfunktion. Einen Ansatz zur Erhaltung der Fertilität könnte die prätherapeutische Entnahme von Eierstockgewebe mit Kryokonservierung und späterer Retransplantation darstellen. Die Arbeitsgruppe (Dr. R. Dittrich) prüft deshalb gegenwärtig an der SCID-Maus, ob nach dem Erlanger Verfahren eingefrorenes Ovarialgewebe nach Retransplantation in seiner funktionellen Integrität erhalten ist. Dazu werden die Transplantate mit Gonadotropinen stimuliert und dann die enthaltenen Follikel auf ihren Reifegrad hin untersucht. Bei einem erfolgreichen Verlauf dieser Versuche ist es denkbar, betroffenen Frauen ihr kryokonserviertes Ovarialgewebe ortho- oder heterotop zu retransplantieren. Das geschilderte Verfahren erscheint wesentlich einfacher und erfolversprechender als der Versuch, Eizellen in unbefruchtetem Zustand zu konservieren oder mit konservierten Follikeln die Eizellreifung in vitro nachzuvollziehen.

### Gynecologic Endocrinology and Reproductive Medicine

Research in gynecologic endocrinology and reproductive medicine (Prof. Dr. L. Wildt) has been focussing on physiology and pathology of the female cycle, on uterine

mechanisms of transportation as well as on recurrent miscarriage. More recently, molecular questions related to implantation have become of major interest. Aside from this the study group is in search for procedures to preserve fertility in young women suffering from malignant tumors who have to undergo radiation or chemotherapy. Previous investigations of the group have demonstrated that the menstrual cycle of women can be monitored not only by hormone measurement but also by changes of their endexpiratory pCO<sub>2</sub> (etpCO<sub>2</sub>). These changes seem to be suitable for determination of the fertile phase of the cycle. Therefore the laboratory equipment used in the investigations mentioned is being simplified and optimized to a personal article for sterility patients who are in demand of recognizing their ovulation time (S. Veitenhansl). Furthermore, measurement of etpCO<sub>2</sub> might be of advantage to diagnosis and therapy of the premenstrual syndrome (PMS). When it was realized that symptoms of the PMS are in some women similar to those of the hyperventilation syndrome (HVS), the group examined symptomatic women with PMS and found out that their etpCO<sub>2</sub> - values were 20-30 mm mercury column and therefore below normal. When symptoms vanished there was also a rise in etpCO<sub>2</sub>. Similar observations were made in women who were not able to tolerate distinct progestins in hormone replacement therapy (HRT). Improved knowledge about the physiology and pathophysiology of the intrauterine microenvironment on the molecular level seems essential for assisted reproduction. Detailed information of the complex paracrine interactions of hormones, cytokines and growth factors within the uterine cavity is a prerequisite for the understanding of the molecular processes underlying normal embryo implantation and recurrent miscarriages. In order to study these interactions, the microdialysis technique that has been widely used in neuroendocrinology was adapted for the sampling from the uterine cavity of the human female in vivo (PD Dr. Peter Licht). Intrauterine microdialysis allows the continuous assessment of endometrial secretion over several hours with minimal disturbance of the local microenvironment. The decidualisation marker IGFBP-1 as well as the cytokines VEGF, LIF and M-CSF appear to be essential for the implantation process. Using the intrauterine microdialysis device (IUMD), these parameters were determined in women with unexplained infertility in the secretory phase of the endometrial cycle. In addition, the group investigated the effect of low concentrations of human chorionic gonadotropin (hCG) applied locally to the endometrium via the IUMD. The simulation of the paracrine milieu of an early pregnancy by the hCG application led to a statistically significant modulation of the cytokines and growth factors mentioned above. Therefore a direct effect of embryonic hCG on endometrial differentiation and function can be assumed.

In women with repeated miscarriages as well as in a control collective, the intrauterine levels of the cytokines LIF, IL 1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and M-CSF were determined using the IUMD. There was no significant difference between the abortion group and the controls. In addition, a therapy with low-dose oral corticosteroids - a treatment commonly used in women with repeated miscarriages - didn't change the intrauterine cytokine levels. However, there was a highly significant negative correlation between cortisol levels in serum and intrauterine IL-6 levels, suggesting an impact of serum cortisol levels on intrauterine proinflammatory cytokines. Contractions of the uterus seem to play an important role not only in respect to delivery but also for transportation of gametes. The group has demonstrated by hysterosalpingo-szintigraphy (HSS) in women that healthy female reproductive organs provide passive transportation of radioactively labelled albumin aggregates from the fornix vaginae to the end of the Fallopian tube close to the ovary carrying the dominant follicle (HSS positive). Aside from this transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) induces acceleration of transportation of ultrasound contrast agents (ECHOVIST) in the not pregnant uterus (Dr. H. Binder). The group is now investigating whether TENS might be useful in patients who don't show passive transportation (HSS negative) and have a sterility problem. In respect to the search for procedures to preserve fertility in young female cancer patients the group is evaluating cryopreservation of ovarian tissue before radiation or chemotherapy (Dr. R. Dittrich). For this reason animal experiments in SCID-mice are executed. If these experiments turn out to be successful cryopreserved ovarian tissue of cancer patients may be retransplanted and stimulated by gonadotropins for ova retrieval and in vitro fertilization (IVF). In addition, possible protection of the ovaries by GnRH-analogues is tested.

#### **Finanzierung / Funding**

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. L. Wildt Hoffmann-La Roche, „Neuroendokr. Hypophysenfunktion“*

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. L. Wildt Hoffmann-La Roche; „Regulation Ovarialfunktion“*

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. L. Wildt Jenapharm GmbH & Co.KG, "17-Alpha-Estradiol"*

#### **Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

- Dittrich R, Mueller A, Hensen J, Wildt L (1999) The inhibition of low density lipoprotein oxidation by 17-alpha estradiol. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107:53-57
- Kissler S, Zehentreiter M, Katalinic A, Wildt L (1999) Wird der Menopausenstatus bei Patientinnen mit Mammakarzinom korrekt bestimmt? Diskrepanz zwischen chronologischem und biologischem Alter. *J Menopause* 3:19-24
- Sir-Petermann T, Piwonka V, Perez F, Maliqueo M, Recabarren S, Wildt L (1999) Are circulating leptin and luteinizing hormone synchronized in patients with polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod* 14:1435-1439
- Sir-Petermann T, Maliqueo M, Palomino A, Vantman D, Recabarren SE, Wildt L (1999) Episodic leptin release is independent of luteinizing hormone secretion. *Hum Reprod* 14: 2695-2699
- Siebzehnruel E, Kohl J, Dittrich R, Wildt L (2000) Freezing of human ovarian tissue - not the oocytes but the granulosa is the problem. *Mol Cell Endocrinol* 169: 109-111

Humeny A, Bonk T, Berkholtz A, Wildt L, Becker CM (2001) Genotyping of thrombotic risk factors by MALDI-TOF mass spectrometry. *Clinical Biochemistry* 34: 531-536

Jap D, Oppelt PG, Fasching PA, Niederacher D, Beckmann MW (2001) Genetik der Osteoporose. *J Menopause* 3: 19-25

Kissler S, Neidhardt B, Siebzehnruhl E, Schmitt H, Tschakowsky K, Wildt L. (2001) The detrimental role of colloidal volume substitutes in severe ovarian hyperstimulation syndrome: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 99: 131-134

Licht P, Russu V, Wildt L. (2001) On the role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the embryo-endometrial microenvironment: Implications for differentiation and implantation. *Seminars Reprod Med* 19:37-47

Licht P, Neuwinger J, Fischer O, Siebzehnruhl E, Wildt L. (2001) Peripheral levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) are higher in gonadotropin stimulated as compared to natural ovarian cycles. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109:345-349

Licht P, Russu V, Lehmeier S, Wildt L. (2001) Molecular aspects of direct LH/hCG effects on human endometrium - lessons from intrauterine microdialysis in the human female in vivo. *Reprod Biol* 1:10-19

Maliqueo M, Sir-Petermann T, Salazar G, Perez-Bravo F, Recabarren SE, Wildt L. (2001) Resumption of ovarian function during lactational amenorrhoea in breastfeeding women with polycystic ovarian syndrome: metabolic aspects. *Hum Reprod* 16:1598-1602

Oppelt PG, Beckmann MW (2001) Risikofaktoren und -beurteilung in der Menopause. *Geburtshilfe Frauenheilk* 61: 257-267

Sir-Petermann T, Devoto L, Maliqueo M, Peirano P, Recabarren SE, Wildt L. (2001) Resumption of ovarian function during lactational amenorrhoea in breastfeeding women with polycystic ovarian syndrome: endocrine aspects. *Hum Reprod* 16:1603-1610

Sir-Petermann T, Recabarren SE, Lobos A, Maliqueo M, Wildt L. (2001) Secretory pattern of leptin and LH during lactational amenorrhoea in breastfeeding normal and polycystic ovarian syndrome women. *Hum Reprod* 16:244-249

### 3. Geburtshilfe und perinatale Medizin

Die Forschungsprojekte in der Geburtshilfe und perinatalen Medizin (PD Dr. Ernst Beinder, Dr. Dietmar Schlembach) haben sich vor allem auf Untersuchungen zur Pathophysiologie und Therapie der Gestose (Eklampsie, Präeklampsie, HELLP-Syndrom) konzentriert. In Kooperation mit anderen Arbeitsgruppen wurden aber auch zusätzliche Fragestellungen aus der Perinatalmedizin bearbeitet, so beispielsweise zur pränatalen Diagnose syndromaler Krankheitsbilder, zur intrauterinen Wachstumsretardierung und zur Analgesie in der Geburtshilfe. In der Gestoseforschung besteht neben einer internationalen Kooperation mit der West Virginia University in Morgantown (USA, Prof. Christine Baylis, PhD) eine Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik IV der Universität Erlangen (Dr. Carsten Heuszer) sowie der Klinik für Kinder und Jugendliche (Frau Dr. Ina Knerr und PD Dr. Jörg Dötsch). Die Untersuchungen im Zusammenhang mit der pränatalen Diagnose syndromaler Krankheitsbilder erfolgen in Kooperation mit dem Humangenetischen Institut der Universität Erlangen (Frau Dr. Rauch, Dr. Trautmann, Frau Ulmer). An den Arbeiten zur fetalen Magnetokardiographie ist die Medizinische Klinik II (Frau Dr. T. Menéndez, PD Dr. S. Achenbach) beteiligt.

### Gestose

Zu den charakteristischen Symptomen der Gestose gehören ein erhöhter peripherer Gefäßwiderstand durch eine arterielläre Vasokonstriktion mit einer maternalen Hypertonie, häufig auch eine Proteinurie mit typischen renal-glomerulären Veränderungen im Sinne einer Endotheliose. Ferner läßt sich dopplersonographisch eine Störung der uteroplazentaren Perfusion nachweisen. Die Triggermechanismen der Gestose scheinen äußerst komplex zu sein. Einige davon hat die Arbeitsgruppe der Frauenklinik untersucht.

Eine wichtige Rolle spielt offensichtlich der Metabolismus von endothelial gebildetem Stickstoffmonoxid (NO), das u. a. glatte Muskelzellen relaxiert und so an der Blutdruckregulation beteiligt ist. Hierzu konnte im Oktober 2000 ein DFG-Projekt abgeschlossen werden (PD Dr. E. Beinder). Dabei ließ sich zeigen, daß bei Gestose in uteroplazentaren Gefäßen eine vermehrte Expression, aber verminderte Aktivität der endothelialen NO-Synthase (eNOS) zu beobachten ist. Möglicherweise liegt deshalb bei den entsprechenden Patientinnen eine posttranslationale Veränderung des eNOS-Moleküls vor. Ferner konnte an endothelialen Zellkulturen nachgewiesen werden, daß oxidativer Streß eine ähnliche Endothelaktivierung hervorruft wie sie bei der Präeklampsie zu beobachten ist (Dr. F. Scalera). Außerdem waren bei Experimenten an unmittelbar postpartal präparierten Naelschnursegmenten Hinweise für eine Modulation der fetoplazentaren Durchblutung durch das Prostacyclin zu finden. Dies stützt die Hypothese eines Prostacyclindefizits bei Präeklampsie. Dagegen scheint Neurokinin B (NKB) entgegen anderen Ansichten nach unseren Untersuchungen in der Pathogenese der Präeklampsie keine Rolle zu spielen. Jetzt soll zusätzlich untersucht werden, ob sich die plazentaren Angiogenesefaktoren bei Präeklampsie und der häufig assoziierten intrauterinen Wachstumsretardierung verändert zeigen (Dr. D. Schlembach).

Aus den dargestellten Beobachtungen haben sich bereits mögliche neue Therapieansätze für die Gestose ergeben (z.B. mit dem NO-Donator Glyceroltrinitrat). Beim HELLP-Syndrom, einer mit hoher maternaler und fetaler Mortalität belasteten Sonderform der Gestose, erbrachte eine bereits länger laufende Therapiestudie der Arbeitsgruppe mit Kortikosteroiden (40 mg Prednisolon/Tag) vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der Prolongation von Schwangerschaften, die von extremer Frühgeburtlichkeit bedroht waren (< 32 Wochen, Prolongation im Median um 12 Tage).

### Pränataldiagnostik

Bei ihren bereits länger laufenden pränatalen Untersuchungen zu Herzrhythmusstörungen hat die Arbeitsgruppe mit Hilfe der fetalen Magnetokardiographie (fMCG) weitere Daten zum „Long QT-Syndrom“ gewonnen. Das Krankheitsbild wird mit schweren Arrhythmien und dem ätiologisch ungeklärten plötzlichen Kindstod in Verbindung gebracht. (PD Dr.

E. Beinder). Die genaue Bedeutung der Befunde muß weiter abgeklärt werden, da bisher keine Normwerte für den fetalen Herzzyklus existieren.

Im Zusammenhang mit der pränatalen Diagnose syndromaler Krankheitsbilder rücken molekulargenetische Untersuchungen in den Mittelpunkt des Interesses. So ließen sich bei Fällen von fetaler Zwerchfellhernie zunehmend Hinweise dafür finden, daß auf dem Chromosom 15 im Bereich q 24–26 Gene lokalisiert sind, die für die Entwicklung dieser anatomischen Struktur Bedeutung besitzen (Dr. D. Schlembach). Ähnliche Untersuchungen laufen für einen Fall von Short-Rib-Polydaktylie-Syndrom. Dabei handelt es sich um ein pränatal ultrasonographisch diagnostizierbares, letales Krankheitsbild.

## Obstetrics and Perinatal Medicine

Research in obstetrics and perinatal medicine (PD Dr. E. Beinder, Dr. D. Schlembach) is focussed on pathophysiology and therapy of preeclampsia. Crucial symptoms of the disease are hypertension and proteinuria. In previous investigations our group has demonstrated in some patients that the increase of peripheral vascular resistance and blood pressure in preeclampsia is at least partly caused by a significant rise of the vasoconstrictor activity of the sympatheticus. Aside from this findings endothelial produced nitric oxide (NO) seems to play an important role in blood pressure regulation. In respect to this we found in placental vessels of preeclamptic women an increased expression, but a decreased activity of the endothelial NO-synthase (eNOS). Probably, in these patients the eNOS protein is posttranslationally downregulated (PD Dr. E. Beinder).

Moreover, our group has shown in endothelial cell cultures that oxidative stress causes activation of endothelial cells that can be observed in preeclampsia likewise (Dr. F. Scalera). In experiments with umbilical cord prepared immediately after delivery we found hints that fetoplacental perfusion is modulated by prostacycline. This is strengthening the hypothesis that lack of this substance plays a role in preeclampsia. Now we are investigating whether factors of placental angiogenesis are disturbed in preeclampsia and intrauterine growth retardation (Dr. D. Schlembach).

The findings mentioned have generated possible new therapeutic options in preeclampsia (e.g. NO-donators like glyceroltrinitrat). In respect to the HELLP-syndrom which is burdened with high maternal and fetal mortality, a longer lasting therapeutic study using corticosteroids (Prednisolone 40 mg per day) had promising results: pregnancies threatened with extreme preterm delivery (< 32 weeks of gestation) could be prolonged 12 days in mean. In previous investigations using fetal magnetocardiography (fMCG) we had demonstrated prolonged QT-intervals in

cases of fetal bradycardia. Since then our group has collected more data on the so called „long QT syndrome“, but the meaning of these findings has to be investigated even more because there are no standards for the fetal heart cycle up to now. Nevertheless, fMCG might become very important in prenatal diagnosis since the syndrome is linked up with severe cardiac arrhythmia and sudden infant death by some researchers (PD Dr. E. Beinder). Increasingly, research in molecular genetics influences prenatal diagnosis of syndromes. In cases of fetal diaphragmatic hernia we found growing evidence that there are genes on chromosome 15 (q 24–26) which play an important role in the development of this anatomical structure (Dr. D. Schlembach).

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Christine Baylis, University of Virginia, Morgantown (USA)

### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Ernst Beinder  
DFG (Be 1119/4-1), „Gestoseforschung“

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Dietmar Schlembach  
Wilhelm Sander Stiftung (200.030.1), „Gestoseforschung“

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Beinder E, B Kevecordes, D Wenzel, M Überall, Ch Kändler, W Frobenius, F Heller N Lang (1999) Zur Vorhersagbarkeit einer schweren intrapartalen Azidose (Naph < 7,00) bei reifen Neugeborenen und deren Auswirkungen auf die frühkindliche Entwicklung. *Geburtsh Frauenheilk* 59: 70–76

Beinder E, Mohaupt M, Schlembach D, Fischer T, Sterzel RB, Lang N, Baylis C (1999) Nitric oxide synthase activity and doppler parameters in the fetoplacental circulation in pregnancy. *Hypertension in Pregnancy* 18: 115–127  
Beinder E (1999). Aktuelle Befunde zur Bedeutung von NO in der Pathophysiologie der Präeklampsie. *Arch Gynecology Obstet* 263 (Suppl. 2) 133–136.

Beinder E, Grancay T, Hofbeck M (2000) Prolongation of the QT interval and fetal sinus bradycardia (Letter). *N Engl J Med* 343:1896.

Beinder E, Frobenius W (2000) Die Präeklampsie: Eine Endothelerkrankung? *Deutsches Ärzteblatt* 41:1703–1707

Fischer T, Wildt L (1999) Glucocorticosteroids and HELLP syndrome – current status. *Gynaekologe* 32: 783–790

Fischer T, Krause M, Beinder E et al. (1999) Schwangerschaftsverlängerung bei Patientinnen mit HELLP-Syndrom. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 59: 335–345

Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, Sandmann W, Zotz RB (2000) Prothrombin and Factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 342: 374–380

Menendez T, Achenbach S, Beinder E, Hofbeck M, Schmid O, Singer H, Moshage W, Daniel WG (2000) Prenatal diagnosis of QT prolongation by magnetocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol* 23:1305–7.

Schlembach D, Bornemann A, Rupprecht T, Beinder E. (1999) Fetal intracranial tumors detected by ultrasound: a report of two cases and literature review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 14: 407–418.

Schmid O, Ashour H, Ulmer R, Pfeiffer RA, Beinder E (2000) Prenatal diagnosis of monozygotische Zwillinge discordant for sex and karyotype. *Prenat Diagn.* 20: 999–1003.

Ulmer R, Pfeiffer RA, Kollert A, Beinder, E (2000) Aneuploidiediagnostik mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH); Stellenwert bei Schwangerschaften mit erhöhtem Risiko für Chromosomenaberrationen. *Geburtsh Neonatol*: 204:1–7.

Beinder E, Scalera F, Schlembach D (2001) The influence of reduced glutathione availability on the secretion of vasoactive substances by human endothelial cells. *Hypertension in Pregnancy* 20: 55–66.

Beinder E, Schlembach D (2001) Skin flux during reactive hyperemia and local hyperthermia in patients with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 98: 313–318.

Beinder E, Grancay T, Menéndez T, Hofbeck M (2001) Fetal sinus bradycardia and long-QT syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 185: 743–7.



Menendez T, Achenbach S, Beinder E, Hofbeck M, Klinghammer L, Singer H, Moshage W, Daniel WG (2001) Usefulness of magnetocardiography for the investigation of fetal arrhythmias. *Am J Cardiol* 88: 334-6.

Scalera F, Schlembach D, Beinder E (2001) Effect of serum from preeclamptic patients on the production of vasoactive substances in endothelial cells. *Eur J Obstet&Gynecol Reprod Biol* 99: 172-178.

Schlembach D, Zenker M, Trautmann U, Ulmer R, Beinder E (2001) Chromosome 15q24-26 in prenatally detected diaphragmatic hernia: increasing evidence of a candidate region for diaphragmatic development. *Prenat Diagn* 21: 289-292.

## Anhang / Appendix

### Berufungen / Appointments

Priv.-Doz. Dr. med. Ernst Siebzebrühl: Berufung auf die C-3-Professur für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin im Fachbereich Humanmedizin an der Johann Wolfgang von Goethe-Universität Frankfurt/Main (17.04.2001)

### Habilitationsverfahren

Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Krämer: Aktuelle Aspekte in Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. Antrittsvorlesung: 21.05.01

Priv.-Doz. Dr. med. T. Fischer: Geburtshilfe 2000: Was kann sie leisten? Antrittsvorlesung: 12.07.2001

Priv.-Doz. Peter Licht: Von Louise Brown zur Präimplantationsdiagnostik: Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft der assistierten Reproduktion. Antrittsvorlesung: 25.06.2001

### Dissertationen / Doctorate theses

Markus Eibner: Der Verlauf der Serumspiegel des humanen Choriongonadotropins bei Extrauterin gravidität nach operativer Therapie und Methotrexatbehandlung.(01.06.1999)

Lars Engel: Funktionsdiagnostik des Corpus luteum durch Stimulation mit humanem Choriongonadotropin: das Muster der Progesteronsekretion und der Verlauf der Hauttemperatur als Parameter eines in-vivo-Testes zur Diagnose der Corpus-luteum-Insuffizienz.(08.06.1999)

Ines Gabriele Maria Erhardt: Zur Therapie der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz mit dem oral applizierbaren Opiatantagonisten Naltrexon. (09.08.1999)

Axel Ropohl: Präoperative Dignitätseinstufung von persistierenden Adnextumoren. (05.10.1999)

Jürgen Riedler: Pulsatile FSH-Stimulation bei Patientinnen mit hyperandrogenämischer Ovarialinsuffizienz.(12.10.1999)

Susanne Babel: Mütterliche hämodynamische Veränderungen bei der Gestose und fetaler Zustand. (21.12.1999)

Konstanze Kuchenmeister: Untersuchungen der mitogenen Wirkung des IGF-I auf Ovarialkarzinomzellen. (09.05.2000)

Johann Herberth: Untersuchungen zur Modulation der Apoptose in vitro durch das Choriongonadotropin des Menschen (hCG) in Langzeit-Kulturen von Leiomyomata uteri. (06.07.2000)

Anja Janitzky: Der Effekt von IGF-I und Insulin auf Mammakarzinom-Zelllinien. (18.07.2000)

Alexandra Jutta Vejvoda-Köhler: Effizienz der lokalen Progesteron-Therapie bei IVF-Patientinnen. (02.08.2000)

Doris Bettina Eberlein: Fetales Fibronectin als Marker einer drohenden Frühgeburt. (09.08.2000)

Ulrike Proß: HCG Bioaktivität in Seminalplasma und Uterusspüllung. (09.08.2000)

Bernd Seiffert: Spielt der Serumspiegel von LH, Östradiol (E2), die Follikelgröße oder der Zyklustag eine Rolle bei der Voraussage über den Erfolg der intrauterinen Insemination (IUI)? (18.12.2000)

Hans Herrmann: Untersuchungen zur Expression von hCG/Lh-Rezeptor messenger RNA und von hCG in gonadalen und nichtgonadalen Geweben des Menschen. (20.02.2001)

Zsolt Herberth: Untersuchungen zur Modulation der Apoptoserate in vitro durch Gontotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRH-a) in Langzeitkulturen von Leiomyomata uteri. (25.04.2001)

Johannes Möll: Bau und Etablierung eines in-vitro Mikrodialysesystems für die Gewebekultur. (23.10.2001)

Corinna Riemer: Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) vs Metamizol (Novalgin) zur Schmerztherapie postpartaler Kontraktionen. (27.11.2001)

Olf Fischer: Systemische Konzentrationen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) in normalen und Gonadotropin-stimulierten Zyklen. (04.12.2001)

Detlef Holzmann: Die Hysterosalpingoszintigraphie - ein Verfahren zur Therapieplanung bei Sterilitätspatientinnen. (17.12.2001)

Andreas Heuer: Untersuchungen zur Expression von Östradiol- und Progesteronrezeptoren in klassischen und nicht-klassischen Zielorganen des Menschen. (18.12.2001)

### Abgeschlossene Facharztausbildungen

Dr. med. Helge Binder

Dr. med. Sven Ackermann

Dr. med. Andreas Hammel

Dr. med. Gabriele Wieland

Dr. med. Gerhard Gebauer

Dr. med. Alexander Berkholz

Dr. med. Stefan Krämer

### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. Dr. med. Norbert Lang

Mitglied im Auswahlausschuß der Alexander von Humboldt-Stiftung Sondergutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)

Präsident der Deutsch-Japanischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Mitglied im Editorial Board „Gynäkologische Praxis“

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Gutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)

Gutachter der Deutschen Krebsgesellschaft (DKH)

Vorstandsmitglied und Sprecher der Organgruppe Uterusmalignome in der AG Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe;

Sekretär des Arbeitskreises Molekularbiologie in der Frauenheilkunde (AMF)

Mitglied der Schriftleitung von „Geburtshilfe und Frauenheilkunde“

Prof. Dr. med. Ludwig Wildt

Mitglied im Vorstand der Sektion Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Mitglied im Vorstand der Sektion Reproduktionsendokrinologie und Reproduktionsbiologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie Korrespondierendes Mitglied und Visiting Professor der Chilenischen Gesellschaft für Endokrinologie

Prof. Dr. med. Wolfram Jäger

Korrespondierendes Mitglied und Visiting Professor der Chilenischen Gesellschaft für Endokrinologie

### Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Dr. med. S. Ackermann, Siemens-Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGR 2000)

### Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses

Aktuelle Aspekte in Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, 24.04.1999

Operative Endoskopie. Kurse für Ärzte und Op-Fachpersonal, 21.- 22.10.1999/ 19.- 20.10.2000

Geburtshilfe im Wandel der Zeit. Historische und aktuelle Entwicklungen in der Diskussion. Symposium zum 125-jährigen Jubiläum der Hebammenschule der Frauenklinik, 05.-06.11.1999

Ultraschall-Fortbildungsveranstaltung, 18.03.2000

Kolposkopie-Workshop der UFK Erlangen, 21.10.2000

Sonographie des fetalen Herzens, 27.01.2001

30 Jahre in der Frauenheilkunde: eine Bestandsaufnahme, 17.03.2001

Aktuelles in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms, 09.05.2001

Neue Aspekte in der Behandlung der Risikoschwangerschaft, 17.10.2001

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Während des Semesters findet jeweils mittwochs um 18.00 s.t. in der Bibliothek der Frauenklinik ein Klinisch-wissenschaftliches Kolloquium („Teestunde“) statt, zu dem die niedergelassenen Ärzte eingeladen werden. Das aktuelle Programm wird vor Beginn des Semesters verschickt und ist außerdem im Internet abrufbar: <http://www.frauen.med.uni-erlangen.de/wissenschaft.html>. Hier finden sich auch Informationen über geplante Kongresse.

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Immolute 2000 Chemilumineszenz-Analizer (DPC Biermann); 2001

Mammotome Vakuumbiopsie-Systeme (Ethicon), 2001

Elegra, Ultraschall-High-End-Gerät (Siemens); 2001



## Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie

### Lehrstuhl für Strahlentherapie

Department of Radiation Therapy  
Chair of Radiation Therapy

Universitätsstraße 27, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-33404 (Klinikdirektorat)  
Fax: ++49 (0)9131/85-39335  
URL: <http://www.strahlen.med.uni-erlangen.de/>

#### Ansprechpartner / Contact:

Prof. Dr. G. Grabenbauer  
Universitätsstraße 27, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-34086 Funk 02 1322  
Fax: ++49 (0)9131/85-39335  
E-Mail: [gerd.grabenbauer@strahlen.med.uni-erlangen.de](mailto:gerd.grabenbauer@strahlen.med.uni-erlangen.de)

#### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Sauer, Rolf	Prof.Dr.med. <i>Vorstand der Klinik / Chair of the Department</i>		-33404
Grabenbauer, Gerhard	Prof.Dr.med.	<a href="mailto:gerd.grabenbauer@strahlen.med.uni-erlangen.de">gerd.grabenbauer@strahlen.med.uni-erlangen.de</a>	-34086
Müller, Reinhold	Prof.Dr.rer.nat.	<a href="mailto:reinhold@imp.uni-erlangen.de">reinhold@imp.uni-erlangen.de</a>	-22824
Strnad, Vratislav	Priv.-Doz.Dr.med.	<a href="mailto:vratislav.strnad@strahlen.med.uni-erlangen.de">vratislav.strnad@strahlen.med.uni-erlangen.de</a>	-33419
<b>Affilierte Hochschullehrer</b>			
Keilholz, Ludwig	Priv.-Doz.Dr.med	Klinikum Fürth	0911/733070
Renner, Helmut	Prof.Dr.med.	Klinikum Nürnberg	0911/933560
Seegenschmiedt, Heinrich	Prof.Dr.med.	A. Krupp KH Essen	0201/4342560
Thiel, Hans-Joachim	Prof.Dr.med.	Klinikum Bamberg	0951/503191

#### Forschungsschwerpunkte

- Organ- und Funktionserhalt durch multimodale Behandlungskonzepte
- Identifikation molekularbiologischer Marker für die Vorhersage einer Remission nach Strahlentherapie
- Einfluss niedrig dosierter ionisierender Strahlung auf die Adhäsion peripherer mononukleärer Zellen (PBMC) an Endothelzellen
- Bestimmung der individuellen Radiosensibilität von Tumorpatienten zur langfristigen Verbesserung des therapeutischen Index mit Hilfe molekularbiologischer Methoden

#### Research Focus

- Preservation of organ function by multimodal treatment concepts
- Identification of molecular markers with predictive value for the response following radiation therapy
- Impact of low dose ionizing radiation on adhesion of PBMC of endothelial cells
- Determination of individual radiation sensitivity of tumor patients in order to improve long-term therapeutic index by molecular screening

## 1. Organ- und Funktionserhalt durch multimodale Behandlungskonzepte

Ein seit mehr als einem Jahrzehnt herausragender und kontinuierlich weiterentwickelter Schwerpunkt der Klinik ist die wissenschaftliche Evaluierung von Protokollen zur Radiochemotherapie gastrointestinaler und urogenitaler Karzinome sowie der Extremitätensarkome mit der Zielsetzung, die Funktion des jeweiligen Organs zu erhalten. In jüngster Zeit kamen Protokolle zur Behandlung von Tumoren des Zentralen Nervensystems sowie zur kombinierten interstitiellen und externen Radiotherapie des Mamma- und Prostatakarzinoms hinzu. Daneben gilt die supportive Behandlung im Rahmen der Radio- und Radiochemotherapie mit der systematischen Evaluierung von Radioprotektoren sowie der Ernährung von Tumorpatienten als Schwerpunkt.

- Prospektive, randomisierte und multizentrische Phase III-Studie zur prä- und postoperativen Radiochemotherapie des operablen Rektumkarzinoms der Stadien II und III (CAO/ARO/AIO-Studie der Deutschen Krebsgesellschaft, Nr. 94-1)
- Prospektive Phase II-Studie zur Radiochemotherapie des Pankreaskarzinoms
- Prospektive Phase II-Studie zur Radiochemotherapie des Analkarzinoms
- Prospektive Phase II-Studie zur Radiochemotherapie des Blasenkarzinoms
- Prospektive, randomisierte und multizentrische Phase II/III-Studie zur postoperativen Radio- und Radiochemotherapie des Glioblastoms (ARO-Studie der Deutschen Krebsgesellschaft Nr. 02-1)
- Prospektive, multizentrische Phase II-Studie zur interstitiellen und externen Radiotherapie des Prostatakarzinoms
- Internationale prospektive, multizentrische Phase II-Studie zur interstitiellen Brachytherapie des Mammakarzinoms nach brusterhaltender Therapie
- Internationale prospektive, randomisierte und multizentrische Phase III-Studie zur Wertigkeit des Radioprotektors Amifostin bei Kopf-Hals-Tumoren
- Prospektive, randomisierte und multizentrische Phase III-Studie zur Effektivität einer prophylaktischen vs. symptomorientierten enteralen Ernährung (PEG) bei Patienten mit Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes vor und während einer Radiochemotherapie (PEG-99)
- Prospektive, randomisierte und multizentrische Phase III-Studie zur adjuvanten simultanen Radiochemotherapie und Radiotherapie bei operablen Plattenepithelkarzinomen Kopf-Hals-Region in den UICC-Stadien III und IV mit hohem Rezidivrisiko (ARO-Studie der Deutschen Krebsgesellschaft Nr. 97-1)
- Beteiligung an nationalen Studien der GPOH, der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe und der EORTC

## Preservation of organ function by multimodal treatment concepts

It has been the ongoing and continuing policy of the Department to prospectively evaluate radiochemotherapy protocols for both gastrointestinal and urogenital carcinoma and peripheral soft tissue sarcoma for organ and function preservation. Recently, protocols for CNS tumors, combined interstitial and external radiotherapy for cancer of the breast and prostate have been established.

- Prospective, randomised and multicenter phase III-trial of pre- versus postoperative radiochemotherapy in patients with operable rectal cancer of stage II/III (CAO/ARO/AIO-Protocol of the German Cancer Society Nr. 94-1)
- Prospective phase II-protocol of radiochemotherapy in patients with adenocarcinoma of the pancreas
- Prospective phase II-protocol of radiochemotherapy in patients with transitional carcinoma of the urinary bladder
- Prospective phase II-protocol of radiochemotherapy in patients with anal carcinoma
- Prospective, randomised and multicenter phase III-trial of radio - versus radiochemotherapy in patients with glioblastoma multiforme (ARO-Protocol of the German Cancer Society Nr. 02-01)
- Prospective, multicenter phase II-trial of interstitial and external radiotherapy in patients with cancer of the prostate
- International prospective, multicenter phase II-trial of postoperative interstitial radiation in low-risk breast cancer following breast conserving surgery
- International prospective, randomised and multicenter phase III-trial of the use of the radioprotector Amifostin in patients with head and neck cancer
- Prospective, randomised and multicenter phase III-trial on the effectiveness of prophylactic versus symptom-related enteral nutrition via PEG in patients with carcinoma of the upper aerodigestive tract (PEG-99)
- Prospective, randomised and multicenter phase III-trial on adjuvant simultaneous radiochemotherapy and radiotherapy in operable squamous cell cancer of the head and neck region of stage III and IV with high risk of recurrence (ARO-Protocol of the German Cancer Society Nr. 97-01)
- Participation in protocols of the German Society of Pediatric Hematology and Oncology (GPOH), der German Hodgkin's Lymphoma Study Group and the EORTC

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Nina Einhorn, Radiumhemmet, Stockholm, Schweden

Prof. O. Esik, National Cancer Center, Budapest, Ungarn

Prof. Dr. J. Hammer, Radioonkologisches Institut Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Linz, Österreich

Dr. Todd Wasserman, Mallinckrodt Institute of Radiology, St. Louis, USA

Prof. Á. Mayer, Municipal Center of Oncoradiology, Budapest, Ungarn

Prof. A. Naszály, Municipal Center of Oncoradiology, Budapest, Ungarn

Prof. R. Pötter, Universitätsklinik für Strahlentherapie und Strahlenbiologie, AKH, Wien, Österreich

Prof. J. Vorlicek, Department of Medical Oncology, Universität Brunn, Tschechische Republik

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Grabenbauer GG, Buchfelder M, Schrell U, Fahlbusch R, Sauer R, Staab HJ. (1999) Topotecan as a 21-day continuous infusion with accelerated 3D-conformal radiation therapy for patients with glioblastoma. *Front Radiat Ther Oncol* 33: 364-8

Grüner A, Grabenbauer GG, Rödel C, Weidenbecher M, Martus P, Iro H, Sauer R. (1999) Nasopharyngeal carcinoma: Irradiation alone or simultaneous radiochemotherapy? *Strahlenther Onkol* 175: 591-6

Sauer R, Schuchardt U, Hohenberger W, Wittekind C, Papadopoulos T, Grabenbauer GG, Fietkau R. (1999) Neoadjuvant radiochemotherapy in soft tissue sarcomas. Optimization of local function and tumor control. *Strahlenther Onkol* 175: 259-66

Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, Urban A, Schell H, Hohenberger W, Sauer R. (1999) Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 607-18

Anders K, Grabenbauer GG, Schuchardt U, Fahlbusch R, Fietkau R, Sauer R, Krausneck P. (2000) Accelerated radiotherapy with concomitant ACNU/Ara-C for the treatment of malignant glioma. *J Neurooncol* 48: 63-73

Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, Eschwege F, Zhang J, Russell L, Oster W, Sauer R. (2000) Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 18: 3339-45

Brunner TB, Grabenbauer GG, Baum U, Hohenberger W, Sauer R. (2000) Adjuvant and neoadjuvant radiochemotherapy in ductal pancreatic carcinoma. *Strahlenther Onkol* 176: 265-73

Brunner TB, Grabenbauer GG, Kastl S, Herrmann O, Baum U, Fietkau R, Klein P, Bautz W, Schneider T, Hohenberger W, Sauer R. (2000) Preoperative Chemoradiation in Locally Advanced Pancreatic Carcinoma: A Phase II Study. *Onkologie* 436-442

Grabenbauer GG, Rödel CM, Paulus W, Ganslandt O, Schuchardt U, Buchfelder M, Schrell U, Fahlbusch R, Huk WJ, Sauer R. (2000) Supratentorial low-grade glioma: results and prognostic factors following postoperative radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 176: 259-64

Grabenbauer GG, Schuchardt U, Buchfelder M, Rödel CM, Gusek G, Marx M, Doerr HG, Fahlbusch R, Huk WJ, Wenzel D, Sauer R (2000) Radiation therapy of optico-hypothalamic gliomas (OHG)-radiographic response, vision and late toxicity. *Radiother Oncol* 54: 239-45

Strnad V, Lotter M, Grabenbauer G, Sauer R. (2001) Early results of pulsed-dose-rate interstitial brachytherapy for head and neck malignancies after limited surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 27-30

Grabenbauer GG, Rödel C, Brunner T, Schultze-Mosgau S, Strnad V, Müller RG, Iro H, Sauer R. (2001) Interstitial brachytherapy with Ir-192 low-dose-rate in the treatment of primary and recurrent cancer of the oral cavity and oropharynx. Review of 318 patients treated between 1985 and 1997. *Strahlenther Onkol* 177: 338-44

Rödel C, Sauer R. (2001) Perioperative radiotherapy and concurrent radiochemotherapy in rectal cancer. *Semin Surg Oncol* 20: 3-12.

Sauer R, Schulz KD, Hellriegel KP. (2001) Radiation therapy after mastectomy-interdisciplinary consensus puts and end to a controversy. German Society of Senology. *Strahlenther Onkol* 177: 1-9.

Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Martus P, Rödel C, Hohenberger W, Jatzko G, Sabitzer H, Karstens JH, Becker H, Hess C, Raab R. (2001) Adjuvant versus neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. A progress report of a phase-III randomized trial (protocol CAO/ARO/AIO-94). *Strahlenther Onkol* 177: 173-81.

## 2. Identifikation molekularbiologische Marker für die Vorhersage einer Remission nach Strahlentherapie

Nicht alle Patienten profitieren von einer Radio- oder Radiochemotherapie gleichermaßen. Der Identifikation von Subgruppen, die beispielsweise im Rahmen multimodaler Konzepte eine Chance von mehr als 80% haben, ihre funktions-

fähige Blase langfristig zu erhalten, ist daher von exzeptioneller klinischer Bedeutung. Schwerpunkte dieses Programms bilden unter anderem:

- Prädiktion der individuellen Tumorantwort nach neoadjuvanter Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms und kolorektaler Zelllinien durch Screening auf genomischer Ebene (Teilprojekt 6 des Nationalen Genomforschungsprojekts „Krebs“ der Medizinischen Fakultät)
- Prädiktion der lokalen Tumorkontrolle beim muskelinvasiven Blasenkarzinom sowohl auf Ebene der RNA als auch der Proteinexpression (Kooperation mit dem Institut für Pathologie und der Urologischen Klinik der Universität Erlangen)
- Prädiktion der individuellen Tumorantwort beim Plattenepithelkarzinom des Pharynx sowohl auf Ebene der RNA als auch der Proteinexpression (Kooperation mit dem Institut für Pathologie, der Klinik für MKG-Chirurgie und der HNO-Klinik der Universität Erlangen)

### Identification of molecular markers with predictive value for the response following radiation therapy

There is a minority of patients in which radiochemotherapy will not lead to permanent local control with intact organ function. It is therefore of paramount interest to identify this subgroup of patients for better selecting individual treatment approaches. This program deals with

- prediction of individual response following radiochemotherapy of patients with rectal cancer and recatal cancer cell lines by genomic screening (Project Nr. 06 of the National Genome Project on Cancer held by the Medical Faculty)
- prediction of local tumor control by radiochemotherapy of patients with bladder cancer by screening on both RNA and protein level (Cooperation with Departments of Pathology and Urology)
- prediction of local tumor control by radiochemotherapy of patients with squamous cell carcinoma of the pharynx by screening on both RNA and protein level (Cooperation with Departments of Pathology, Maxillofacial Surgery and Head and Neck Surgery)
- prediction of individual response of different cell lines of human colorectal carcinoma to ionizing radiation and chemotherapy (Project Nr. 06 of the National Genome Project on Cancer held by the Medical Faculty and Cooperation with Department of Biochemistry)

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Th. Brunner, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

Prof. T.H.-M. Huang, Department of Pathology University of Missouri, Columbia, USA

Prof. U. Ringborg, Radiumhemmet, Stockholm, Schweden

Prof. W. Shipley, M.D., Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Boston, USA

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Grabenbauer GG, Mühlfriedel C, Rödel F, Niedobitek G, Hornung J, Rödel C, Martus P, Iro H, Kirchner T, Steininger H, Sauer R, Weidenbecher M, Distel L. (2000) Squamous cell carcinoma of the oropharynx: Ki-67 and p53 can identify patients at high risk for local recurrence after surgery and postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 1041-50

Rödel C, Grabenbauer GG, Matzel KE, Schick C, Fietkau R, Papadopoulos T, Martus P, Hohenberger W, Sauer R. (2000) Extensive surgery after high-dose preoperative chemoradiotherapy for locally advanced recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 43: 312-9

Rödel C, Grabenbauer GG, Rödel F, Birkenhake S, Kuhn R, Martus P, Zörcher T, Fursich D, Papadopoulos T, Dunst J, Schrott KM, Sauer R. (2000) Apoptosis, p53, bcl-2, and Ki-67 in invasive bladder carcinoma: possible predictors for response to radiochemotherapy and successful bladder preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 1213-21

Rödel C, Dunst J, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Schrott KM, Sauer R. (2001) Radiotherapy is an effective treatment for high-risk T1-bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 177: 82-8

**3. Einfluss niedrig dosierter ionisierender Strahlung auf die Adhäsion peripherer mononukleärer Zellen (PBMC) an Endothelzellen**

Die niedrig dosierte Radiotherapie wird im Rahmen von Protokollen zur Behandlung degenerativer, inflammatorischer und hyperproliferativer, sogenannter gutartiger Erkrankungen kontinuierlich untersucht. Ein bedeutender strahlenbiologischer Beitrag zur Identifikation molekularer Wirkmechanismen dieser Behandlung gelang durch Untersuchungen an Zytokinen, Adhäsionsmolekülen und Transkriptionsfaktoren an einem in-vitro Modell (PBMC und Endothelzellen) als Teilprojekt B05 des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung (IZKF). Das Vorhaben wird weitergeführt in Kooperation mit der Universität Leipzig und seitens der DFG gefördert.

**Impact of low-dose ionizing radiation on adhesion of PBMC of endothelial cells**

The use of low dose radiotherapy is being extensively studied both in protocols for the treatment of degenerative, inflammatory and hyperproliferative disorders, the so-called benign disease spectrum. Identification of the mechanisms underlying the clinically well known anti-inflammatory effect of low-dose irradiation was accomplished by evaluation of cytokines, adhesion pattern, apoptosis and transcriptional factors using an in-vitro model (PBMC and endothelial function). This project was supported by the interdisciplinary clinical research center (IZKF Nr. B05) and is currently under further development in collaboration with the University of Leipzig.

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Kern P, Keilholz L, Forster C, Seegenschmiedt MH, Sauer R, Herrmann M. (1999) In vitro apoptosis in peripheral blood mononuclear cells induced by low-dose radiotherapy displays a discontinuous dose-dependence. *Int J Radiat Biol* 75: 995-1003

Adamietz B, Keilholz L, Grünert J, Sauer R. (2000) Radiotherapy of early stage Dupuytren's disease. Long-term results after a median follow-up period of 10 years *Strahlenther Onkol* 177: 604-10

**4. Bestimmung der individuellen Radiosensibilität von Tumorpatienten zur langfristigen Verbesserung des therapeutischen Index mit Hilfe molekularbiologischer Methoden**

1-5% aller Patienten reagieren nach einer hochdosierten Bestrahlung mit einer erheblichen, die Lebensqualität beeinträchtigenden Toxizität. Ziel dieses Forschungsprojektes der Klinik ist die Etablierung geeigneter Testverfahren an lymphoblastoiden Zelllinien von Patienten mit hereditären Hypersensibilitäts-Syndromen und Normalpersonen. Hierzu gehören die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), der Comet-Assay sowie die Quantifizierung des chromosomalen Restschadens in der Konstant-Feld-Elektrophorese.

**Determination of individual radiation sensitivity of tumor patients in order to improve long-term therapeutic index by molecular screening**

Between 1 and 5% of the patients will experience severe toxicity following radiation therapy with pronounced impairment of quality of life. This project focussed on the identification of a test system for the detection of individual radiosensitivity in lymphoblastoid cell lines of known immunodeficiency syndromes. During the following approach these methods were clinically validated including the use of FISH analysis, comet-assay, and constant gel electrophoresis.

**Internationale Kooperationen / International Collaborations**

- Dr. Th. Brunner, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA
- Prof. Nina Einhorn, Radiumhemmet, Stockholm, Schweden
- Prof. O. Esik, National Cancer Center, Budapest, Ungarn
- Prof. Dr. J Hammer, Radioonkologisches Institut Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Linz, Österreich
- Prof. T.H.-M. Huang, Department of Pathology University of Missouri, Columbia, USA
- Prof. Á. Mayer, Prof. A. Naszály, Municipal Center of Oncoradiology, Budapest, Ungarn
- Prof. R. Pötter, Universitätsklinik für Strahlentherapie und Strahlenbiologie, AKH, Wien, Österreich
- Prof. U. Ringborg, Radiumhemmet, Stockholm, Schweden
- Prof. W. Shipley, M.D., Dept. of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Boston, USA
- Prof. J. Vorlicek, Dept. of Medical Oncology, Universität Brunn, Tschechische Republik
- Dr. Todd Wasserman, Mallinckrodt Institute of Radiology, St. Louis, USA

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Besserer J, de Boer J, Dellert M, Gahn C, Moosburger M, Pemler P, Quicken P, Distel L, Schübler H. (1999) An irradiation facility with a vertical beam for radiobiological studies. *Nuclear Instruments & Methods in Physics and Research, Section A* 430: 154-160

Senner V, Sturm A, Baur I, Schrell UH, Distel L, Paulus W. (1999) CD24 promotes invasion of glioma cells in vivo. *J Neuropathol Exp Neurol* 58: 795-802

Harfst E, Cooper S, Neubauer S, Distel L, Grawunder U. (2000) Normal V(D)J recombination in cells from patients with Nijmegen breakage syndrome. *Mol Immunol* 37: 915-29

Schüssler H, Navaratnam S, Distel L. (2001) Pulse radiolysis studies on histones and serum albumin under different ionic conditions. *Rad Phys Chem* 61: 123-128

Stumm M, Neubauer S, Keindorff S, Wegner RD, Wieacker P, Sauer R. (2001) High frequency of spontaneous translocations revealed by FISH in cells from patients with the cancer-prone syndromes ataxia telangiectasia and Nijmegen breakage syndrome. *Cytogenet Cell Genet* 92: 186-91

#### Finanzierung der aufgeführten Forschungsbereiche / Funding

Deutsche Krebshilfe, T 4/93/Sa 1 „Adjuvante und neoadjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms“, Laufzeit:1994-2001

DFG, MU 843/3, „Implementierung eines Differential Pencil Beam Algorithmus für Protonen in ein kommerzielles Bestrahlungsplanungssystem“ Laufzeit:1997-1999 u. 2000-2002

BMBF/IZKF, Teilprojekt B5, 01 KS 9601/1 „Analyse von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen bei der Behandlung chronisch entzündlicher Prozesse durch niedrig dosierte Radiotherapie“ Laufzeit: 4/97-8/99

ELAN, 98.07.08.1, „Beeinflussung der adhäsiven Interaktion von PBMC und Endothelzellen durch niedrig dosierte Radiotherapie“

ELAN, 98.07.23.1, „Prädiktive und prognostische Bedeutung zellzyklus- und apoptoseregulierender Faktoren bei der Radiochemotherapie des Blasenkarzinoms“

USB Pharma, „Radioprotektion durch Ethiol bei der Radiotherapie von Kopf-Hals-Tumoren“

Fresenius AG, HC-bk/-8206 „Palliative und supportive Behandlung von Tumorpatienten, insbesondere unter dem Aspekt des Kompetenztransfers in die häusliche Umgebung“

SmithKline Beecham, Phase I/II Studie zur Radiochemotherapie des Glioblastoma multiforme

ELAN, 98.08.05.1, „Quantifizierung der in-vitro-Strahlensensibilität von humanen Lymphozyten und Fibroblasten bei Patienten mit einer Grad IV/V Toxizität (RTOG) nach Radiotherapie“

BMBF, Teilprojekt 6 des Nationalen Genomforschungsprojekts „Krebs“, 01 GS 0102, „Prädiktion der Tumorantwort auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom“ Laufzeit: 2001-2004

ELAN, 00.07.23.1, „Voraussagbarkeit der individuellen Tumorantwort bei der neoadjuvanten Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms-ein mutiparametrischer Assay“

ELAN, 00.05.03.1, „DNA Reparatur und Strahlenempfindlichkeit“

ELAN, 00.06.12.1, „p53 Expression bei Kopf-Hals-Tumoren“

GlaxoSmithKline, „Simultane Radiochemotherapie versus alleinige Radiotherapie bei Patienten mit Glioblastoma multiforme“

Brain LAB AG, „Integration bildgebender Verfahren in die stereotaktische Radiotherapie“

#### Anhang / Appendix

##### Habilitationsverfahren

Priv.-Doz. Dr. L. Keilholz: Effekte von Pulsdosis, Pulsdauer und Gesamtbehandlungszeit bei der gepulsten Brachytherapie von B14-Zellen. Untersuchungen an einem in-vitro-Modell, (11.2.1999)

##### Dissertationen / Doctorate theses

Mathias Pirkel: Die Wertigkeit der Tc-99-Lymphabstromszintigraphie und der Sonographie zur Bestrahlungsplanung der parasternalen Lymphknotenkette-eine prospektive Untersuchung an 68 Patientinnen mit Mammakarzinom. (1999)

Nils Cordes: Wirkung einer Strahlen- und Paclitaxel-Behandlung auf das Proliferationsverhalten von Säuger-Zellen in vitro. (1999)

Martin Vilsmeier: Brusterhaltende Therapie beim kleinen Mammakarzinom: Ergebnisse der Strahlentherapeutischen Universitätsklinik Erlangen 1984-1993. (1999)

Mathias Übler: Prognosefaktoren und Ergebnisse der postoperativen Bestrahlung supratentorieller Gliome der WHO-Grade II-III. (1999)

Peter Andreas: Zur Wertigkeit der Strahlentherapie bei der Behandlung von Patienten mit einem reinen Seminom des Hodens. (1999)

Oliver Rolshofen: Quantitative und qualitative Sialometrie zur Objektivierung der radiogenen Xerostomie. (1999)

Sabine Frenzel: Vergleichende Testsysteme zur Bestimmung der Radiosensitivität von etablierten Zell-Linien. (2000)

Christine Mühlfriedel: Die prognostische Bedeutung von p53 und MIB 1 bei Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx. (2000)

Emile O. N. Leunkwe Djoubissie: Effekte von Fraktionierung und Dosisleistung bei der Brachytherapie von B14-Fibroblasten. (2000)

Andrea Jakob: Apoptose, Kerndefekt und Klonogenität bei Säugetierzellen nach Bestrahlung im therapeutisch relevanten Dosisbereich. (2000)

Björn Hendrik Castner: Prophylaxe heterotoper Ossifikationen mittels risikoadaptierter Radiotherapie. (2000)

Sabine Schulze: Resektion, interstitielle und externe Radiotherapie in der Primärbehandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx. (2000)

Nina Ahlers: Multimodale Konzepte bei der Primär- und Rezidivbehandlung von Kopf-Hals-Tumoren- Ergebnisse von 173 Patienten der Erlanger Universitätsklinik von 1986-1998. (2000)

Stephan Barth: Der Stellenwert der Radiotherapie bei fortgeschrittener endokriner Orbitopathie - Ergebnisse der Erlanger Strahlentherapeutischen Klinik 1983-1995. (2000)

Darko Zagorac: Ergebnisse der postoperativen Radiotherapie beim malignen Gliom - eine retrospektive Analyse. (2001)

Katharina Anders: Akzelerierte Radiochemotherapie mit ACNU/Ara C maligner Gliome. (2001)

Stephan Klöck: Ein genaues und objektives Lagerungsverfahren in der Strahlentherapie auf der Grundlage der optischen 3D-Abtastung. (2001)

Nils Achterberg: Entwurf und Simulation einer Bestrahlungsanlage für die multifokale statische Tomotherapie. (2001)

Marcus Kiessling: Die Radiotherapie des nodalen Non-Hodgkin-Lymphoms der Stadien I bis III, Untersuchungen zu Prognosefaktoren an 125 Patienten. (2001)

Anne Christmeier: Neoadjuvante Radiochemotherapie bei primär operablen Mundhöhlenkarzinomen - eine Phase-II-Studie. (2001)

Andrea Knop: Retrospektive Evaluation von prognostischen Faktoren und Ergebnissen bei Patienten mit supratentoriellen „Low-grade“ Gliomen. (2001)

#### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. Dr. R. Sauer  
American Society for Therapeutic Radiology and Oncology  
Bayerische Röntgengesellschaft  
Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina  
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Strahlenbiologie und Medizinische Physik  
Deutsche Krebsgesellschaft  
Deutsche Gesellschaft für Senologie  
Deutsche Röntgengesellschaft  
European Society for Therapeutic Radiology and Oncology  
Radiological Society of North America  
Sächsische Akademie der Wissenschaften  
Ungarische Gesellschaft für Radiologie und Onkologie  
Ungarische Krebsgesellschaft

Prof. Dr. G. Grabenbauer  
American Society for Therapeutic Radiology and Oncology  
Bayerische Röntgengesellschaft  
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Strahlenbiologie und Medizinische Physik  
Deutsche Krebsgesellschaft  
Deutsche Gesellschaft für Senologie  
Deutsche Röntgengesellschaft  
European Society for Therapeutic Radiology and Oncology

Prof. Dr. R. Müller  
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik  
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Strahlenbiologie und Medizinische Physik

Priv.-Doz. Dr. V. Strnad  
American Society for Therapeutic Radiology and Oncology  
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Strahlenbiologie und Medizinische Physik  
Deutsche Krebsgesellschaft  
Deutsche Gesellschaft für Senologie  
European Society for Therapeutic Radiology and Oncology

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Prof. Dr. G. Grabenbauer: Karlheinz-Renner-Preis der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (1999)

Dr. F. Rödel: Günther von Pannewitz-Preis der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (2000)

Prof. Dr. R. Sauer: Ehrenmitglied der Ungarischen Gesellschaft für Radioonkologie (2000)

PD Dr. V. Strnad: „Visiting Professor“ der Masarek Universität Brünn, Tschechische Republik (2001)

Prof. Dr. R. Sauer: Ehrenmitglied der Ungarischen Krebsgesellschaft (2001)

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses**

19.3.-20.3.99/ 10.3.-11.3.00/ 15.9.-16.9.00, 23./ 24./ 25. Erlanger Weiterbildung für Radioonkologie, Strahlenbiologie und Medizinische Physik

23.9.-25.9.99/ 26.4.-28.4.01; 7./8. Internationales Symposium „Interdisziplinäre Onkologie“, Rothenburg o.d. Tauber

5.10-6.10.01, ESO-D Kurs „Aktuelle Entwicklungen in der Brachytherapie“, Erlangen

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Fortbildungen Dienstags (16:15-17:30) und Freitags (15:30-17:00) ganzjährig für die wissenschaftlichen Mitarbeiter der Klinik sowie alle Mitarbeiter der affilierten Institutionen.

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Hochpräzisionsbeschleuniger Siemens KD2 (1999)

DFG, Novalis Shaped Beam Surgery, Radiochirurgie System (NSBSS), GZ: 131-708 (2000)

DFG, Afterloadingsystem Microselectron HDR (2001)





## Klinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche Lehrstuhl für Kinderheilkunde

Department of Paediatrics  
Chair of Paediatrics

Loschgestr. 15, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-33118  
Fax.: ++49 (0)9131/85-33113  
<http://www.kinderklinik.med.uni-erlangen.de>  
E-Mail: [wolfgang.rascher@rzmail.uni-erlangen.de](mailto:wolfgang.rascher@rzmail.uni-erlangen.de)

**Ansprechpartner / Contact:**  
Repp, Reinald, Prof. Dr. med  
Tel.: ++49 (0)9131/85-36873  
Frau Kerstin Harig  
Tel.: ++49 (0)9131/85-33112  
Fax.: ++49 (0)9131/85-35867  
E-Mail: [kerstin.harig@kinder.imed.uni-erlangen.de](mailto:kerstin.harig@kinder.imed.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Rascher, Wolfgang	Prof. Dr. med.	wolfgang.rascher@rzmail.uni-erlangen.de	-33112
<i>Vorstand der Klinik / Chair of the Department</i>			
Harms, Dieter	Prof. Dr. med.	dieter.harms@	-33117
Repp, Reinald	Prof. Dr. med.	reinald.repp@	-36873
Beck, Jörn Dirk	Prof. Dr. med.	joern.beck@	-33781
Guggenbichler, Josef - P.	Prof. Dr. med.	guggenbichler@	-33726
Holter, Wolfgang	Prof. Dr. med.	wolfgang.holter@	-34759
Singer, Helmut	Prof. Dr. med.	helmut.singer@	-33135
Wenzel, Dieter	Prof. Dr. med.	dieter.wenzel@	-33753
Behrens, Rolf	Prof. Dr. med.	rolf.behrens@	-33737
Dörr, Helmut G.	Prof. Dr. med.	helmuth-guenther.doerr@	-33732
Hofbeck, Michael	Prof. Dr. med.	bis 30.09.00	
Rupprecht, Thomas	Prof. Dr. med.	thomas.rupprecht@	-33761
Zimmermann, Theodor	Prof. Dr. med.	mfki17@cssun.rrze.	-32738
Böswald, Michael	Priv.-Doz. Dr. med	bis 31.12.00	
Buheitel, Gernot	Priv.-Doz. Dr. med.	gernot.buheitel@	-33125
Dötsch, Jörg W.	Priv.-Doz. Dr. med.	joergwdoetsch@yahoo.com	-36873
Greil, Johann	Priv.-Doz. Dr. med	bis 30.04.00	
Klinge, Jens	Priv.-Doz. Dr. med.	jens.klinge@kinder.med.iuni-erlangen.de	-36813
Haas, J. Peter	Priv.-Doz. Dr. med	bis 30.06.01	
Ries, Martin	Priv.-Doz. Dr. med.	bis 31.10.2001	
Schneider, Holm	Priv.-Doz. Dr. med.	Holm.Schneider@kinder.med.iuni-erlangen.de	-32021
Überall, Michael A.	Priv.-Doz. Dr. med	bis 30.06.01	

### Forschungsschwerpunkte

- Pädiatrische Onkologie: Molekulare Leukämediagnostik, Langzeitfolgen, Zelltherapie
- Neonatologie: Beatmungsbedingte Entzündungsreaktion, Folgen der Plazentahypoxie
- Molekulare Therapiestrategien (Intrauteriner Gentransfer, Oligonukleotidtransfer)
- Pädiatrische Nephrologie: Prävention der progressiven Nierenschädigung,
- Pädiatrische Infektiologie: Impfung, Biomaterialien, Hepatitis B Mutanten
- Klinische Pharmakologie (Klinische Studien)
- Strahlenfreie Bildgebung

### Research Focus

- Pediatric Oncology: Molecular diagnostics of leukemia, long term effects, cell therapy
- Neonatology: Ventilation-induced Inflammation, Consequences of placental hypoxia,
- Molecular Therapeutic Strategies (Intrauterine gene transfer, Oligonucleotide transfer)
- Pediatric Nephrology: Prevention of progressive renal damage
- Pediatric Infectiology: Vaccination, biomaterials, hepatitis B mutants
- Clinical Pharmacology (Clinical Studies)
- Radiation-free Imaging

## 1. Pädiatrische Onkologie

### Molekulare Leukämiediagnostik

Chromosomale Aberrationen finden sich in über 80 % der Fälle akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) im Kindesalter und in 60 % der akuten myeloblastischen Leukämie (AML). Diese genetischen Veränderungen sind ein charakteristisches Merkmal der malignen Zellen und können deshalb zum hochsensitiven Nachweis von Leukämiezellen benutzt werden. Ziel der Forschungsarbeiten ist es, die PCR-basierte Bruchpunktdiagnostik auf DNA Ebene für klinische Fragestellungen zu etablieren (Prof. Dr. J.D. Beck, Dr. T. Langer, Dr. T. Leis, Dr. M. Metzler). Die Arbeiten werden in Zusammenarbeit mit multizentrischen Studien zur Behandlung der Leukämie im Kindesalter (BFM-ALL, COALL, BFM-AML) und dem Onkogenetischen Referenzlabor in Gießen vorgenommen. In Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Genetik (Prof. Dr. Marschalek, Prof. Dr. Fey) wurden umfangreiche Untersuchungen zur Translokation t(4;11) durchgeführt, die sich bei etwa 60% der Säuglingsleukämien findet (Förderung durch die Wilhelm Sander Stiftung). Die Translokation t(9,11), die sich bei etwa 50% der sekundären therapieinduzierten Leukämien findet, wird in enger Assoziation mit dem folgenden Schwerpunkt „Langzeitfolgen nach Behandlung maligner Erkrankungen“ untersucht.

Ansprechpartner: Prof. Dr. R. Repp

### Langzeitfolgen nach Behandlung maligner Erkrankungen

Die 5-Jahres-Überlebensrate von Krebserkrankungen des Kindes- und Jugendalters liegt heute bei ca. 75%. In Deutschland gibt es derzeit über 25.000 Kinder und Jugendliche, die von einer Krebserkrankung geheilt wurden. Im Auftrag der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie wurde das „Late Effects Surveillance System“ (LESS) zur organbezogenen Erfassung und Behandlung von Spätfolgen in Erlangen etabliert (Dr. T. Langer, Prof. Dr. H.G. Dörr, Dr. M. Marx). In einer prospektiven Pilotstudie werden multizentrisch Sarkompatienten auf therapiebedingte Kardio-, Oto- und Nephrotoxizität untersucht. In einer retrospektiven Multizenter-Studie wurde die ZNS-Toxizität der ALL-Behandlung untersucht. Diese Studie wurde 1999 im Rahmen des „Kompetenznetzwerkes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie“ auf Medulloblastompatienten ausgeweitet und erhielt prospektiven Charakter (Kooperation mit Frau Dr. Calaminus, Düsseldorf). In einer weiteren multizentrischen Studie wurde die therapiebedingte Kardio- und Nephrotoxizität bei Nephroblastompatienten untersucht. Ansprechpartner: Prof. Dr. J.D. Beck

## Zelltherapie

Von Prof. Dr. R. Eckstein (Leiter der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie) wurde nach Vorarbeiten in unseren Laboratorien eine Plazentarestblutbank aufgebaut. Im zellbiologischen Labor können hämatopoetische Stammzellen aus Plazentarestblut für Forschungszwecke expandiert werden (Prof. Dr. J.D. Beck). In Kooperation mit Prof. Dr. G. Fey (Lehrstuhl für Genetik) werden Immunotoxine gegen Pro-B Leukämiezellen mit einer Translokation t(4,11) Translokation entwickelt. Dieses Projekt ist Teil einer neuen DFG-Forschergruppe „Biologie und Pathologie von B-Lymphozyten“.

Der Schwerpunkt Zelltherapie wird in Zukunft von Prof. Dr. W. Holter (seit 1. 5. 2001) mit Dr. M. Lehner und Dr. D. Stachel ausgebaut. Das Arbeitsgebiet umfasst den adoptiven Immuntransfer bei Virusinfektionen immunsupprimierter Patienten und die Differenzierung von AML-Blasten in dendritische Zellen.

Ansprechpartner: Prof. Dr. W. Holter

## Pediatric Oncology

### Molecular diagnostics in leukemia

Chromosomal aberrations occur in more than 80% of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) and of 60% of acute myeloblastic leukemia (AML). As a specific marker of a malignant clone, they can be used to detect and quantify leukemic cells. A major aim is to facilitate detection and sequencing of chromosomal translocations at the genomic DNA level (Prof. Dr. J.D. Beck, Dr. T. Langer, Dr. T. Leis, Dr. M. Metzler). In collaboration with the multicenter leukemia therapy trials (BFM-ALL, COALL, BFM-AML) and the Oncogenetic Reference Laboratory in Giessen breakpoint spanning sequences will be made available for clinical studies. The mechanisms leading to a translocation t(4;11) which can be found in about 60% of infants' leukemia were evaluated in collaboration with the Chair of Genetics (Prof. Dr. Marschalek, Prof. Dr. Fey) and supported by the Wilhelm Sander Foundation. The translocation t(9;11) found in about 50% of therapy related AML is analysed in close attachment with the following research focus „Long term effects“.

Contact: Prof. Dr.R. Repp

### Long term effects of anti-cancer therapy

In Germany more than 25.000 children and young adults have been cured from different malignant diseases. In order to evaluate the long term side effects of anti-cancer therapy, a Late Effects Surveillance System (LESS) was established (Dr. T. Langer, Prof. Dr. H.G. Dörr, Dr. M. Marx). In a prospective study sarcoma-patients were investigated

regarding nephro-, oto-, and cardio-toxicity. In a retrospective multicenter study, former ALL patients were investigated with regard to CNS toxicity. A prospective study was established in 1999 including former medulloblastoma patients within the „Kompetenznetzwerk Pädiatrische Onkologie und Hämatologie“ (collaboration with Dr. G. Calaminus, Düsseldorf). Recently, a retrospective multicenter study on cardiotoxicity in former nephroblastoma patients was carried out.

Contact: Prof. Dr. J.D. Beck

## Cell therapy

A cord blood bank was established by Prof. Dr. R. Eckstein (Head of the Department of Transfusion Medicine and Haemostaseology) and hematopoietic stem cells of cord blood can be expanded in our laboratory of cell biology for research purposes (Prof. Dr. J.D. Beck). In cooperation with Prof. Dr. G. Fey (Chair of Genetics), immunotoxins directed against Pro B leukemic cells with a t(4,11) translocation are developed. This project is part of a new DFG Research Group „Biology and pathology of B-lymphoid cells“. The research focus „cell therapy“ will be extended further by Prof. Dr. W. Holter (in Erlangen since May 1st, 2001), Dr. M. Lehner, and Dr. D. Stachel. His topics include „adoptive immune-transfer for treatment of viral infections“ and „differentiation of AML-blasts into dendritic cells“.

Contact: Prof. Dr. W. Holter

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. Renate Panzer-Grümayer, St. Anna Kinderspital, Wien

### Finanzierung / Funding

Deutsche Krebshilfe, Projekt 50-02421

Deutsche Leukämie Forschungsilfe, Projekt 96.01

BMBF, Projekt 98.07.18.1

ELAN, Projekt 98.07.18.1

Wilhelm Sander-Stiftung, Projekt 96.047.2

Verschiedene Industriemittel

Elternverein

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Gillert E, Leis T, Repp R, Reichel M, Hösch A, Breitenlohner I, Angermüller S, Borkhardt A, Harbott J, Lampert F, Friesinger F, Greil J, Fey GH, Marschalek R (1999) A DNA damage repair mechanism is involved in the origin of chromosomal translocations t(4,11) in primary leukemic cells. *Oncogene* 18: 4663-4671.

Marx M, Langer T, Beck JD, Dörr HG (1999) Disorders of endocrine function after brain tumor therapy in childhood. *Strahlenther Onkol* 175: 305-308.

Marx M, Schoof E, Grabenbauer GG, Beck JD, Dörr HG (1999) Effects of puberty on bone age maturation in a girl after medulloblastoma therapy. *Pediatr Adolesc Gynecol* 12: 62-66.

Reichel M, Gillert E, Breitenlohner I, Repp R, Greil J, Beck JD, Fey GH, Marschalek R (1999) Rapid Isolation of Chromosomal Breakpoints from Patients with t(4,11) Acute Lymphoblastic Leukemia: Implications for Basic and Clinical Research. *Cancer Research* 59: 357-362.

Schroth M, Razeghi S, Janig U, Hummer HP, Beck JD, Greil J (1999) Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas. *Med Pediatr Oncol* 33: 508-509.

Borkhardt A, Bojesen S, Haas O.A, Fuchs U, Bartelheimer D, Loncarevic I.F, Bohle R.M, Harbott J, Repp R, Jaeger U, Viehmann S, Henn T, Korth P, Scharr D, Lampert F (2000) The human Graf gene is fused to MLL in a unique t(5;11)(q31;q23) and biallelically disrupted in three cases of MDS/AML with a deletion 5q. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 9168-9173.

Langer T, Henze G, Beck JD (2000) Basic methods and the developing structure of a late effects surveillance system (LESS) in the long-term follow-up of pediatric cancer patients in Germany. For the German Late Effects Study Group in the German Society Pediatric Oncology and Hematology (GPOH). *Med Pediatr Oncol* 34: 348-351.

Marx M, Beck JD, Müller H, Kühl J, Langer T, Dörr HG (2000) Endokrine Spätfolgen nach Hirntumorthherapie im Kindes- und Jugendalter: Literaturübersicht und Konzept einer prospektiven endokrinologischen Nachsorge. *Klin Pädiatr* 212: 224-228.

Seidemann K, Henze G, Beck JD, Sauerbrey A, Kuhl J, Mann G, Reiter A (2000) Non-Hodgkin's lymphoma in pediatric patients with chromosomal breakage syndromes (AT and NBS): experience from the BFM trials. *Ann Oncol* 11 Suppl 1: 141-145.

von der Hardt K, Jüngert J, Beck JD, Heiniger U (2000) Humoral immunity against diphtheria, tetanus and poliomyelitis after antineoplastic therapy in children and adolescents - a retrospective analysis. *Vaccine* 26: 2999-3004

Dötsch J, Repp R, Rascher W, Christiansen H (2001) Diagnostic and scientific applications of TaqMan real-time PCR in neuroblastomas. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 1: 223-238.

Hertzberg H, Kremens B, Velten I, Beck JD, Greil J (2001) Recurrent disseminated retinoblastoma in a 7-year-old girl treated successfully by high-dose chemotherapy and CD34-selected autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 27: 653-655.

Lehner M, Felzmann T, Clodi K., Holter W (2001) Type I interferons in combination with bacterial stimuli induce apoptosis of monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 98: 736-42.

Marx M, Beck JD, Grabenbauer GG, Dörr HG (2001) Spontaneous nocturnal growth hormone secretion in children after medulloblastoma therapy. *Med Pediatr Oncol* 36: 494-496.

Reichel M, Gillert E, Angermüller S, Hensel JP, Heidel F, Lode M, Leis T, Biondi A, Haas OA, Strehl S, Panzer-Grümayer ER, Griesinger F, Beck JD, Greil J, Fey GH, Uckun FM, Marschalek R (2001) Biased distribution of chromosomal breakpoints involving the MLL gene in infants versus children and adults with t(4,11)ALL. *Oncogene* 20: 2900-2907.

Schroth M, Hertzberg H, Langer T, Beck JD (2001) Congenital Langerhans cell histiocytosis with isolated skin involvement. *Med Pediatr Oncol* 37: 73-74.

## 2. Neonatologie

### Beatmungsbedingte pulmonale Entzündungsreaktion

Schwerpunkt der Arbeit ist die Charakterisierung und Behandlung der initialen pulmonalen Entzündungsreaktion in der Entstehung der bronchopulmonalen Dysplasie des Frühgeborenen (PD Dr. J. Dötsch, Dr. MA. Kandler, Dr. U. Meißner, Dr. E. Schoof, Dr. K. von der Hardt). Am Modell Surfactant-depletierter Ferkel wird als frühe Reaktion die Expression von IL-1 $\beta$  und IL-8 hochreguliert. Mit der neu entwickelten Beatmungsstrategie (aerosolisiertes Perfluorocarbon) wird, durch die Verbesserung der Lungenmechanik, die Aktivierung dieser Cytokine unterdrückt. Aerosolisiertes Adrenomedullin senkt selektiv den pulmonalarteriellen Druck und vermag die IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$  und die Endothelin-1 Genexpression sowie die IL-1 $\beta$  Proteinexpression zu hemmen. Ziel ist es, neue Therapieansätze für die neonatale Beatmungs-induzierte Entzündungsreaktion zu entwickeln.

Ansprechpartner: Prof. Dr. W. Rascher

## Folgen der Plazentahypoxie

Die Arbeitsgruppe untersucht die Auswirkungen akuter und chronischer Hypoxie auf das endokrine plazentarer Milieu und die Vorhersagemöglichkeit endokrin-metabolischer Langzeitfolgen (Dr. U. Meißner, Dr. E. Schoof, Dr. R. Trollmann). Neben dem Mechanismus der Hypoxieauswirkungen steht v.a. die prognostische Bedeutung dieser Mechanismen im Hinblick auf die Entwicklung einer hypoxämisch-ischämischen Enzephalopathie und das sog. fetale „programming“ im Vordergrund, das eine wichtige Rolle bei der Entstehung des metabolischen Syndroms spielt. Neben bereits etablierten Zellkulturverfahren und Untersuchungen am Menschen sind tierexperimentelle Untersuchungen geplant. Im Zentrum der Untersuchungen stehen das Fettgewebshormon Leptin und das Kortisol-Kortison umwandelnde Enzym 11 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase. Die Auswirkungen von metabolischen Veränderungen dieser Systeme werden über den Verlauf von Kindheit und Adoleszenz untersucht.

Anprechpartner: PD Dr. J. Dötsch

## Prädiktiver Stellenwert neurophysiologischer Untersuchungen in der frühen Perinatalperiode bei Risikoneonaten

Parallel zu den molekularbiologischen Untersuchungen über die Folgen der Plazentahypoxie bei perinataler Asphyxie ist der Schwerpunkt der klinisch-neurophysiologischen Studie, frühe Indikatoren für die Entwicklung einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie und der neurologischen Langzeitprognose zu etablieren (B. Anwand, PD Dr. J. Dötsch, Dr. R. Trollmann). Ein weiteres Ziel ist die Erfassung der neurologischen und kognitiven Langzeitprognose nach Asphyxie und extremer Frühgeburtlichkeit.

Ansprechpartner: Prof. Dr. D. Wenzel

## Neonatology

### Ventilation-induced pulmonary inflammation

The initial, ventilation-induced pulmonary inflammation leading to bronchopulmonary dysplasia is characterized and treated (PD Dr. J. Dötsch, Dr. MA. Kandler, Dr. U. Meißner, Dr. E. Schoof, Dr. K. von der Hardt). In neonatal piglets with acute respiratory distress syndrome, IL-1 $\beta$  and IL-8 are up-regulated and can be reduced through the improvement of lung mechanics by the newly developed respiratory strategies using aerosolized perfluorocarbons. Aerosolized adrenomedullin selectively reduces pulmonary artery pressure and decreases IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$  and endothelin-1 gene expression and IL-1 $\beta$  protein expression. It is the goal of these studies to develop new strategies for the therapy of ventilation-induced inflammatory reaction in neonates.

Contact: Prof. Dr. W. Rascher

## Consequences of placental hypoxia

The effect of acute and chronic hypoxia on the placental endocrine milieu and the predictability of endocrine and metabolic consequences are investigated (Dr. U. Meißner, Dr. E. Schoof, Dr. R. Trollmann). Besides the mechanism of hypoxia, the prognostic consequences for the development of hypoxic-ischemic encephalopathy and the so called fetal "programming" is the major aim of the studies. Major systems of investigation are the adipose tissue hormone leptin and the cortisol-cortisone converting enzyme 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase.

Contact: PD Dr. J. Dötsch

## Predictive value of neurophysiological investigations during the early neonatal period in high-risk neonates

The aim of the study including clinical and neurophysiological investigations is to evaluate early indicators of neurological prognosis in high-risk pre-terms and asphyxiated newborns concerning neonatal periode and long-term outcome (B. Anwand, PD Dr. J. Dötsch, Dr. R. Trollmann).

Contact: Prof. Dr. D. Wenzel

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. B. Lachmann, Department of Anesthesiology, Rotterdam

### Finanzierung / Funding

IZKF, Teilprojekt C11

DFG, Projekt DO 682/3-1

DFG, Projekt 96.047.2

Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Dötsch  
ELAN

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Trollmann  
ELAN, Projekt 99.08.05

Pharmacia GmbH

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Dötsch J, Demirakça S, Hahn D, Katz N, Kühl PG, Rascher W (1999) Accuracy of methemoglobin measurements: comparison of six different commercial devices and one manual method. *Crit Care Med* 27: 1191-1194.

Dötsch J, Nüsken KD, Knerr I, Kirschbaum M, Repp R, Rascher W (1999) Leptin and neuropeptide Y gene-expression in human placenta: ontogeny and evidence for similarities to hypothalamic regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 2755-2758.

Ries M, Beinder E, Grüner C, Zenker M (1999) Rapid development of hydrops fetalis in the donor twin following death of the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *J Perinat Med* 27: 68-73.

Ries M, Zenker M, Kändler C, Rauch R, Fischer E (1999) Severe bleeding diathesis in a premature baby with extensive hepatic necrosis due to portal vein thrombosis of prenatal onset. *Ann Hematol* 78: 339-340.

Dötsch J, Demirakça S, Kratz M, Repp R, Knerr I, Rascher W (2000) Comparison of methylene blue, riboflavin, and N-acetylcysteine for the reduction of NO induced methemoglobinemia. *Crit Care Med* 28: 958-961.

Dötsch J, Demirakça S, Zepf K, Hänze J, Parida S, Rascher W (2000) Recovery from nitric oxide induced inhibition of nitric oxide synthase activity in vivo and in vitro. *Intensive Care Med* 26: 330-335

Dötsch J, Hogen N, Nyul Z, Hänze J, Knerr I, Kirschbaum M, Rascher W (2000) Increase of endothelial nitric oxide synthase and endothelin-1 mRNA expression in human placenta during gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 3875: 1-5.

Dötsch J, Hohenberger I, Peter M, Sippell W, Dörr HG. (2000) Evidence for change of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity during infancy and childhood. *Ped Res* 48: 697-700

Kandler MA, von der Hardt K, Schoof E, Dötsch J, Rascher W (2001) Persistent improvement of gas exchange and lung mechanics by aerosolized perfluorocarbon. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 31-35.

Klinge J (2001) Intermittent administration of furosemide or continuous infusion in critically ill infants and children: does it make a difference? *Intensive Care Med* 27: 623-624..

Schoof E, Girstl M, Frobenius W, Kirschbaum M, Dörr HG, Rascher W, Dötsch J (2001) Reduced placental gene expression of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type II and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in patients with pre-eclampsia *J Clin Endocrinol Metabol* 86: 1313-1317.

Schoof M, Girstl M, Frobenius W, Kirschbaum M, Repp R, Knerr I, Rascher W, Dötsch J (2001) Changes of placental 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type II and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase mRNA expression during human gestation. *Eur J Endocrinol* 145: 187-192.

### 3. Molekulare Therapiestrategien

#### Präklinische Untersuchungen zum Konzept der Gentherapie in utero

Einige Erbkrankheiten, die schon zum Geburtszeitpunkt mit erhöhter Morbidität einhergehen, werden nur durch Behandlung in utero heilbar sein. Pränatale somatische Gentherapie könnte den Krankheitsausbruch verhindern und sind viel einfacher durchzuführen als Interventionen zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Geburt. Wir untersuchen dieses Konzept in zwei sich ergänzenden Projekten: Evaluierung einer pränatalen Gentherapiestrategie für die Behandlung des Morbus Herlitz. Entwicklung von Strategien zur Vermeidung der Bildung von Gerinnungsfaktor-inaktivierenden Antikörpern bei Hämophilie-Patienten zusammen mit PD Dr. J. Klinge.

Ansprechpartner: PD Dr. H. Schneider

#### Genkorrektur mit Oligonukleotiden

Viele angeborenen Stoffwechselkrankheiten werden durch Punktmutationen verursacht. Mit Hilfe neuartiger Oligonukleotide können Punktmutationen mit unterschiedlicher Effizienz sogar in vivo korrigiert werden. Ziel der Untersuchungen ist die Optimierung eines Gentransfersystems zur Korrektur einer vorwiegend hepatozellulären Stoffwechselkrankheit, der Tyrosinose Typ 1 (N. Gratzky, Dr. M. Metzler). Ansprechpartner: Prof. Dr. Repp

#### Molecular Therapeutic Strategies

#### Preclinical Investigations of the Concept of Gene Therapy in utero

A number of genetic disorders presenting with significant morbidity already at birth will require treatment in utero. Prenatal gene therapy may allow prevention of the onset of such diseases and may be much easier to perform than any postnatal treatment. This concept is being investigated in

two complementary projects: a prenatal approach to gene therapy of Herlitz Junctional Epidermolysis Bullosa; development of strategies to avoid the formation of inhibitory antibodies against the supplemented clotting factor in hemophilia in collaboration with PD Dr. J. Klinge. Contact: PD Dr. H. Schneider

#### Gene correction with oligonucleotides

Many inborn errors of metabolism are due to point mutations. By using chimeric oligonucleotides point mutations may be converted in vivo with variable efficiency. The aim of this study is to optimize a gene transfer system to deliver these oligonucleotides into hepatocytes for treatment of Tyrosinosis Type 1 (N. Gratzky, Dr. M. Metzler). Contact: Prof. Dr. R. Repp

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. C. Coutelle, Imperial College of Science Technology, London

Dr. G. Meneguzzi (INSERM U385, Nizza, Frankreich)

Dr. A. M. Douar (Genethon II, Evry, Frankreich)

#### Finanzierung / Funding

ELAN, 99.09.16.1

Wyeth Pharma GmbH

IG Epidermolysis bullosa

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Cooper RG, Harbottle RP, Schneider H, Coutelle C, Miller AD (1999) Peptide mini-vectors for gene delivery. *Angew Chem Int Edit* 38: 1949-1952.

Schneider H, Coutelle C (1999) In utero gene therapy - the case for. (commentary) *Nature Med* 5: 256-257.

Schneider H, Adebakin S, Themis M, Cook T, Douar AM, Pavirani A, Coutelle C (1999) Therapeutic concentrations of human factor IX in mice after gene delivery into the amniotic cavity: A model for the prenatal treatment of haemophilia. *J Gene Med* 1: 424-432.

Schneider H, Harbottle RP, Yokosaki Y, Jost P, Coutelle C (1999) Targeted gene delivery into  $\alpha_5\beta_1$ -integrin-displaying cells by a synthetic peptide. *FEBS-Lett* 458: 329-332.

Themis M, Schneider H, Kiserud T, Cook T, Adebakin S, Jezzard S, Hanson M, Pavirani A,

Forbes S, Rodeck C, Coutelle C (1999) Successful expression of  $\beta$ -galactosidase and factor IX transgenes in fetal and neonatal sheep after ultrasound-guided percutaneous adenovirus vector administration into the umbilical vein. *Gene Ther* 6: 1239-1248.

Yokosaki Y, Matsuura N, Sasaki T, Murakami I, Schneider H, Higashiyama S, Saitoh Y, Yamakido M, Taooka Y, Sheppard D (1999) The integrin  $\alpha_9\beta_1$  binds to a novel recognition sequence (SVYGLR) in the thrombin-cleaved amino-terminal fragment of osteopontin. *J. Biol. Chem.* 274, 36328-36334.

Colin M, Moritz S, Schneider H, Capeau J, Coutelle C, Brahimi-Horn MC (2000) Haemoglobin interferes with the luciferase luminescence assay: Consequences for detection of luciferase reporter gene expression in vivo. *Gene Ther* 7: 1333-1336.

Schneider H, Groves M, Mühle C, Reynolds PN, Knight A, Themis M, Carvajal J, Scaravilli F, Curiel DT, Fairweather N F, Coutelle C (2000) Re-targeting of adenoviral vectors to neurons using the HC fragment of tetanus toxin. *Gene Ther* 7: 1584-1592.

Welz C, Neuhuber W, Schreier H, Metzler M, Repp R, Rascher W, Fahr A (2000) Nuclear transport of oligonucleotides in HepG2-cells mediated by protamine sulfate and negatively charged liposomes. *Pharm Res* 17: 1206-1211.

Welz C, Neuhuber W, Schreier H, Repp R, Rascher W, Fahr A. (2000) Nuclear gene targeting using negatively charged liposomes. *Int J Pharm* 196: 251-252.

Jost PJ, Harbottle RP, Knight AM, Miller AD, Coutelle C, Schneider H (2001) A novel peptide, THALWHT, for the targeting of human airway epithelia. *FEBS-Lett* 489: 263-269.

Klinge J, Auerswald G, Scandella D (2001) Detection of all anti-factor VIII antibodies in haemophilia A patients by the Bethesda assay and a more sensitive immunoprecipitation assay. *Haemophilia* 7: 26-32.

Mondorf W, Klinge J, Scandella D (2001) Low factor VIII recovery in haemophilia A patients without inhibitor titre is not due to the presence of anti-factor VIII antibodies undetectable by the Bethesda assay. *Haemophilia* 7: 13-19.

## 4. Pädiatrische Nephrologie

### Progression renaler Erkrankungen und renoprotektive Mechanismen

Schwerpunkt der Arbeitsgruppe ist die Beeinflussung der mesangialen Proliferation bei der chronischen IgA Nephritis, einer im Kindesalter häufigen chronischen Krankheit mit beträchtlicher Morbidität (Dr. M. Gröschl, Dr. C. Plank, Prof. Dr. W. Rascher). Ca. 20-30% der Patienten entwickeln im Laufe von 20 Jahren eine terminale Niereninsuffizienz. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich *in vitro* und *in vivo* an mehreren Tiermodellen sowie an menschlichem Biopsiematerial mit der Beeinflussung der mesangialen Proliferation bei der IgA Nephritis. Den Schwerpunkt stellt die Untersuchung des proproliferativen Leptins und des anti-proliferativen Adrenomedullinsystems dar.

Ansprechpartner: PD Dr. J. Dötsch

### Pediatric Nephrology

#### Renoprotective mechanisms: Modulation of mesangial proliferation.

Mesangial proliferation in chronic IgA nephropathy, which leads to renal failure in up to 20-30% of patients after 20 years is one major aspect of this group (Dr. M. Gröschl, Dr. C. Plank, Prof. Dr. W. Rascher). In mesangial cells, rats with experimental glomerulonephritis, and human renal biopsies the modulation of mesangial proliferation by leptin and adrenomedullin is examined.

Contact: PD Dr. J. Dötsch

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Haas  
IZKF

Industriemittel

Novartis Pharma

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Schinke M, Baltatu O, Böhm M, Peters J, Rascher W, Bricca G, Lippoldt A, Ganten D, Bader M (1999) Blood pressure reduction and diabetes insipidus in transgenic rats deficient in brain angiotensinogen. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96: 3975-3980

Frank C, Herrmann M, Fernandez S, Dirnecker D, Boswald M, Kolowos W, Ruder H, Haas JP (2000) Dominant T cells in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Kidney Int* 57: 510-517

Dötsch J, Hogan N, Nyúl Z, Hänze J, Knerr I, Kirschbaum M, Rascher W (2001) Maturation of nitric oxide synthases, adrenomedullin and endothelin-1 in human placenta during gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 97: 163-167.

Dötsch J, Hohenberger I, Sippell W, Rascher W, Dörr HG (2001) Evolution of cortisol/cortisone metabolism in infancy. *Nieren- und Hochdruckforschung* 30: 190-192.

Dötsch J, Wagner R, Gröschl M, Schoof E, Harig F, Scharf J, Singer H, Katz N, Blum WF, Dörr HG, Rascher W (2001) Cardiopulmonary bypass surgery does not further increase elevated serum leptin concentrations after major surgery. *Pediatr Cri Care Med* 2: 36-39.

Gröschl M, Rauh M, Wagner R, Neuhuber W, Metzler M, Tamgüney G, Zenk J, Schoof E, Dörr HG, Blum WF, Rascher W, Dötsch J (2001) Identification of leptin in human saliva. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5234-5239.

Schroth M, Dötsch J, Dörr HG (2001) Hypercalcemia and idiopathic hypoparathyroidism. *J Clin Pharm Therapeutics* 26: 453-455.

Schroth M, Gröschl M, Dörr HG, Blum WF, Rascher W, Dötsch J (2001) Renal loss of leptin in patients with nephrotic syndrome. *Eur J Endocrinol* 145: 463-468.

## 5. Pädiatrische Infektiologie

### Impfstudien

Seit mehreren Jahren plant und führt die Klinik Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit (Unbedenklichkeit) von Impfstoffen durch (Dr. I. Bartels, Dr. M. Gröschl, Dr. S. Lugaer). Kooperation besteht mit PD Dr. Heininger, Kinderklinik Beider Basel, Diese Studien erfolgen nach den Kriterien der Good-Clinical-Practice (GCP). Zur Realisierung des Projektes wurde ein Netz von ca. 30 pädiatrischen Praxen aufgebaut, die an der Rekrutierung von Patienten mitarbeiten. In der Klinik wird ein nach den Kriterien der Good Laboratory Practice (GLP) zertifiziertes Labor für die Bestimmung diverser Impftiter betrieben.

Ansprechpartner: Prof. Dr. Rascher

### Biomaterialien

Die Adhäsion von Erregern an Epithelien und Fremdmaterialien bestimmt die Morbidität und das Ausmass von Infektionserregern. Es wurden Strategien entwickelt, die Adhäsion von Mikroorganismen zu blockieren. Ein weiterer Schwerpunkt war die Entwicklung von silberimprägnierten Kathetermaterialien zur Reduktion katheterassoziierter Infektionen. Eine neue Methoden, die Besiedelung von bioprothetischem Material genau und zuverlässig zu messen, wurde ebenfalls entwickelt (Dr. T. Bechert).

Ansprechpartner: Prof. Dr. Guggenbichler

### Mutanten des Hepatitis B Virus bei Kindern nach Infektion unter zytostatischer Chemotherapie

Im Rahmen dieser Untersuchungen werden seit über 15 Jahren 36 Patienten betreut, die im Kindesalter während der Durchführung einer zytostatischen Chemotherapie mit dem Hepatitis B Virus infiziert worden waren. Durch die zytostatikabedingte massive Immunsuppression während der Infektion entwickelten die Patienten einen Virusträgerstatus ohne Schädigung der Leber. Als Teilprojekt eines BMBF-Forschungsverbundes (Koordinator Prof. Dr. Will, Hamburg)

wurde die Entwicklung spezifischer HBV-Mutanten bei diesem Patientenkollektiv evaluiert (Kooperation mit PD Dr. Schaefer, Humanvirologie, Gießen).  
Ansprechpartner: Prof. Dr. R. Repp

## Pediatric Infectiology

### Vaccination studies

Since many years studies an efficacy and tolerability of vaccines are performed (**Dr. I. Bartels, Dr. M. Gröschl, Dr. S. Lugauer**) in cooperation with PD Dr. U. Heining, Basel. These studies follow the Good-Clinical-Practice (GCP) guidelines. In the hospital, a laboratory is available to measure vaccination titers according to the Good Laboratory Practice (GLP) standard.  
Contact: Prof. Dr. Rascher

### Biomaterials

Adhesion of microbials to epithelials and foreign materials are involved in the morbidity and the degree caused by infectious diseases. Strategies to block adhesion were developed as well as catheter material to reduce infection. A new method was introduced to test the contamination of bioprothetic material (**Dr. T. Bechert**).  
Contact: Prof. Dr. J.P. Guggenbichler

### Hepatitis B virus variants after infection under multidrug anti-cancer chemotherapy

The patients included in this study had been infected with hepatitis B while being under multidrug anti-cancer chemotherapy. More than 90% developed a virus carrier state without any signs of liver cell damage. In a BMBF Research Network, the emerge of characteristic viral mutants was evaluated (Collaboration with PD Dr. Schaefer, Medical Virology, Giessen).  
Contact: Prof. Dr. R. Repp

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Wyeth-Lederle Vaccines and Pediatrics, Pearl River, NY, USA  
PD Dr. U. Heining, Kinderklinik beider Basel, Basel, Schweiz

#### Finanzierung / Funding

BMBF (Netzwerk)  
Land (Flügge)  
Wyeth Pharma GmbH  
Verschiedene Industriemittel  
BMBF (HBV-Mutanten)

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

- Bechert Th, Böswald M, Lugauer S, Regenfus A, Guggenbichler JP (1999) The Erlanger Silver Catheter: in vitro results for antimicrobial activity. *Infection* 27 (Suppl 1): 24-29.
- Böswald M, Lugauer S, Bechert Th, Greil J, Regenfus A, Guggenbichler JP (1999) Thrombogenicity testing of central venous catheters in vitro. *Infection* 27 (Suppl 1): 30-35.
- Böswald M, Mende K, Bernschneider W, Bonakdar S, Ruder H, Kissler H, Sieber E, Guggenbichler JP (1999) Biocompatibility testing of a new silver impregnated catheter in vivo. *Infection* 27 (Suppl 1): 38-42.
- Böswald M, Lugauer S, Regenfus A, Beer A, Braun GG, Burgmann H, Baratto F, Carlon R, Meggiolaro M, Stoiser B, Frass M, Giron GP, Guggenbichler JP (1999) Reduced rates of catheter related bloodstream infections by use of a silver impregnated central venous catheter: results of an European multicenter study. *Infection* 27 (Suppl 1): 61-67.
- Carbon R, Lugauer S, Geitner U, Regenfus A, Böswald M, Greil J, Bechert Th, Hümmel P, Guggenbichler JP (1999) Reduced incidence of catheter related infections in long term i.v. catheters in children by use of a silver impregnated catheter. *Infection* 27 (Suppl 1): 75-80.
- Greil J, Spies T, Böswald M, Bechert Th, Lugauer S, Regenfus A, Guggenbichler JP (1999) Analysis of the acute cytotoxicity of the Erlanger Silvercatheter. *Infection* 27, (Suppl1): 34-37.
- Guggenbichler JP, Böswald M, Lugauer S, Krall TH (1999) A new technology of microdispersed silver in polyurethane induces antimicrobial activity in central venous catheters. *Infection* 27, (Suppl1): 16-23.
- Lugauer S, Regenfus A, Böswald M, Martus P, Gais C, Bechert T, Greil J, Guggenbichler JP (1999) A new scoring system for the clinical diagnosis of catheter related infections. *Infection* 27 (Suppl 1): 49-53.
- Martus P, Geis C, Lugauer S, Böswald M, Guggenbichler JP (1999) Data management and biometric studies of a clinical study of an antimicrobial catheter. *Infection* 27, (Suppl 1): 67-75.
- Oberender P, Ruckdäschel S, Lugauer S, Guggenbichler JP (1999) Economic aspects of innovations in medical technology. *Infection* 27 (Suppl 1): 80-84.
- Schoerner C, Guggenbichler JP, Lugauer S, Regenfus A (1999) Silver Catheter study: Methods and results of microbiological investigations. *Infection* 27 (Suppl 1): 54-55.
- Bechert Th, Steirücke P, Guggenbichler JP (2000) A new method for screening anti-infective biomaterials. *Nature medicine* 6: 1053-1056.
- Schläger F, Schaefer S, Metzler M, Gratzki N, Lampert F, Gerlich WH, Repp R (2000) Quantitative DNA fragment analysis for detecting low amounts of hepatitis B virus deletion mutants in highly viremic carriers. *Hepatology* 32: 1096-1105.
- Bartels I, Jüngert J, Heining U (2001) Immunogenicity and reagentogenicity of a single dose of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis component vaccine (DTaP) compared to a diphtheria-tetanus toxoid (Td) and a diphtheria toxoid vaccine (d) in adults. *Vaccine* 10: 3137-3145.

## 6. Klinische Pharmakologie (Klinische Studien)

Die Klinik hat große Erfahrung in GCP-konformen Arzneimittelstudien an Kindern (**Prof. Dr. R. Behrens, Prof. Dr. H.G. Dörr, Dr. C. Plank, Prof. Dr. T. Zimmermann**). Dazu wurden die Wissenschaftler systematisch in der Durchführung von Arzneimittelstudien an Kindern geschult. Die Studienplanung erfolgt in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinformatik, Biometrie und Epidemiologie (Prof. Dr. O. Gefeller). In Zusammenarbeit mit dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Universität Erlangen-Nürnberg (Prof. Dr. Dr. h.c. K. Brune) werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) systematische und kontinuierlich über klinisch-pharmakologische Visiten und ein spezielles Warnsystem zu Laborbefunden erfaßt. Ziel ist eine Verbesserung der Sicherheit der pädiatrischen Arzneimittelanwendung durch ein dem Patientengut angepasstes



Pharmakovigilanz-System.

Ansprechpartner: Prof. Dr. W. Rascher

## Clinical Pharmacology (Clinical Studies)

A variety of GCP guided pharmacological studies are performed (Prof. Dr. R. Behrens, Prof. Dr. H.G. Dörr, Dr. C. Plank, Prof. Dr. T. Zimmermann). Some studies were planned and conducted in cooperation with the Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie (Prof. Dr. O. Gefeller). In collaboration with the Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Universität Erlangen-Nürnberg (Prof. Dr. Dr. h.c. K. Brune) a systematic pharmaco-epidemiologic surveillance of side effects has been introduced.

Contact: Prof. Dr. W. Rascher

### Finanzierung / Funding

Industriemittel

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

- Behrens R., Lang T., Keller K.M., Bindl L., Becker M., Rodeck B., Küster P., Wündisch G.F., Stolte, M (1999) Dual versus triple therapy of *Helicobacter pylori* infection - results of a multicenter trial. *Arch Dis Child*, 81: 68-70
- Knerr I, Repp R, Dötsch J, Gratzki N, Hanze J, Kapellen T, Rascher W (1999) Quantitation of gene expression by real-time PCR disproves a "retroviral hypothesis" for childhood-onset diabetes mellitus. *Pediatr Res* 46: 57-60.
- Koch, A., Hofbeck, M., Feistel, H., Buheitel, G., Singer, H. (1999) Circumscribed intestinal protein loss with deficiency in CD4+ lymphocytes after the Fontan procedure. *Eur. J. Pediatr.* 158: 647-850.
- Buheitel, G., Hofbeck, M., Gerling, S., Koch, A., Singer, H. (2000) Similarities and differences in the exercise performance of patients after a modified Fontan procedure compared to patients with complete transposition following a Senning operation. *Cardiol Young* 10: 201-207.
- Hofner, G., Behrens, R., Koch, A., Singer, H., Hofbeck, M. (2000) Enteral nutritional support by percutaneous endoscopic gastrostomy in children with congenital heart disease. *Pediatr. Cardiol.* 21: 341-346.
- Koch, A., Buheitel, G., Gerling, S., Klinge, J., Singer, H., Hofbeck, M. (2000) Balloon dilatation of critical left heart stenoses in low birth weight infants. *Acta Paediatr.* 89: 979-982.
- Liebl B, Fingerhut R, Roschinger W, Muntau A, Knerr I, Olgemoller B, Zapf A, Roscher AA. (2000) Model project for updating neonatal screening in Bavaria: concept and initial results. *Gesundheitswesen* 62: 189-195.
- Shin YS, Korenke GC, Huppke P, Knerr I, Podskarbi T (2000) UDPgalactose epimerase in lens and fibroblasts: activity expression in patients with cataracts and mental retardation. *J Inher Metab Dis.* 23: 383-386.
- Trollmann R, Strehl E, Wenzel D, Dörr HG (2000) Does growth hormone enhance growth in growth hormone deficient children with myelomeningocele? *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2740-2744
- Beinder E, Grancay T, Menendez T, Singer H., Hofbeck M (2001) Fetal sinus bradycardia and the long QT syndrome. *AmJ Obstet Gynecol.* 185: 743-7.
- Buheitel G, Bohm B, Koch A, Trusen B, Hofner G, Singer H (2001) Balloon dilatation of the pulmonary valve. Short-, middle- and long-term results. *Z Kardiol.* 90: 503-9
- Dötsch J, Dörr HG, Stalla GK, Sippell WG (2001) Effect of glucocorticoid excess on the cortisol/cortisone ratio. *Steroids* 11: 817-820.
- Frenzel S, Apel TW, Heidemann PH, Zerres K, Neumann HPH, Dörr HG (2001) Phaeochromocytoma associated with a de novo VHL mutation as a form fruste of von Hippel-Lindau disease. *Eur J Pediatr* 160: 421-424.
- Gröschl M, Biskupek-Sigwart J, Rauh M, Dörr HG (2001) Practicability of commercial methods for the measurement of 17-hydroxy-progesterone and progesterone in human saliva. *J Lab Med* 25: 36-42.

Gröschl M, Rauh M, Schmid P, Dörr HG (2001) Relationship between salivary progesterone, 17-hydroxyprogesterone, and cortisol levels throughout the normal menstrual cycle of healthy postmenarcheal girls. *Fertility and Sterility* 76: 615-617.

Gröschl M, Wagner R, Rauh M, Dörr HG (2001) Stability of salivary steroids: the influences of storage, food and dental care. *Steroids* 66: 737-41.

Hofbeck M, Cesnjevar R, Deeg KH, Rauch R, Koch A, Singer H (2001) Aortic root abscess without involvement of the aortic valve: diagnosis and therapy in a 2.5-year-old-child. *Z Kardiol.* 90: 133-7.

Knerr I, Dittrich K, Miller J, Kummer W, Rosch W, Weidner W, Rascher W (2001) Alteration of neuronal and endothelial nitric oxide synthase and neuropeptide Y in congenital ureteropelvic junction obstruction. *Urol Res.* 29:134-140.

Knerr I, Nyul Z, Miller J, Rösch W, Dötsch J, Repp R, Weidner W, Rascher W (2001). Increased endothelin-1 and decreased adrenomedullin gene expression in the stenotic tissue of congenital ureteropelvic junction obstruction in children. *BJU Int* 87: 667-671.

Knerr I, Schuster S, Nomikos P, Buchfelder M, Dötsch J, Schoof E, Fahlbusch R, Rascher W (2001) Gene expression of adrenomedullin, leptin, their receptors and neuropeptide Y in hormone-secreting and nonfunctioning pituitary adenomas, meningiomas and malignant intracranial tumors in humans. *Neuropath Appl Neurobiol* 27: 215-222.

Koch A, Hofbeck M, Buheitel G, Gerling S, Rauch R, Singer H (2001) Advances in interventional occlusion of persistent ductus arteriosus: comparison of results using different occlusion devices. *Z Kardiol.* 90: 120-6.

Lang T, Hümmer H-P, Behrens R (2001). Balloon dilatation is preferable to bougienage in children with esophageal atresia. *Endoscopy* 33: 329-35

Menendez T, Achenbach S, Beinder E, Hofbeck M, Klinghammer L, Singer H, Moshage W, Daniel WG (2001) Useful of magnetocardiography for the investigation of fetal arrhythmias. *Am J Cardiol* 88: 334-6.

Rauch A, Schellmoser S, Kraus C, Dörr HG, Trautmann U, Altherr MR, Pfeiffer RA, Reis A (2001) First known microdeletion within the Wolf-Hirschhorn-Syndrome critical region refines genotype-phenotype correlation. *Am J Medical Genetics* 99: 338-342.

Rauch R, Koch A, Buheitel G, Kumpf M, Sieverding L, Breuer J, Singer H, Hofbeck M (2001) Echocardiographic Findings before and after Interventional Occlusion of Persistently Patent Ductus Arteriosus with the Amplatzer Duct Occluder. *Ultraschall Med.* 22: 279-83.

Rauh M, Verwied S, Knerr I, Dörr HG, Sönnichsen A, Koletzko B (2001) Homocysteine concentrations in a German cohort of 500 individuals: Reference ranges and determinants of plasma levels in healthy children and their parents. *Amino Acids* 20: 409-418.

Schroth M, Dötsch J, Dörr HG (2001) Hypercalcemia and idiopathic hypoparathyroidism. *J Clinical Pharmacy and Therapeutics* 26: 1-3.

Trollmann R, Langhans B, Strehl E, Wenzel D, Dörr HG (2001) A cross-sectional study of DHEAS in prepubertal children with myelomeningocele. *Horm Res* 56: 19-24.

## 7. Strahlenfreie Bildgebung

### Schnelle Magnetresonanztomographieverfahren

Ziel des Vorhabens ist die Entwicklung und Erprobung schneller kernspintomographischer Untersuchungstechniken, um damit die Anwendung ionisierender Strahlung diagnostischen Bereich (z.B. Übersichtsaufnahmen, Durchleuchtung, urologische Diagnostik, Knochendarstellung, Knochenalterbestimmung) zu minimieren. Kinder sind aufgrund ihres schnellen Wachstums und ihrer langen Lebenserwartung sehr viel strahlenempfindlicher als Erwachsene. Im Rahmen des Projektes wurde in den letzten Jahren eine neuartige Technik zur MR-Lungenbildgebung entwickelt (Dr. M. Wagner). Falls die erreichten Ergebnisse der Lungenbildgebung auf andere Organsysteme übertragen werden, könnten bei vollem Erfolg

des laufenden Projektes für ca. 50% aller konventionellen Röntgenuntersuchungen im Kindesalter strahlenfreie MR-Alternativen zur Verfügung gestellt werden.

Ansprechpartner: Prof. Dr. T. Rupprecht

## Radiation-free Imaging

### Fast magnetic resonance imaging techniques

The aim of the study is to develop fast magnetic resonance imaging (MRI) techniques to minimize radiation in diagnostic procedures. Children are more sensitive to radiation than adults. A fast chest MRI techniques was introduced (Dr. M. Wagner). If similar techniques can be applied to other body regions, the project will lead to radiation free alternative imaging methods for about 50% of the classical radiological procedures in children.

Contact: Prof. Dr. T. Rupprecht

#### Finanzierung / Funding

FUTUR

Firma MIPM

Siemens AG

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Rupprecht T, Kuth R, Böwing B, Gerling S, Stehr K, Wagner M, Rascher W (2000) Sedation and monitoring of pediatric patients undergoing open low field MRI. *Acta Paediatrica* 89: 1077-1081.

Rupprecht T, Böwing B, Wagner M (2001) Niederfeld-Magnetresonanztomographie in der pädiatrischen Radiologie - Möglichkeiten, Limitationen und Perspektiven. *Radiologe* 41: 427-433.

Rupprecht T, Wagner M, Rascher W (2001) Strahlenfreie Bildgebung bei pädiatrischen Patienten mit Verdacht auf Pneumonie Steady State Free Precession Projektions MR versus konventionelle Röntgen-Thoraxuntersuchung *Monatsschr Kinderheilkd* 149: 1198-1203.

Wagner M, Böwing B, Kuth R, Deimling M, Rascher W, Rupprecht T (2001) Low field thoracic MRI - a fast and radiation free routine imaging modality in children. *Magnetic Resonance Imaging* 19: 975-983.

#### Anhang / Appendix

##### Berufungen / Appointments

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Hofbeck, Berufung auf die C4-Professur für Kinderkardiologie der Universität Tübingen (1.10.2000).

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Böswald, Chefarzt der Kinderklinik am Franziskus-Hospital Münster (1.1.2000)

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Ries, Chefarzt der Kinderklinik Memmingen (1.11.2001).

##### Habilitationsverfahren

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Böswald, Antrittsvorlesung 24.2.1999.

Priv.-Doz. Dr. med. Jens Klinge, Antrittsvorlesung: 24.11.1999.

Priv.-Doz. Dr. med. Jörg W. Dötsch, Antrittsvorlesung: 17.10.2000.

Priv.-Doz. Dr. med. Holm Schneider, Antrittsvorlesung: 30.4.2001.

Priv.-Doz. Dr. med. Johann-Peter Haas, Antrittsvorlesung: 21.6.2001.

##### Dissertationen / Doctorate theses

Hertzberg, Holger, cand. med.: Zytostatikaresistenztestung bei Hochrisikoleukämiezellen. (09.02.1999).

Haas, Sunwint, cand. med.: Untersuchungen zur spontanen Prolactin- und Wachstumshormonsekretion bei Kindern mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung, neurosekretorischer Dysfunktion und komplettem Wachstumshormonmangel. (15.03.1999).

Enßle, Bettina, cand. med.: Untersuchung der Pollen- und Sporenkonzentrationen in Erlangen von 1987 - 1995. (24.03.1999).

Schupp, Christiane, cand. med.: Das Schädelhirntrauma bei Kindern: Klinische und apparative Prognosefaktoren. (27.04.1999).

Schleiß, Axel, cand. med.: Diabetes im Internet: Untersuchung virtueller Selbsthilfegruppen und Informationsangebote zum Thema Diabetes mellitus. (11.05.1999).

Hohenberger, Inga, cand. med.: Mineralcorticoide, Glucocorticoide und Progesterone im Plasma von unbehandelten Patienten mit Adrenogenitalem Syndrom. (08.06.1999).

Troyke, Markus, cand. med.: Bronchitis, Bronchiolitis, Bronchopneumonie - Krankheitsanalyse der Jahre 1986 - 1993. (08.09.1999).

Habash, Sonja, cand. med.: Visuell evozierte sensorisch und ereigniskorrelierte Potentiale bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1. (11.08.1999).

Posfay, Bernd, cand. med.: Visuell evozierte sensorische und ereigniskorrelierte Potentiale bei Patienten mit Hyperphenylalaninämie und Phenylketonurie. (15.09.1999).

Beil, Christiane, cand. med.: Klinische Unterschiede zwischen einzelnen Erregern bei kindlichen Pneumonien. (03.11.1999).

von Külmer, Katrin, cand. med.: Autonome kardiovaskuläre und periphere Nervenfunktionsstörungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Typ 1-Diabetes. (07.12.1999).

Hofmann, Roland, cand. med.: Risiken, perioperativer Verlauf und Gesamtergebnisse der operativen Ligatur des offenen Ductus arteriosus bei Frühgeborenen - Retrospektive Untersuchung an 229 Patienten mit persistierendem Ductus arteriosus. (27.01.2000).

Zakrewski, Johannes, cand. med.: Die Bedeutung bakterieller IgA1-Proteasen für Infektionen des oberen Respirationstraktes durch IgA1-Protease-positive Bakterien. (28.04.2000).

Bartel, Katja, cand. med.: Morbus Crohn und Wachstumsstörungen. (23.05.2000).

Friedrichs, Ingrid, cand. med.: Sinusitis im Kindesalter - Eine retrospektive Studie über Anamnese, Symptome, klinischen sowie laborchemischen Verlauf, röntgenologische Befunde, Therapie, Entlassungsmedikation sowie weitere Diagnosen bei 916 Patienten der Universitätskinderklinik in Erlangen. (27.06.2000).

Schlund, Christian, cand. med.: Kardiorespiratorische Funktionen in polysomnographischer Untersuchung bei Frühgeborenen im Vergleich zwischen zwei- und fünfständiger Ableitung. (27.06.2000).

Langkammerer, Manuela, cand. med.: Peritonealdialyse und extrakorporale Behandlungsverfahren in der pädiatrischen Akuttherapie: Indikationen, Verlauf und Ergebnis an der Universitätskinderklinik in Erlangen von 1989 - 1995. (04.07.2000).

Windschall, Daniel, cand. med.: Der Double Chambered Right Ventricle und seine Begleitfehlbildungen. (18.07.2000).

Winterstein, Stephan, cand. med.: Qualitätsmanagement in der pädiatrischen Diabetologie. Prozeß- und Ergebnisqualität an der Universitätsklinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche Erlangen. (18.07.2000).

Zepf, Christina, cand. med.: Suppression der Stickstoffmonoxid-Synthaseaktivität von pulmonalen Endothelzellen durch Stickstoffmonoxid in vitro. (06.09.2000).

Ploteny, Patrick, cand. med.: Die polysomnographische Untersuchung von asymptomatischen Frühgeborenen bei der Entlassung von der neonatologischen Intensivstation. (21.09.2000).

Müller, Arndt, cand. med.: Spiroergometrie in der Pädiatrie: Eignungstest eines Gerätes anhand nach Fontan herzchirurgisch operierter Kinder. (21.09.2000).

Böhm, Beate, cand. med.: Ballonvalvuloplastie der Pulmonalklappe. Kurz- und langfristige Ergebnisse der interventionellen Ballonvalvuloplastie bei verschiedenen Formen der valvulären Pulmonalklappenstenose im Kindesalter. (15.03.2001).

Peter, Fred, cand. med.: Klinische und diagnostische Kriterien bei Patienten mit Morbus Hirschsprung und chronischer Obstipation. (02.05.2001).

Schubert, Verena, cand. med.: Insulinpumpentherapie bei Kindern und Jugendlichen an der Universitätsklinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche der Universität Erlangen. (20.06.2001).

Bierler, Matthias, cand. med.: Visuell evozierte sensorische und ereigniskorrelierte Potentiale bei Legsthenie im Kindesalter. (11.07.2001).

Götz, Rita, cand. med.: Chronische Obstipation im Kindesalter. (09.08.2001).

Pompl, Uwe, cand. med.: Perkutane endoskopische Gastrostomie im Kindesalter. (12.09.2001).

Friedrich, Hubertus, cand. med.: Wirksamkeit und Verträglichkeit von Teicoplanin bei Früh- und Neugeborenen mit grampositiven Infektionen. (28.11.2001).

Wickles, Ottilie, cand. med.: Wertigkeit visuell evozierter Potentiale als Screeningverfahren bei Früh- und Neugeborenen. (28.11.2001).

Gebhard, Denis, cand. med.: Behandlung von Kindern mit pituitärem (menschlichem) Wachstumshormon in den Jahren 1970 - 1985 an der Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche in Erlangen. (11.12.2001).

Metzler, Markus, cand. med.: Untersuchungen zur Expression von Kaliumkanälen und Kaliumkanal- $\alpha$ -Untereinheiten in normalen und transformierten Mäusefibroblasten mittels kompetitiver reverse Transkriptase Polymerase-Kettenreaktion. (21.12.2001).

#### Abgeschlossene Facharztbildungen

10

#### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. Dr. W. Rascher:

Fachgutachter der DFG für das Fachgebiet Pädiatrie

Mitglied der Kommission A am BfArM

Mitglied der Kommission Arzneimittelsicherheit der DGKJ

Vorsitzender der Süddeutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V.

Vorstandsmitglied des Deutschen Instituts für Bluthochdruckforschung e.V.

Prof. Dr. J.D. Beck:

Mitglied der BFM Studienkommission

Prof. Dr. H.G. Dörr:

Mitglied im Vorstand der Arbeitsgemeinschaft für Kinder- und Jugendgynäkologie e.V.

Mitglied im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für das Neonatale Screening

Mitglied im Internationalen KIGS (Kabi International Growth Study) Board

#### Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

PD Dr. Jörg Dötsch, Jürgen Bierich Preis der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Endokrinologie, 1999

Dr. Ina Knerr, Förderpreis Pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetesgesellschaft, 1999

PD Dr. Jörg Dötsch, Young Investigator Award der European Society of Pediatric Endocrinology, 2000

PD Dr. Jörg Dötsch, Young Investigator Award der Deutschen Hochdruckliga, 2000

Dr. Ellen Schoof, Young Investigator Award der Deutschen Hochdruckliga, 2000

PD Dr. Jörg Dötsch, Thiersch-Preis der Universität Erlangen-Nürnberg, Dezember 2001

Prof. Wolfgang Holter, Nezelof Award der Histiocyte Society 2001

#### Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses

XI. Symposium on Pediatric Oncology and Immunology, Schloß Pommersfelden, 18.-19.6.1999

10./11. Epilepsieseminar, Juni 1999/ Juli 2000

7. Wissenschaftliche Tagung des Deutschen Instituts für Bluthochdruckforschung, Kloster Banz, 1.-2.10.1999

Schmerztherapie bei Kindern - Grundlagen und Standortbestimmung, Kloster Weltenburg, 29.-31.10.1999

Stem Cells and Treatment of Acute Leucemias in Childhood to celebrate opening of a Wilhelm Sander Therapy Unit, 13.11.1999

Hochfrequenz-Oszillationsventilation - Neue Beatmungsstrategien in der Therapie des ARDS in Pädiatrie und Neonatologie, 26.-27.1.2001/ 12-13.10.2001

12. Neuropädiatrisches Seminar, Juli 2001

EEG-Kurs 5.-7.12. 2001

#### Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

69./70/ 71./ 72. Fortbildungstagung für Pädiatrie, 17.4.1999/ 23.10.1999/ 1.4.2000/ 20.10.2001

Elektrokardiographie des Kindesalters, 10.-11.3.2000/ 9.-10.3.2001

Migräne - Aspekte einer Volkskrankheit von der Wiege bis zur Bahre, 8.7.2000

Nahrungsmittelallergie im Kindes- und Jugendalter, 11.11.2000

Psychotraumatologie und traumazentrierte Psychotherapie, 17.2.2001

Enuresis und Harninkontinenz, 12.9.2001

Hyposensibilisierung - Kunst oder Fehler?, 17.11.2001

#### Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

ELISA Prozessor (Tecan Gemini Workstation)

Echokardiographiesystem (Accuson Sequoia R 512)

Sonographiesystem (Accuson Sequoia R 512)



## Dermatologische Klinik mit Poliklinik Lehrstuhl für Haut- und Geschlechtskrankheiten

Department of Dermatology  
Chair of Skin and Venereal Diseases

Hartmannstraße 14, D-91052 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-33164  
Fax.: ++49 (0)9131/85-33854  
<http://www.derma.med.uni-erlangen.de>  
E-Mail: [gerold.schuler@derma.imed.uni-erlangen.de](mailto:gerold.schuler@derma.imed.uni-erlangen.de)

**Ansprechpartner / Contact:**  
Prof. Dr. Alexander Steinkasserer  
Tel.: ++49 (0)9131/85-36725  
Fax: ++49 (0)9131/85-35799  
E-Mail: [alexander.steinkasserer@derma.imed.uni-erlangen.de](mailto:alexander.steinkasserer@derma.imed.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Schuler, Gerold <i>Vorstand der Klinik / Chair of the Department</i>	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:gerold.schuler@derma.imed.uni-erlangen.de">gerold.schuler@</a>	-33661
Schell, Hermann	Prof. Dr. med.		32783
Michael Hertl	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:michael.hertl@derma.imed.uni-erlangen.de">michael.hertl@</a>	-39211
Fartasch, Manigé	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:manige.fartasch@derma.imed.uni-erlangen.de">manige.fartasch@</a>	-33839
Kiesewetter, Franklin	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:franklin.kiesewetter@derma.imed.uni-erlangen.de">franklin.kiesewetter@</a>	-32787
Simon, Miklos	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:miklos.simon@derma.imed.uni-erlangen.de">miklos.simon@</a>	-32707
Steinkasserer, Alexander	Prof. Dr. PhD.	<a href="mailto:alexander.steinkasserer@derma.imed.uni-erlangen.de">alexander.steinkasserer@</a>	-36725

### Forschungsschwerpunkte

- Experimentelle Immuntherapie (maligne Tumoren, Autoimmunerkrankungen)
- Immunologische Grundlagenforschung insbesondere auf dem Gebiete der Dendritischen Zellen, der Toleranzinduktion, der Mechanismen von Zellzyklus-Regulation der Allergie und HIV-1 vermittelte Signaltransduktion in T Zellen
- Bullöse Dermatosen
- Epidermale Barriere und Irritation
- Berufs- und Umweltdermatologie, Dermatoepidemiologie
- Dermatologie und Internet, Medizin Informatik
- Klinische Forschung

### Research Focus

- Experimental Immunotherapy (malignant tumors, autoimmune diseases)
- Basic research focuses on dendritic cells, induction of tolerance, mechanisms involved in cell cycle regulation, allergy and HIV-1 mediated signaling in T cells
- Bullous dermatoses
- Epidermal Barrier and Irritation
- Occupational and Environmental Dermatology, Dermato-Epidemiology
- Dermatology and Internet, Medical Computing
- Clinical Research

## 1. Experimentelle Immuntherapie

Ziel dieser Projektgruppe (**Leitung: Prof. G. Schuler**) ist die Entwicklung und klinische Prüfung innovativer immunologischer Therapieansätze insbes. zur Behandlung maligner Tumoren (Melanom als Modell) und viraler Erkrankungen (HIV). Die Therapieansätze beruhen auf dem Einsatz von autologen, aus Vorläufern im Blut gezüchteten Dendritischen Zellen (DZ). DZ sind auf die Stimulation von Immunantworten spezialisierte weiße Blutkörperchen, die nach Beladung mit Antigenen und Injektion u.a. zytotoxische T Zellen induzieren, die Tumorzellen oder durch Virus (z.B. HIV) infizierte Zellen zerstören können. Modifizierte DZ können Immunantworten aber auch abschalten und so Toleranz induzieren (siehe auch Projektgruppe PD Lutz), sodaß längerfristig DZ vielleicht auch zur Dämpfung überschießender Immunantworten und somit zur Therapie von Autoimmunerkrankungen und Allergien eingesetzt werden können. In zwei von uns initiierten Phase I Multicenterstudien wurden Patienten mit sonst nicht mehr beeinflussbarem metastasierendem malignem Melanom mit Tumorantigenen (Tumor-Peptid-) beladenen DZ, die nach einem von uns entwickelten und patentierten Verfahren gezüchtet wurden, vakziniert. Ergebnis dieser ersten beiden Impfstudien war das Fehlen starker Nebenwirkungen, der Nachweis der Induktion tumorspezifischer zytotoxischer T-Zellen („proof of concept“) und der Nachweis der Rückbildung von Metastasen. In einer dritten Phase I/II Studie wurde die Wirkung von DZ untersucht, die jetzt mit vielen Tumorpeptiden beladen waren, wobei erstmals auch die Induktion tumor-spezifischer sog. Typ 1 Helfer T Zellen gezeigt werden konnte. Die klinische Wirksamkeit dieses innovativen Therapieansatzes wird derzeit in einer randomisierten Phase II/III Multicenterstudie (siehe: [www.dkfz.de/Dendritische-Zellen/](http://www.dkfz.de/Dendritische-Zellen/)) an 238 Patienten objektiv überprüft. In Vorbereitung ist insbes. der klinische Einsatz von mit Gesamt-Tumor RNA transfizierten DZ, die durch Erfassung des gesamten Antigenpektrums des Tumors effektiver sein dürften als die nur mit einzelnen definierten Tumorantigenen beladene DZ. Zur klinischen Umsetzung von in der Grundlagenforschung erarbeiteten Therapieansätzen wurden mehrere miteinander kooperierende Arbeitsgruppen etabliert. Die Arbeitsgruppe Experimentelle Immuntherapie - GMP (**Leitung: OÄ Dr. Schuler-Thurner, Vertretung Dr. Berger; TAs Fr. Schreiner, Fr. Hirsch, Fr. Ullmann, Fr. Urlacher, Fr. Stoica, Fr. Hamann und Fr. Licha**), ist für die klinische Applikation der Methodik verantwortlich und züchtet in spezialisierten Reinraumlaboratorien dem sogenannten GMP (Good Manufacturing Practice) Standard entsprechend die DZ aus Vorläufern des Blutes und belädt diese mit Antigenen, d.h. sie stellt die Vakzine her. Die nationale und internationale Patienten-Rekrutierung wird von Fr. Dr. Schuler-Thurner koordiniert, die auch für die Erarbeitung von Studienprotokollen, Labor-SOPs und Case Report Forms sowie deren Umsetzung zuständig ist. Ein weiteres Aufgabengebiet dieser Gruppe stellt in Kooperation mit Drs. Berger, Bender, Händle, Schultz und TA Fr. Leisgang

das Immunomonitoring (Elispot, FACS-Analysen, Tetramer-Färbungen, Proliferationsassays, CTL-Assays, usw.) dar, um zu evaluieren, ob antigenspezifische Immunantworten im behandelten Patienten induziert werden und wie diese sich unter Therapie entwickeln. Die klinische Betreuung der Patienten erfolgt durch OÄ Dr. Schuler-Thurner und Hr. Dr. Berger in Zusammenarbeit mit den jeweiligen Ärzten und Oberärzten der Stationen. Eine weitere Einheit (**Hr. Dr. Maczek, TA Fr. Hamann**) hat die hauseigene Produktion von tetrameren MHC Peptidkomplexen für das Immunomonitoring etabliert und charakterisiert sowohl spontane als auch durch die Immuntherapie induzierte T-Zell-Antworten. **Dr. Steinmann und Dr. Dieckmann** mit TA Fr. Licha und Fr. Stoica befassen sich mit der Anzucht von Tumorzellen für das Immunomonitoring bzw. als Antigenquelle. Eine weitere Aufgabe dieser Gruppe stellt die immunhistologische Aufarbeitung (**Dr. Lüftl, TA Fr. Licha**) von Gewebeproben, die im Rahmen der laufenden klinischen Studien gewonnen wurden, dar. Hr. Mehrere Gruppen betreiben Grundlagenforschung zwecks konsequenter Weiterentwicklung der DZ Vakzinationsmethode. **Dr. Feuerstein** etablierte die Verwendung von "ready for use" fertig vorbeladenen und eingefrorenen, reifen DZ. **Dr. Strobel** etablierte unterschiedlichste Methoden zur Transduktion von DZ und ist mit der präklinischen Vorbereitung einer neuen DZ-Vakzinationsstudie (RNA-Transfektion) befasst. Die Arbeitsgruppe von **Dr. Dieckmann (TA Fr. Plöttner und cand. med. Maronna)** untersucht mittels Peptid-MHC I Komplex-spezifischer Fab/Phagen Konstrukte die Quantität, Kinetik und Stabilität der Peptid-MHC I Komplexe auf DZ. Diese Untersuchungen sollen den Einfluß der Dichte dieser Peptid-MHC Komplexe auf die Fähigkeit, hochaffine CTL zu generieren, klären und sind für die Optimierung von DZ-Vakzinationstherapien von weitreichender Bedeutung. Ein weiteres Arbeitsgebiet dieser Gruppe ist die Untersuchung humaner regulatorischer CD4+CD25+ T-Zellen, welche Immunantworten unterdrücken. Ein Schwerpunkt ist die Verbesserung des Monitorings dieser Zellen im Blut sowie deren effektive Expansion und Klonierung, um damit Ihren klinischen Einsatz bei Krebs (Depletion bzw. Blockade in vivo zur Verbesserung von Impfungen) sowie Autoimmunerkrankungen und Transplantationen (Induktion der Zellen in vivo oder adoptiver Transfer) zu ermöglichen. Die Arbeitsgruppe von **Dr. Berger (AIP Plaza und cand. med. Bauer)** untersucht die spontane und Chemotherapie-induzierte Immunantwort gegen das maligne Melanom. Es sollen u.a. solche Patienten identifiziert werden, bei denen immuntherapeutische Ansätze (z.B. DZ-Vakzinierungen) besonders erfolgversprechend sind. Daneben wird die Rolle von zytotoxischen T-Zellen in der Pathogenese der Vitiligo und bei Halo-Nävi untersucht. Weiteres Arbeitsgebiet in Kooperation mit der Exp. Immuntherapiegruppe (siehe oben) ist die Etablierung neuer DZ-Reifungsstimuli und deren genaue Untersuchung, um die Qualität der DZ für künftige klinische Studien weiter zu verbessern und optimale immunisierende als auch tolerisierende DZ zu identifizieren. Die Arbeitsgruppe von **Dr. Schultz**

(MTLA Müller, MTLA Emmerling, ÄiP Bouveret und cand. med. Bernhard Ring) untersucht, wie sich die Induktion tumorspezifischer CD4+ T-Lymphozyten mittels Peptid-beladener DZ in vitro optimieren lässt. Desweiteren sollen neue CD4+ T-Zell-Epitope beim malignen Melanom identifiziert und eine Analyse der CD4+ T-Zellantwort in Melanompatienten durchgeführt werden. Dabei wird insbesondere die Interaktion zwischen CD4+ Helfer-T-Zellen und Tumorzellen eingehend analysiert. Die Arbeitsgruppe von Dr. Jenne (AIP Thumann, TA Schwank, cand. med. Moc und cand. med. Humrich) beschäftigt sich mit dem sog. „cross priming“ durch Beladung von DZ mit nekrotischen bzw. apoptotischen Zellen als Vorbereitung für entsprechende klinische Studien.

### Experimental Immunotherapy

The aim of this project group (leader: Prof. G. Schuler) is the development of new innovative immunotherapies based on dendritic cells (DC). DC are specialized white cells and able to induce antigen-specific cytotoxic and helper T cell responses upon antigen loading ex vivo and injection into the patient. DC – primarily those generated from monocytic precursors in peripheral blood according to a method that has been developed by our group – are currently used to vaccinate patients against cancer (melanoma as a prime model), and will soon be used to treat viral infections (e.g. HIV). As DC can also be modified to induce tolerance rather than immunity on a longer perspective DC might also be used for the treatment of transplantation reactions, autoimmune disorders and allergies. We provided in two initial studies the “proof of concept” that tumor antigen-specific cytotoxic T cells can be induced by tumor-peptide loaded DC even in end stage melanoma patients without significant toxicity, and might induce regression of metastases. A follow-up study using DC loaded with multiple peptides confirmed these results, and demonstrated that tumor-antigen specific IFN gamma producing type 1 helper T cells are readily induced. The clinical efficacy of this approach is currently objectively tested in a randomized multicenter trial in which a total of 238 stage IV melanoma patients will be treated. Several research groups are involved in the translation of basic research results into clinical applicability. The immunotherapy group headed by OÄ Dr. Schuler-Thurner (Dr. T. Berger, TAs Fr. Schreiner, Fr. Hirsch, Fr. Ullmann, Fr. Urlacher, Fr. Stoica, Fr. Hamann und Fr. Licha) is responsible for the GMP production and quality control of the DC vaccine, and in collaboration with Drs. Händle, Bender, Maczek, Schultz and TA Leisgang and TA Hamann also for the immunomonitoring. Dr. Steinmann und Dr. Dieckmann and TA Fr. Licha und Fr. Stoica are responsible for tumor cell culture, Dr. Lüftl (and TA Fr. Licha, Fr. Vieth) for the (e.g. immunohistological) analyses of tumor tissue. The DC vaccination strategy is further

developed by basic and preclinical research in several areas. Dr. Feuerstein developed the optimal cryopreservation of antigen-loaded DC aliquots. Dr. Strobel established several transduction methods in order to genetically modify DC. She is now involved in the preclinical preparation for the clinical use of RNA-transduced DC. Besides defined RNA coding for certain tumor antigens we will also employ total tumor RNA which might be particularly effective by exploring the whole antigenic repertoire of the tumor. The group of Dr. Dieckmann (TA Plöttner and cand. med. Maronna) analyses the correlation between antigen loading of DC and their capacity to induce CTL responses with the help of peptide-MHC I complex-specific Fab/Phage-constructs. An additional topic of this group are the so called CD4+CD25+ regulatory T cells. Investigations are under way to manipulate these cells to allow for an enhanced vaccination effect (by blocking or depleting them) or for suppressing immunity (by stimulating and/or expanding them) to treat transplantation reactions, autoimmunity, and allergy. Dr. Berger's group (AIP Plaza, cand. med. Bauer, as well as several members of the immunotherapy group in their spare time) analyses the spontaneous- or chemotherapy-induced immune reaction against melanoma as well as the role of CTLs in the pathogenesis of vitiligo and in halo-nävi. In addition, the establishment of optimal maturation stimuli for DC to improve the quality of the cancer-vaccine and to develop tolerizing DC is a major focus. The major interests of the research group of Dr. Schultz (MTLA Esther Müller, MTLA Sonja Emmerling, ÄiP Carolin Bouveret, cand. med. Bernhard Ring) are the identification of tumour-specific antigens and the role of CD4+ T-lymphocytes in tumour rejection. The focus is on the identification of new HLA class II epitopes and the induction of CD4+ helper T cells by peptide-loaded DC. The group of Dr. Jenne (AIP Thumann, cand. med. Moc, cand. med. Humrich, TA Schwank) concentrates on the so called “cross-presentation” of antigens notably by comparing loading of DC with necrotic and/or apoptotic cells in comparison with total tumor mRNA.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. R.M. Steinman, The Rockefeller University, New York, USA

Prof. Dr. Eli Gilboa, Center for Genetic and Cellular Therapies, Duke Univ., Durham, NC, USA

Prof. Dr. J. Banchereau, Baylor Institute for Immunology Research, Dallas, Texas, USA

Prof. Dr. T. Boon, Dr. P. van der Bruggen and Dr. V. Stroobant, Ludwig Institute of Cancer Research, Brussels, Belgium

Prof. Kris Thielemans und Dr. Jurgen Corthals, Free University of Brussels, Belgium

Prof. Dr. A. McMichael, Dr. V. Cerundolo, Inst. of Molecular Medicine, Univ. Oxford, GB

Dr. David Chao, Prof. Jonathan Austyn, University of Oxford, GB

Prof. Dr. G. Stingl, Department of Dermatology, Univ. of Vienna, Vienna, Austria

Prof. Dr. P. Fritsch, N. Romani, Dept. of Dermatology, Univ. of Innsbruck, Austria

Prof. H.R. Hoogenboom, Dept. of Pathology, Maastricht University, Maastricht, Netherlands

Dr. Ambros Hügin, University of Geneva, Switzerland

Dr. Martine Bagot, Dermatology de Creteil, France

#### Finanzierung / Funding

BMBF, 01 GE 9911 „Immuntherapie des Melanoms unter Verwendung von dendritischen Zellen“

EU, FMRX CT96 0053 „EUNIDI, Induction of anti-viral and anti tumor immunity and transplantation tolerance“

Mildred Scheel Stiftung, T II/97/Schu I „Immunization with Mage-3A1 peptide-loaded dendritic cells of HLA-A1 patients with stage IV malignant melanoma“

DFG, SCHU 1264/2-1 „Melanom, CD4+ T-Zellen, Peptid, Vakzination“

Wilhelm-Sander-Stiftung, 1999.130, „Antigenbeladung Dendritischer Zellen zur Tumorkonzinierung“

Deutsche Krebshilfe, 70-2592Scha I, „Vakzination mit peptid-beladenen, dendritischen Zellen im Vergleich zu einer Monochemotherapie mit DTIC als First-Line-Therapie des metastisierenden Melanoms“

Marohn-Siftung, „C T C L“

Novartis Stiftung, „Immunization with Mage-3A2 peptide loaded dendritic cell of HLA-A2+ patients with stage IV malignant melanoma“

Cancer Research Institute, "Vaccination of HLA-A1, -A2 or -A3+ stage III/IV melanoma patients with tumor peptide-loaded autologous dendritic cells that are generated in the absence or presence of TRANCE/RANK-L"

Versch. Firmen, Klinische Forschung

Novartis, „Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von 1%iger SDZ ASM 981 Creme“

Merix Bioscience, „Forschungsvereinbarung Merix Bioscience“

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Chaux, P., Luiten, R., Demotte, N., Vantomme, V., Stroobant, V., Traversari, C., Russo, V., Schultz, E., Cornelis, G.R., Boon, T. and van der Bruggen, P. (1999). Identification of five MAGE-A1 epitopes recognized by cytolytic T lymphocytes obtained by in vitro stimulation with dendritic cells transduced with MAGE-A1. *J. Immunology* 163: 2928-2936.

Thurner, B., Haendle, I., Röder, C., Dieckmann, D., Keikavoussi, P., Jonuleit, H., Bender, A., Maczek, C., Schreiner, D., von den Driesch, P., Bröcker, E.B., Steinman, R.M., Enk, A., Kämpgen, E., and Schuler, G. (1999). Vaccination with Mage-3A1 peptide-pulsed mature, monocyte-derived dendritic cells expands specific cytotoxic T cells and induces regression of some metastases in advanced stage IV melanoma. *J. Exp. Med.* 190: 1669-1678.

Thurner, B., Röder, C., Dieckmann, D., Heuer, M., Kruse, M., Glaser, A., Keikavoussi, P., Kämpgen, E., Bender, A., and Schuler, G. (1999). Generation of large numbers of fully mature and stable dendritic cells from leukapheresis products for clinical application. *J. Immunol. Methods.* 223: 1-15

Feuerstein, B., Berger, T.G., Maczek, C., Röder, C., Schreiner, D., Hirsch, U., Händle, I., Leisgang, W., Glaser, A., Kuss, O., Diepgen, T.L., Schuler, G., and Schuler-Thurner, B. (2000). A method for the production of cryopreserved aliquots of antigen-preloaded, mature dendritic cells ready for clinical use. *J. Immunol. Methods* 245:15-29.

Jenne, L., Arrighi, J-F., Jonuleit, H., Saurat, J.H., Hauser, C. (2000). Dendritic cells containing apoptotic melanoma cells prime human CD8+ T cells for efficient tumor cell lysis. *Cancer Research* 16: 4446-4452.

Schuler-Thurner, B., Dieckmann, D., Keikavoussi, P., Bender, A., Maczek, C., Jonuleit, H., Röder, C., Händle, I., Leisgang, W., Dunbar, R., Cerundolo, V., von den Driesch, P., Knop, J., Bröcker, E.B., Enk, A., Kämpgen, E., and Schuler, G. (2000). Mage-3 and influenza-matrix peptide-specific cytotoxic T cells are inducible in terminal stage HLA-A2.1+ melanoma patients by mature monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol.* 165: 3492-3496.

Schultz, E.S., Lethé, B., Cambasio, C.L., van Snick, Jaques, Chaux, P., Corthals, J., Heirman, C., Thielemans, K., Boon, T., and van der Bruggen, P. (2000). A MAGE-A3 peptide presented by HLA-DP4 is recognized on tumor cells by CD4+ cytolytic T lymphocytes. *Cancer Research* 60: 6272-6275.

Strobel I., Krumbholz M., Menke A., Hoffmann E., Dunbar P.R., Bender A., Hobom G., Steinkasserer A., Schuler G., Grassmann, R. (2000). Efficient expression of the tumor-associated antigen MAGE-3 in human dendritic cells using an avian influenza virus vector. *Human Gene Therapy* 11: 2207-2218

Strobel I., Berchtold S., Götze A., Schulze U., Schuler G., Steinkasserer A. (2000). Human dendritic cells transfected with either RNA or DNA encoding influenza matrix protein M1 differ in their ability to stimulate cytotoxic T lymphocytes. *Gene Therapy* 7: 2028-2035

Andersen, M.H., Keikavoussi, P., Bröcker, E.B., Schuler-Thurner, B., Jonassen, M., thor Straten, P., Becker, J.C., and Kämpgen, E. (2001). Induction of systemic CTL responses in melanoma patients by dendritic cell vaccination: Correlation between disease progression and cessation of CTL responses. *Int. J. Cancer* 94: 820-824.

Bancherau, J., Schuler-Thurner, B., Palucka, A.K., and Schuler, G. Dendritic cells as vectors for therapy. (2001). *Cell* 106: 271-274 (Review).

Chaux, P., Lethé, B., van Snick, J., Corthals, J., Schultz, E.S., Cambasio, C.L., Boon, T., and van der Bruggen, P. (2001). A MAGE-1 peptide recognized on HLA-DR15 by CD4+ T cells. *Eur. J. Immunology* 31: 1910-1916.

Dieckmann, D., Plöttner, H., Berchtold, S., Berger, T., and Schuler, G. (2001). Ex vivo isolation and characterization of CD4+CD25+ T cells with regulatory properties from human blood. *J. Exp. Med.* 193, 1303-1310.

Glaser, A., Schuler-Thurner, B., Feuerstein, B., Zingsem, J., Zimmermann, R., Weisbach, V., Eckstein, R. (2001). Collection of MNCs with two cell separators for adoptive immunotherapy in patients with stage IV melanoma. *Transfusion* 41:117-122.

Jenne, L., Arrighi, J-F., Sauter, B., Kern, P. (2001). Unfractionated E. multilocularis Peptide to pulse Dendritic Cells in order to generate antiparasitic CTL. *Parasite Immunology* 23: 195-202.

Jonuleit, H., Giesecke-Tuettenberg, A., Tüting, T., Schuler-Thurner, B., Stuge, T.B., Paragnik, L., Kandemir, A., Lee, P.P., Schuler, G., Knop, J., and Enk, A.H. (2001). A comparison of two types of dendritic cell as adjuvants for the induction of melanoma-specific T-cell responses in humans following intranodal injection. *Int. J. Cancer* 93:243-251.

Li, J., Schuler-Thurner, B., Schuler, G., Huber, C., Seliger, B. (2001). Bipartite regulation of different components of the MHC class I antigen-processing machinery during dendritic cell maturation. *Int. Immunol.* 13: 1515-1523.

Schultz, E.S., Yi, Z., Knowles, R., Traversari, C., Boon, T., and van der Bruggen, P. (2001). A MAGE-A3 peptide presented to cytolytic T lymphocytes by both HLA-B35 and HLA-A1 molecules. *Tissue Antigens* 57: 103-109.

#### Patente / Patents

Patent family I ("Cultivation of Dendritic Cell Precursors") [U.S. application 7/861,612; U.S. application 07/981,357; U.S. application 08/040,677; U.S. patent No. 5,851,756; U.S. patent No. 5,994,126; WO 93/20185; AU 687733; CA 2,133,409; EP 93911581.2; JP 517,738].

Patent family II ("Production of Mature Dendritic Cells from Immature Dendritic Cells with a Maturation factor") [U.S. application 08/600,483; U.S. application 60/063,402; U.S. application 09/179,504; EP 98120339.1]. Further applications at an earlier stage exist in the areas "Freezing of Dendritic Cells", "RNA electroporation", "Regulatory T cells", "Dendritic Cell generation in closed systems", and "Use of an influenza vector to transduce Dendritic Cells".

## 2. Experimentelle Dermatologie

Dieser Bereich (Leitung Prof. A. Steinkasserer) umfasst die immunologische Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Dendritischen Zellen, der Toleranzinduktion, der Mechanismen der Zellzyklus-Regulation, der Allergie sowie der HIV-1 vermittelten Signaltransduktion in T Zellen. Aufgabe ist einerseits die Grundlagen für zukünftige innovative Therapiekonzepte zu schaffen und andererseits die biologische Funktion der Dendritischen Zellen grundlegend mit Hilfe molekularbiologischer, molekulargenetischer sowie biochemischer und immunologischer Methoden zu untersuchen. In der Projektgruppe (Dr. Berchtold, Dipl. Biol. Lechmann, Mühl-Zürbes, Golka, Zinser) stehen neue, funktionell relevante Moleküle der Dendritischen Zelle im Mittelpunkt. Ein Schwerpunkt ist hierbei die Erforschung der biologischen Funktion des besten Markers für reife DZ, dem Oberflächenmolekül CD83. Hierbei konnten wir erstmals zeigen, dass CD83 tatsächlich für die immunstimulatorische Funktion von reifen DZ äußerst wichtig ist. Eine weitere Projektgruppe (Dr. Kobelt, Dr. Kruse, Kuhnt, Turza) untersucht die Rolle der

Dendritischen Zellen bei der HSV-1-Infektion. Dabei wurde ein neuer, bisher nicht bekannter viraler "Immune escape" Mechanismus identifiziert. Nämlich, dass in HSV-1 infizierten DZ CD83 spezifisch degradiert, welches interessanterweise mit einer verminderten T-Zell-Stimulation einhergeht.

**Der Schwerpunkt der Arbeitsgruppe von PD Dr. Lutz, Dipl. Biol. Menges, Rössner, Pech, Voigtländer,** liegt auf Untersuchungen zur Toleranzinduktion mittels DZ in der Maus. Hierbei sollen die Grundlagen für spätere Therapien am Menschen gelegt werden, um einerseits Transplantatabstossungen zu verhindern, aber auch Autoimmunerkrankungen zu behandeln. Dabei gelang es eine neue sehr effektive und einfache Methode zu beschreiben, welche die Generierung von bis zu  $5 \times 10^8$  DC je Maus erlaubt. Durch Modifikationen dieser Standardmethode konnten spezifisch unreife DZ gezüchtet werden. In Kokulturen mit allogenen T-Zellen induzierten diese unreifen DZ eine Form der T-Zell Toleranz (Anergie), die auch zur Verzögerung der Abstoßung von allogenen Herztransplantaten führte. Bei der Übertragung dieses Toleranzsystems auf die Peptid-spezifische Experimentelle Autoimmun-Enzephalomyelitis (EAE) erwies sich jedoch eine partielle Reifungsinduktion der DZ von Vorteil, da dadurch eine bessere Peptidbeladung gewährleistet war. Repetitive Injektionen solcher semi-reifer DZ führten zur vollständigen und Antigen-spezifischen Verhinderung der EAE. Dabei stellte sich heraus, daß als Toleranzmechanismus dieser DZ nicht Anergie, sondern die Induktion regulatorischer, IL-10-produzierender T-Zellen zu Grunde liegt.

Der Fokus des Labors von **PD Dr. Funk, Samuel, Verdoodt, Weber, Rauch,** sind die Signalwege, die den Zellzyklus von Säugetierzellen regulieren. Speziell konzentriert sich diese Gruppe auf die Mechanismen, die beim Übergang von einer Zellzyklusphase in die nächste (G1- zu S-Phase und G2-Phase zu Mitose) wie auch bei der Balance zwischen Zellzyklusblock und Apoptose eine Rolle spielen. Derzeit werden drei untereinander verzahnte Schwerpunkte verfolgt: (I) Die Analyse funktioneller Interaktionen des Cyclin-Kinase-Inhibitors p21<sup>CIP1</sup> in Epithelzellen und der Effekt dieser Interaktionen auf die DNA-Schaden-Antwort, zelluläre Transformation und Apoptose. (II) Die Untersuchung funktioneller Eigenschaften des INK4a/ARF-Tumorsuppressorlocus bei der Stimulation p53-abhängiger und -unabhängiger Signale sowie die Prävalenz und Art der Inaktivierung der INK4a- und ARF-Tumorsuppressoren in humanen Melanomen. (III) Die Identifizierung der molekularen Signalwege in der T-Zell-Anergie und die spezifische Rolle basaler Zellzyklusregulatoren bei T-Zell-Anergie versus Quieszenz. Die detaillierte Aufdeckung dieser Fragen ist zentral für das Verständnis der Kernmechanismen, die beim Erhalt genetischer Stabilität von Zellen eine Rolle spielen, und hat daher viele Implikationen für die Entwicklung neuer genetischer und immunologischer Anti-Tumortherapien.

Das *nef*-Gen der Human- und Affen-Immundefizienzviren und dessen Signaltransduktion steht im Mittelpunkt der Arbeitsgruppe von **PD Dr. Baur, Wolf, Witte, Laffert, Blume**

**Stromer, Trapp,** welches für das Fortschreiten der HIV/SIV-Infektion essentiell ist. Dies konnte sowohl im Affen-Tiermodell als auch durch Befunde am Menschen gezeigt werden. Einmal exprimiert, interagiert Nef mit Signalproteinen der Zelle, mindert die Expression von T-Zell-Oberflächenrezeptoren (CD4 und MHC I) und verstärkt die Infektiosität viraler Partikel. Die Arbeitsgruppe fand eine direkte Assoziation von HIV mit der Zeta-Kette des T-Zell-Rezeptors und konnte zeigen, daß beide Proteine zusammen zu einer Expression des Fas-Liganden führen. Diese Daten implizierten, daß Nef einen Signalkomplex mit dem T-Zell-Rezeptor eingeht, welcher eine Antigen-vermittelte Stimulierung des T-Zell-Rezeptors imitiert und somit die Expression des Fas-Liganden verursacht. Neuere Daten deuten darauf hin, daß Nef die HIV-Replikation im T-Zell-Kompartiment steigert, nachdem es von Dendritischen Zellen übertragen wurde. Der zugrundeliegende Mechanismus ist nicht bekannt. Die Arbeitsgruppe fand nun, daß eine natürlich vorkommende Aminosäure-Variabilität in der sogenannten PxxP-Region von Nef (R zu T an Position 71) die Nef-vermittelte Steigerung der HIV-Replikation fast vollkommen aufhebt, unabhängig davon ob die T-Zellen direkt - oder über Dendritische Zellen infiziert wurden. Die Studie impliziert, daß unterschiedliche funktionelle und strukturelle Isoformen von Nef existieren, welche die HIV-Replikation im T-Zell-Kompartiment modulieren.

Das Hauptinteresse der Arbeitsgruppe von Frau **Dr. Mahler** liegt auf dem Gebiet der Typ I-Allergien. Die natürlichen Allergenquellen (z.B. Baum- und Gräserpollen, pflanzliche Nutritiva, Milben und Tierepithelien) enthalten jeweils verschiedene Einzelallergene, gegen die eine individuell unterschiedliche Sensibilisierung bei allergischen Patienten vorliegt. Der Schwerpunkt der Forschungstätigkeit dieser Projektgruppe ist die Verbesserung von Diagnostik und Therapie von Typ I-Allergien basierend auf der immunologischen und molekularbiologischen Charakterisierung von Typ I-Allergenen. Diese dient insbesondere der rekombinanten Expression von Allergenen und Herstellung genetisch-modifizierter hypoallergener Allergenderivate, die die Grundlagen für eine verbesserte Allergiediagnostik (CRD=Component-resolved diagnosis) und -Therapie (CRT=Component-resolved therapy) auf Einzelallergen-Niveau darstellen. Diese werden bereits in vitro in der erweiterten Allergiediagnostik unserer Patienten und präklinisch in vivo im Tiermodell zur Untersuchung der Immunogenität von Allergenpräparationen eingesetzt. Die Arbeitsgruppe von **Dr. Jenne, Moc, Humrich, Schwank, Thumann** beschäftigt sich mit der Interaktion von DZ mit viralen Vektoren, welche für die genetische Modifikation von DZ eingesetzt werden könnten. Interessanterweise, verhindern verschiedene dieser Vektoren die DZ-vermittelte Immunstimulation von T-Zellen. Dies schließt Vaccinia-Vektoren mit ein. Ein weiterer Schwerpunkt ist das sogenannte „cross priming“ von Antigenen sowie die Beladung von DZ mit nekrotischen bzw. apoptotischen Zellen.



## Experimental Dermatology

This research unit (head: Prof. A. Steinkasserer) focuses on the basic research of dendritic cells, induction of tolerance, mechanisms involved in cell cycle regulation, allergy and HIV-1 mediated signaling in T cells. The aim of this research area is several fold. The establishment of new basics for future therapy concepts and the investigation of fundamental biological properties of dendritic cells using molecular biological, biochemical and immunological methods. The project group of **Dr. Berchtold, Dipl. Biol. Lechmann, Mühl-Zürbes, Golka, Zinser** focuses on new, functionally relevant DC-specific molecules. A major aim is the functional characterization of CD83 which is the best known marker for mature DC. In this respect we could show for the first time, that CD83 is indeed very important for the immunostimulatory capacity of mature DC. The project group of **Dr. Kobelt, Dr. Kruse, Kuhnt, Turza** analyses the interaction between DC and viruses, in particular in respect to the HSV-1 infection. A new immune-escape mechanism could be detected, namely that in HSV-1 infected DC the surface molecule CD83 is completely degraded, which interestingly correlates with a reduced immuno-stimulatory capacity of these infected DC.

The major interest of the research group of **PD. Dr. Lutz, Dipl. Biol. Menges, Rössner, Voigtländer** is the induction of immunological tolerance by DC in the mouse. These investigations are supposed to prepare the basis for later therapies in humans to prevent graft rejection and treat autoimmune disorders. This group developed a new, simple and efficient method to generate as many as  $5 \times 10^8$  DC per mouse. By modification of this standard method the group succeeded in developing several methods to specifically generate immature DC. In co-cultures with T cells these immature DC induced T cell tolerance (anergy), which led to a delayed rejection of heart allografts. When this protocol was adapted for the peptide-specific treatment of Experimental Autoimmun-Encephalomyelitis (EAE), it became clear that partial maturation of DC is advantageous for peptide loading. Repetitive injections of semi-mature DC completely and antigen-specifically prevented mice from EAE. In this case, however, the T cell tolerance mechanism was not anergy but induction of IL-10-producing regulatory T cells.

The focus of the laboratory of **PD. Dr. Funk, Samuel, Verdoodt, Weber, Rauch**, are the signaling pathways regulating the mammalian cell cycle. In particular they concentrate on the mechanisms involved in the cell's transition of one cell cycle phase into the next (G1- to S-phase and G2-phase to mitosis) as well as on the balance between cell cycle arrest and apoptosis. Currently three linked topics are being pursued: (I) The analysis of functional interactions of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21<sup>CIP1</sup> in epithelial cells, and the effect of these interactions on the DNA damage response, cellular transformation, and

apoptosis. (II) The investigation of the functional properties of the INK4/ARF tumor suppressor locus in stimulating p53-dependent and -independent signals, and the frequency and mode of inactivation of the INK4a and ARF tumor suppressors in human melanoma. (III) Dissection of the molecular pathways governing T-cell anergy, and the specific role of basal cell cycle regulators in T-cell anergy versus quiescence. Unravelling these questions in detail is pivotal for the understanding of the core mechanisms involved in maintaining genetic stability of cells and thus has broad implications for the design of novel genetically and immunologically based anti-cancer therapies.

The *nef* gene of human and simian immunodeficiency viruses is the major research interest of the group of **PD. Dr. Baur, Wolf, Witte, Laffert, Blume Stromer, Trapp**, which is crucial for progression of HIV/SIV infection. This has been demonstrated in animal models and HIV-infected humans. Once expressed, Nef interferes with signal transduction pathways, down-modulates the cell surface receptors CD4 and MHC-I and enhances virion infectivity. The contributions of these effects to disease progression, however, are not fully understood.

This group has analyzed in particular the mechanism of Nef-mediated T cell activation and its functional consequences and found a direct association of HIV-1 Nef with the Zeta-chain of the TCR complex and could show that both proteins are required for HIV-mediated upregulation of FasL. Expression of FasL through Nef depended upon the integrity of the immunoreceptor- tyrosine-based activation motifs (ITAMs) of the TCR-zeta chain. These data imply that Nef can form a signalling complex with the TCR, which bypasses the requirement of antigen to initiate T cell activation and subsequently upregulation of FasL expression. Recent evidence indicated that Nef enhances replication in the T cell compartment after the virus was transmitted from dendritic cells. The underlying mechanism, however, is not clear. We found that a natural variability in the proline rich motif (R71T) profoundly modulated Nef-stimulated viral replication in primary T cells, either infected directly or via immature dendritic cells. The data of this group suggest that functionally and conformationally distinct Nef isoforms modulate HIV replication on the interaction level with the TCR signaling environment once the virus enters the T cell compartment.

Type I allergies are the major research interest of **Dr. Mahler's** group. Natural allergen sources (e.g. tree- and grass-pollen, plant-derived nutritives, mite and animal dander) each contain several allergens, to which allergic patients exhibit different sensitization profiles. The focus of this research group is the improvement of diagnosis and therapy of Type I-allergies based on the immunological and molecular characterization of allergens which enables the production of recombinant allergens and hypoallergenic derivatives. These allow an improved diagnosis (CRD=component-resolved diagnosis) and treatment (CRT=component-resolved

therapy) of type I-allergies based on a single allergen level already applied in our patients for in vitro diagnosis and in preclinical studies for immunogenicity in animal models. The group of Dr. Jenne, Moc, Humrich, Schwank, focuses on the interaction between DC and viral vectors which could be used for the genetic modifications of DC. Interestingly, several of these vectors, including vaccinia virus derived vectors, interfere with the biology of DC and inhibit their T cell stimulatory function. In addition this group concentrates on the so called "cross-presentation" of antigens and the loading of DC with necrotic and/or apoptotic cells.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. N. Bhardwaj, The Rockefeller University, New York, USA

Prof. Dr. Ch. Heufler, Department of Dermatology, Univ. Innsbruck, Innsbruck, Austria

Prof. Dr.J.M. Austyn, Nuffield Dept.of Surgery, Univ. of Oxford, Oxford, GB

Prof. Dr. C.G. Figdor, Tumor Immunology, University Hospital Nijmegen, Nijmegen, NL

Prof. Dr. R. Valenta, Prof. Kraft, Prof. Duchene, Inst. of Pathophysiology, Univ. of Vienna

Prof. Dr. A. McShea, Prof. D. Galloway, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, USA

Dr. Jason-Thomas Eppel, The Institute for Systems Biology, Seattle, USA

Dr. Rajiv Kumar, Karolinska Institute, Stockholm, Schweden

Prof. Matija Peterlin, University of California, San Francisco, USA

Dr. Rebeca Geffin, Department of Pediatrics, University of Miami USA

Dr. P. Leenen, Erasmus University, Rotterdam, Netherlands

#### Finanzierung / Funding

DFG, FU 342/2-1, „Charakterisierung von funktionellen Interaktionen des Cyclin-Kinase Inhibitors p21“

EU, QLK2-CT-1999-51447, "Role of HIV-1 Protein in the processing of Gag/Env"

EU, QLK2-CT-2000-01630, „The HIV-1 pathogenicity factor Nef as a novel therapeutic target“

EU, QLK2-CT-2000, „Quality of Life and Management of Living Resources“

Else-Kröner-Stiftung, „Funktionelle Charakterisierung des löslichen CD83 Oberflächenmoleküles der dendritischen Zellen“

Else-Kröner-Stiftung, „Prophylaxe und Therapie der experimentellen Autoimmun-Enzephomyelitis mit tolerogenen dendritischen Zellen“

Wilhelm-Sander-Stiftung, 99.108.1, „Tumorantigensuche“

Marohn-Stiftung, „Identifikation neuer tumorassoziierter MCSP-spezifischer HLA-Klasse-II-Epitope für die Vakzination von Melanompatienten“

SFB 263 Projekt C13, „Toleranzinduktion mittels dendritischer Zellen“

SFB 263 Projekt C14, „Molekulare Mechanismen der Zellzyklusregulation von T-Lymphozyten nach Aktivierung dendritischer Zellen“

SFB 466 Teilprojekt B5, „Rolle des CD83 Moleküls der Dendritischen Zellen unter physiologischen Bedingungen und bei der HIV-Infektion“

SFB 466 Teilprojekt B1, „Interaktion des Nef-Proteins von HIV-1 mit Signalwegen der T-Zelle“

DFG, STE 432/1-2 und STE 432/2-3 „Identifikation und Charakterisierung neuer, funktionell relevanter Moleküle Dendritischer Zellen“

DFG, FU 342/2-3, „Neue funktionelle Interaktion des Cyclin-Kinase-Inhibitors p21CIP1 im Zellzyklus - Bedeutung für epitheliale Tumorgenese und Differenzierung“

Aids Projekte Dr. Baur

Histiocytosis Association of America, "Analysis of TNFR Pathway in LCH"

Wilhelm-Sander-Stiftung, 2001.062.1, „Charakterisierung eines hochmolekularen Birkenpollenallergens (betV8) zum Einsatz in der innovativen Komponenten-spezifischen Allergiediagnostik und -therapie“

Graduiertenkolleg 592, „Regulation der IL-12 Produktion von dendritischen Zellen als Mittel zur Immundevidenz von T-Helferzellen“

Bayer AG, „Nef HTS Testsystem“

Bavarian Nordic, "Vaccinia Viren DC"

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Lutz, M.B., N.A. Kukutsch, A.L.J. Ogilvie, S. Rößner, F. Koch, N. Romani, G. Schuler. (1999) An advanced culture method for generating large quantities of highly pure dendritic cells from mouse bone marrow. *J. Immunol. Methods* 223: 77-92.

Xu XN, Laffert B, Srean GR, Kraft M, Wolf D, Kolanus W, Mongkolsapay D, McMichael AJ, Baur AS. (1999) Interaction of Nef with the TCR zeta chain is required for HIV-mediated upregulation of Fas ligand. *J.Exp.Med.*, 189: 1489-1496

Funk, J. O., Walczak, H., Voigtländer, C., Berchtold, S., Baumeister, T., Rauch, P., Rößner, S., Steinkasserer, A., Schuler, G., Lutz, M. B. (2000) Cutting edge: resistance to apoptosis and continuous proliferation of dendritic cells deficient for TNF receptor-1. *J. Immunol.* 165, 4792-4796

Geffin R, Wolf D, Müller R, Hill M, Stellweg E, Freitag M, Scott G, Baur AS. (2000) Structural and functional defects in nef genes of pediatric long term survivors. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 16: 1855-1868.

Jenne L, Hauser C, Arrighi JF, Saurat JH, Hugin AW. (2000) Poxvirus as a vector to transduce human dendritic cells for immunotherapy: abortive infection but reduced APC function. *Gene Ther.* 18: 1575-83.

Jenne L, Arrighi JF, Jonuleit H, Saurat JH, Hauser C. (2000) Dendritic cells containing apoptotic melanoma cells prime human CD8+ T cells for efficient tumor cell lysis. *Cancer Res.* 60: 4446-52.

Kruse M., Rosorius O., Krätzer F., Bevec D., Kuhnt C., Steinkasserer A., Schuler G. and Hauber J. (2000). Inhibition of CD83 cell surface expression during dendritic cell maturation by interference with nuclear export of CD83 mRNA. *J. Exp. Med.*;191: 1581-1590.

Kruse M, Rosorius O, Krätzer F, Stelz G, Kuhnt C, Schuler G, Hauber J, Steinkasserer A. (2000). Mature dendritic cells infected with herpes simplex virus type 1 exhibit inhibited T-cell stimulatory capacity. *J Virology*; 74: 7127-7136.

Lutz, M.B., N.A. Kukutsch, M. Menges, S. Rößner, G. Schuler. (2000) Culture of bone marrow cells in GM-CSF plus high doses of lipopolysaccharide generates exclusively immature dendritic cells which induce alloantigen-specific CD4 T cell anergy in vitro. *Eur. J. Immunol.* 30: 1048-1052.

Lutz, M.B., R. Suri, M. Niimi, N.A. Kukutsch, S. Rößner, K. Wood, G.Schuler, J. Austyn. (2000) Immature dendritic cells generated with low doses of GM-CSF in the absence of IL-4 are maturation-resistant and prolong allograft survival in vivo. *Eur. J. Immunol.* 30: 1813-1822.

Mahler V, Fischer S, Fuchs T, Ghannadan M, Valent P, Fartasch M, Kraft D, Schuler G, Valenta R (2000) Prevention of latex allergy by selection of low allergen gloves. *Clin Exp Allergy* 30: 509-20

Mahler V, Diepgen TL, Kuß O, Leakos T, Truscott W, Schuler G, Kraft D, Valenta R (2000) Mutual boosting effects of sensitization with timothy grass pollen and latex glove extract on IgE antibody responses in a mouse model. *J Invest Dermatol* 114: 1039-43

McShea, A., Samuel, T., Eppel, J.-T., Galloway, D. A., Funk, J. O. (2000) Identification of CIP-1 associated regulator of cyclin B (CARB), a novel p21 binding protein acting in the G2 phase of the cell cycle. *J. Biol. Chem.* 275, 23181-23186

Albert, T., Wells, J., Funk, J. O., Pullner, A., Raschke, E. E., Stelzer, G., Meisterernst, M., Farnham, P. J., Eick, D. (2001) The chromatin structure of the dual c-myc promoter P1/P2 is regulated by separate elements. *J. Biol. Chem.* 276: 20482-20490.

Binder M, Mahler V, Hayek B, Sperr WR, Schöllner M, Prozell S, Wiedermann G, Valent P, Valenta R, Duchêne M (2001) Cloning of a major cross-reactive invertebrate allergen from Indianmeal moth *Plodia interpunctella*: Identification as an arginine kinase. *J Immunol* 167: 5470-7

Focke M, Mahler V, Ball T, Sperr WR, Valent P, Kraft D, Valenta R (2001) Non-anaphylactic synthetic peptides derived from B-cell epitopes of the major grass pollen allergen Phl p 1, for allergy vaccination. *FASEB J* 15: 2042-4

Jenne, L, Schuler, G., Steinkasserer, A.(2001) Viral vectors for dendritic cell-based immunotherapy. *Trends in Immunology.* 22: 102-107.

Kruse M, E. Meinl, G. Henning, C. Kuhnt, S. Berchtold, T. Berger, G. Schuler, A. Steinkasserer. (2001) Signaling lymphocytic activation molecule (SLAM) is expressed on mature CD83+ dendritic cells and is up-regulated by IL-1β. *J. Immunology* 167: 1989-1995.

Lechmann M., D.J.E.B. Krooshoop, D. Dudziak, E. Kremmer, C. Kuhnt, C. G. Figdor, G.Schuler, A. Steinkasserer. (2001) The Extracellular Domain of CD83 inhibits Dendritic Cell-mediated T-cell Stimulation and binds to a Ligand on Dendritic cells. *J. Exp. Med.* 194: 1813-1821

Samuel, T., Weber, H. O., Rauch, P., Eppel, J.-T., Verdoodt, B., McShea, A., Hermeking, H., Funk, J. O. (2001) The G2/M regulator 14-3-3s prevents apoptosis through sequestration of Bax. *J. Biol. Chem.* 276, 45201-45206

Wolf D, Laffert B, Stromer E, Blume K, Trapp S, d'Aloja P, Schürmann A, Baur AS. (2001) HIV-1 Nef-associated PAK and PI3-kinase stimulate Akt-independent Bad phosphorylation to induce anti-apoptotic signals. *Nature Medicine* 7: 1217-1224.

### 3. Bullöse Dermatosen

Die Arbeitsgruppe von Prof. Hertl, Veldman Richers, Thoma-Uszynski, befassen sich mit Pemphigus vulgaris (PV) und Bullösem Pemphigoid (BP). Diese stellen die häufigsten und am stärksten ausgeprägtesten blasenbildenden Autoimmunerkrankungen der Haut dar. Sie werden durch Auto-Antikörper, welche gegen Desmoglein 3 (Dsg3) und Dsg1, Komponenten des desmosomalen Adhäsionskomplexes bei PV und gegen hemidesmosomale Proteine, BP Antigen 1 (oder BP230) und BP Antigen 2 (oder BP180 oder Kollagen XVII) bei BP, gerichtet sind induziert. Das Hauptaugenmerk wird zur Zeit auf die Charakterisierung von T Zell-Antworten gelegt, welche gegen die PV-Autoantigene, Dsg3 und BP-Autoantigene, BP180 in Patienten und in gesunden Probanden gerichtet sind. Bei diesen Erkrankungen sind die HLA Klasse II Allele DRB1\*0402, DRB1\*14\*\* und DQB1\*0503 für PV sowie DQB1\*0301 für BP prevalent. Es werden autoreaktive T Zelllinien und T Zell Klone etabliert, um die T Zellepitope von Dsg3 und BP180 zu identifizieren. Darüber hinaus, soll auch die Bedeutung von bestimmten HLA Klasse II Allelen bei der Präsentation von Dsg3 und BP180 analysiert werden. Die Frequenz von autoreaktiven T Zellen von Patienten mit PV und BP, im Verlauf der Erkrankung, wird mit Hilfe des ELISPOT- und des MACS Sekretions-Assays erfasst.

#### Bullous Dermatitis Research

The research group of Prof. Hertl, Veldman Richers, Thoma-Uszynski, concentrates on the Pemphigus vulgaris (PV) and bullous pemphigoid (BP), which are the two most frequent and severe autoimmune blistering disorders of the skin. They are mediated by circulating auto-antibodies (auto-Ab) directed against desmoglein 3 (Dsg3) and Dsg1, components of the desmosomal adhesion complex in PV and against the hemidesmosomal proteins, BP antigen 1 (or BP230) and BP antigen 2 (or BP180 or collagen XVII) in BP. The major aspects of the ongoing projects include the characterization of T cell responses to the autoantigens of PV, Dsg3 and BP, BP180 in patients and healthy carriers of HLA class II alleles that are prevalent (i.e. DRB1\*0402, DRB1\*14\*\* and DQB1\*0503 for PV, DQB1\*0301 for BP) in these disorders. T cell lines and clones reactive to these autoantigens are generated to identify T cell epitopes of Dsg3 and BP180. Furthermore, the role of distinct HLA class II alleles for presentation of Dsg3 and BP180 peptides to autoreactive T cells from PV and BP patients is subject to analysis. The frequency of autoreactive T cells from patients with PV and BP at different stages of disease is determined by ELISPOT and MACS secretion analyses.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Masayuki Amagai, Dermatologie, Keio-University, Tokyo, Japan  
 PD Dr. Luca Borradori, Dermatologie, Universität Genf, CH  
 Dr. Kim Yancey, Dermatology, University of Milwaukee, USA  
 Dr. Grete Sonderstrup, Immunology, Stanford University, USA  
 Dr. Giovanna Zambruno, Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Rom, Italy

#### Finanzierung / Funding

IZKF Teilprojekt C9, „Entzündungsprozesse: Genese, Diagnostik, Therapie Entwicklung immunmodulatorischer Peptide des Desmoglein 3 und therapeutische Anwendung im SCID-Mausmodell des Pemphigus vulgaris“

IZKF, Klinische Rotationsstelle, Projekt "Effekt von anti-TNF-alpha im Mausmodell des Pemphigus vulgaris"

SFB 263 Projekt C15, „Charakterisierung autoreaktiver Zellantworten auf das bullöse Pemphigoid Antigen 2 bei Patienten mit bullösem Pemphigoid und gesunden Trägern des HLA-DQB1\*0301-Allels“

DFG, HE 1602/5-1, „Autoreaktive T-Zellen beim bullösen Pemphigoid“

Fa. Centocor, "An open trial of Anti-TNF- $\alpha$  Chimeric Monoclonal antibody (cA2, Infliximab) in Patients with atopic Dermatitis"

Biotest Pharma, "Klinische Studie mit BT566/IgM Konzentrat"

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hertl M., Büdinger L, Christophoridis S., Yancey K., Borradori L. (1999) Serum IgA- and IgG-autoantibodies targeting bullous pemphigoid antigen 2 in a patient with bullous IgA/IgG disease. *Br. J. Dermatol.* 140: 750-752

Hertl M., Riechers R. (1999) Analysis of the T cells potentially involved in autoantibody production in pemphigus vulgaris. *J. Dermatol.* 26: 748-752

Perriard J., Jaunin F., Favre B., Büdinger L., Hertl M., Saurat J.H., Borradori L. (1999) IgG autoantibodies from bullous pemphigoid (BP) patients bind antigenic sites on both the extracellular and intracellular domains of the BP Antigen 180. *J. Invest. Dermatol.* 112: 141-147

Riechers R., Grötzinger J., Hertl M. (1999) HLA class II restriction of autoreactive T cell responses in pemphigus vulgaris and potential applications for a specific immunotherapy. *Autoimmunity* 30:183-196

Büdinger L., Neuser N., Totzke U., Merk H. F., Hertl M. (2001) Preferential detection of TCR-V $\beta$ 17+ peripheral and cutaneous T cells in Nickel-induced contact dermatitis. *J. Immunol* 167: 6038-6044

Hertl M., Riechers R. (2001) Autoreactive T cells as potential targets for immunotherapy of autoimmune bullous skin diseases. *Clin. Dermatol.* 19: 592-597

### 4. Epidermale Barriere / Irritationsforschung, Berufsdermatologie

Die Forschergruppe um Frau Prof. Fartasch und Dr. E. Schnetz beschäftigt sich mit mehreren Schwerpunkten, welche in der Folge kurz besprochen werden. Störungen der epidermalen Barriere (Hornschicht) können im Rahmen eines Rückkopplungsmechanismus zur einer von den Keratinozyten ausgehenden immunologischen Reaktionen und über diesen Weg zur Initiierung einer dermalen Entzündungsreaktion und zu Regenerationsstörungen der Epidermis führen. Dieser Ansatz wird bei chronischen Hauterkrankungen (atopischem Ekzem), Genodermatosen und Irritationen der Haut (z.B. noxigen) untersucht. Forschungsergebnisse im Rahmen der Irritationsforschung (mit non-invasiven bioengineering-Verfahren) fließen zur Zeit in die praktische Berufsdermatologie ein. In-vivo Untersuchungen zur perkutanen Penetration und Resorption exogen aufgebrachtter Arbeitsstoffe beim Menschen oder Tier mit Hilfe der Mikrodialyse in-vivo durchgeführt (Dr. Schnetz, Dr. M. Sugar) auch mittels Mikrodialyse an der menschlichen Epidermis und deren Penetrationsverhalten

untersucht. Ebenso werden durch die Mikrodialyse endogene Mediatoren in der menschlicher normalen und pathologischen Haut (atopisches Ekzem) nachgewiesen. Besonderes Interesse gilt dabei dem Zytokinmuster im Verlauf eines Atopie-Patch Tests und Aktivatoren von Proteinase-aktivierten Rezeptoren (PAR). Im Forschungsbereich Modifikation und Optimierung von Keratinozytenkulturen werden sog. air-liquid interface Keratinozytenkulturen (Syn: air-exposed Kulturen, Hautäquivalente) als eine Alternative zum Tiermodell untersucht. Durch Modifikationen des Kulturmediums und auch der mono-layer wird eine Optimierung der Keratinozytendifferenzierung angestrebt, die durch ultrastrukturelle Untersuchungen der epidermalen Lipide und in Funktionstests analysiert wird.

## Epidermal Barrier / Irritation, Occupational Dermatoses

The research group of Prof. M. Fartasch and Dr. E. Schnetz, focuses on 3 project areas. Alterations of the epidermal barrier induce immunological reactions which may result in dermal inflammatory reactions. Defects in the repair system of the skin via alteration of the epidermal lipids are studied by morphologic methods (EM, immunohistology) and bioengineering methods. Percutaneous Penetration and cutaneous Absorption/Adsorption: dermal microdialysis can be used to measure exogenous and endogenous substances in the human skin. Exogenous: In a variety of studies the penetration (and their kinetics) of occupational substances through the human skin in vivo is analyzed via microdialysis. In ongoing experiments microdialysis is used to measure specific inflammatory mediators in atopic dermatitis patients and percutaneous absorption. We are currently working on the cytokine pattern in atopy patch tests and agonists of the proteinase activated receptors (PAR). With respect to the final area of research "Modification and Improvement of Keratinocyte cultures" air-liquid keratinocyte cultures are investigated as ideal models to study the penetration of various substances in vitro. To improve the differentiation of keratinocytes the culture media is modified. The evaluation is then done by ultrastructural analyses where the quality and structure of the formation of epidermal lipids is judged.

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. P.M. Elias, Dept. of Dermatology, University of California, San Francisco, USA

Prof. Dr. M. Ponc (Dept. of Dermatology, University Hospital of Leiden, Netherlands

Dr. M. Rosdy, Skinethic, Nizza, France

PD Dr. rer. nat. Andreas Hensel, Hochschule Wädenswil, Pharmazeutische Technologie, CH

### Finanzierung / Funding

BMBF, „Modellvorhaben zur besseren Vorsorge und Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit atopischem Ekzem“

Virtuelle Hochschule Bayern, 02-05-14/Far1, „Internetbasiertes Lernsystem Dermatologie“

Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, 617.0-FF 78, „Entstehungsursachen allergischer und nicht-allergischer Dermatosen bei Berufsanfängern im Friseurhandwerk“

DFG, DR 360/1-1 u. 1-2, „Penetration von Gefahrstoffen durch die Haut am Beispiel von 2-Butoxyethanol und Toluol“

Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, „Medizinisch/berufliches Rehabilitationsverfahren -Haut- Optimierung und Qualitätssicherung des Heilverfahrens“

IZKF Projekt B23, „Atopie-Patch-Test und IgE medierte allergische Reaktion: in vivo Nachweis und Kinetik“

Klinge Pharma, klinische Studie "Veno" 04.0481

Klinge Pharma, „Evaluierung der Mikrodialyse anhand von Antiphlogistica“

Fujisawa, „FK 506 Klinische Prüfung des Immunsuppressivums Tacrolimus“

Beiersdorf AG, „Mikrodialyse“

Klinische Studien

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Fartasch, M., Williams, M.L., Elias, P.M. (1999) Altered lamellar body secretion and stratum corneum membrane structure in Netherton's syndrome: Differentiation from other infantile erythrodermas and pathogenic implications. Arch Dermatol. 135: 329-34

Van de Sandt, J. R., Roguet, C., Cohen, D., Esdaile, M., Ponc, E., Corsini, C., Barker, N., Fusenig, M., Liebsch, D., Benford, A., Brugerolle de Fraissinette, M., Fartasch (1999) The use of human keratinocytes and human skin models for predicting skin irritation. ATLA 27: 723-743

Elias PM, Fartasch M, Crumrine D, Behne M, Uchida Y, Holleran WM. (2000) Origin of the corneocyte lipid envelope (CLE): observations in harlequin ichthyosis and cultured human keratinocytes. J Invest Dermatol 115: 765-9

Schnetz E, Diepgen TL, Elsner P, Frosch PJ, Klotz AJ, Kresken J, Kuss O, Merk H, Schwanitz HJ, Wigger-Alberti W, Fartasch M. (2000) Multicentre study for the development of an in vivo model to evaluate the influence of topical formulations on irritation. Contact Dermatitis. 42: 336-43

Bauer J, Bahmer FA, Worl J, Neuhuber W, Schuler G, Fartasch M. A (2001) A Strikingly Constant ratio Exists Between Langerhans Cells and Other Epidermal Cells in Human Skin. A Stereologic Study Using the Optical Disector Method and the Confocal Laser Scanning Microscope. J Invest Dermatol. 116: 313-318

Deters, A. Dauer, E. Schnetz, M., Fartasch, A. Hensel. (2001) High molecular compounds (Polysaccharides and Proanthocyanidines from Hammamelis virginiana bark: influence on human skin keratinocytes proliferation and differentiation and influence on irritated skin. Phytochemistry, 58: 949-958

Schnetz, E., Fartasch, M. (2001) Microdialysis for the evaluation of penetration through the human skin barrier- a promising tool for future research? Eur J Pharm Sci. 12: 165-174

## 5. Weitere Forschungsprojekte

Es werden noch weitere Forschungsprojekte in Bezug auf Latexallergie (Dr. U. Koch) sowie von Prof. F. Kiesewetter bezüglich Motilität von Spermien durchgeführt.

### Additional research projects

Additional research projects concentrate on latex allergy (Dr. U. Koch) and sperm motility (Prof. F. Kiesewetter).

### Finanzierung / Funding

Versch. Firmen, Klinische Studien

Bayer AG, "Randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-fold crossover study to investigate the acute effects of a single oral dose of a 20 mg Bay 38-9456 tablet on sperm motility in healthy male subjects"

**Anhang / Appendix**

**Berufungen**

1999: Prof. Dr. Michael Hertl

**Habilitationsverfahren**

2000: PD. Dr. Manfred Lutz

2001: PD. Dr. Jens Oliver Funk

2001: PD. Dr. Vera Mahler

**Dissertationen / Doctorate theses**

Bauer Nicolas (cand med): Spontane Immunantworten bei Melanompatienten  
Büdinger L. (Dipl. Biol.): T-Zellantworten gegen Metalle bei Inkompatibilitätsreaktionen auf Biomaterialien und gegen das BP180-Autoantigen des bullösen Pemphigoids.

Cierpka Eva (Tierärztin): Interaktion von Dendritischen Zellen mit Mycobacterium tuberculosis und Pertussis Toxin und deren Einfluß auf die Induktion der EAE.

Eming, Rüdiger (cand med): Zytokinproduktion autoreaktiver T-Zellen bei Patienten mit Pemphigus und bullösem Pemphigoid sowie Gesunden und Analyse der Frequenz autoreaktiver T-Zellen mit dem ELISPOT-ELISA.

Grimmer Julia (cand med): Untersuchungen des Einflusses von Stat5 auf die Reifung von Dendritischen Zellen.

Haase Claudia (cand med): Etablierung eines ELISA mit rekombinantem BP180-Antigen zum quantitativen Nachweis BP180-spezifischer Autoantikörper bei Patienten mit bullösem Pemphigoid und Pemphigoid gestationis.

Humrich Jens (cand med): Vaccinia Virus als onkolytisches Virus zur Therapie des Malignen Melanoms.

Kumar Anita (cand med): Untersuchungen zum Einfluß von IL-10 auf die Genexpression von Dendritischen Zellen.

Kussberger, Marion (cand. med.): Bestimmung des in vivo Sensibilisierungspotentials von Surrogatproteinen in Latex-Handschuhen in einem Mausmodell

Laffert Bernd (Dipl. Biol.): Molekulare Mechanismen der Nef-vermittelten T-Zell-Aktivierung.

Lechmann Matthias, (Dipl. Biol.): Charakterisierung des löslichen CD83 Moleküls.

Maronna, Andreas (cand. med.): Ex vivo Isolation und Charakterisierung von CD4+CD25+ regulatorischen T-Zellen unter spezifischer Immuntherapie bei Typ I-Allergie auf Inhalationsallergene.

Menges Mauritius (Dipl. Biol.): Therapie der experimentellen Autoimmun-Enzephalomyelitis mit tolerogenen Dendritischen Zellen.

Moc Isabell (cand med): Antigenbelastung Dendritischer Zellen mit Tumorzellpräparationen.

Meyer, Sabine (cand med): Lupus erythematoses Patienten an der Dermatologischen Univ.-Klinik Erlangen 1982-1994: Eine Retrospektivstudie mit 166 Patienten unter Berücksichtigung von Klassifikation, klinischer Manifestation, Verlauf, Labor- und Aktivitätsparametern.

Müller Rüdiger (Dipl. Biol.): Sequenzanalyse von HIV nef-Genen aus perinatal infizierten Kindern.

Bernhard Ring (cand med): Induktion tumorspezifischer CD4+ T-Lymphozyten mittels dendritischer Zellen.

Pech Gabi (Dipl. Biol.): Interaktion von Mastzellen mit Dendritischen Zellen bei der Induktion von T-Helfer-2 Immunität.

Samuel Temesgen (Tierarzt): Charakterisierung von funktionellen Interaktionen des Cyclin-Kinase-Inhibitors p21CIP1 in Zellzyklus und Differenzierung.

Weber Oliver (cand med): Funktionelle und biochemische Analyse zweier natürlich vorkommenden Nef-Varianten.

Wolf Dietlinde: (Dipl. Biol.): Interaktion des HIV-1 Nef-Proteins mit PI-3 Kinase.

**Abgeschlossene Facharztbildungen**

1999: 1

2000: 2

2001: 4

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. G. Schuler

Journal of Experimental Medicine, Advisory Editor  
Hautarzt, Mitherausgeber 1992-2000, seit 2001 Mitglied des Beirates Section / Associate Editor (Immunology Section) of "J. Invest. Dermatol" 1992 - 2001

PD. Dr. JO Funk

Hautarzt, Mitglied der erweiterten Redaktion

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

PD. Dr. Jens Oliver Funk, Munksgaard and Journal of Cutaneous Pathology Prize for best original article in 1998. Verleihung: 1999.

Prof. Dr. Michael Hertl, Oskar Gans-Preis der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Hamburg, (1999).

Prof. Dr. Michael Hertl, Nils-Ilja-Richter-Preis der Fördergesellschaft zur Behandlung von Autoimmunerkrankheiten e.V., Kiel, (1999).

PD. Dr. Vera Mahler, Grünenthal-Förderpreis „Haut und Umwelt“ 2000. Verliehen anlässlich der 41. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (2.-4.5.2001 in Berlin).

OA Dr. Beatrice Schuler-Thurner, Ria Freifrau von Fritsch-Preis 2001.

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

2. Internationales Erlangen-Würzburg-Innsbruck Dermatologie Symposium, 5.-6.3.1999 in Innsbruck

6. EDN: Neue Erkenntnisse über Papillomviren. Entwicklung einer Tumor-Vakzine am Beispiel Zervixkarzinom, 10.02.1999

7. EDN: Aktuelles in Pathogenese und Therapie kutaner Lymphome 14.07.1999

3. Erlanger Minisymposium: Atopisches Ekzem; 08.07.2000

4. Dermatologisches Alpenseminar, 1.-4.6.2000, Grainau/Zugspitzdorf

Berichtssymposium des Graduiertenkollegs 592, „Lymphozyten“, Heiligenstadt, Oberfranken, 23.-24.11.2000/ 23.-24.11.2001

8. EDN: Risikofaktoren für allergische und pseudoallergische Arzneimittel-Reaktionen sowie Kasuistiken; 09.02.2000

3. Tagung der Deutschen Dermatologischen Akademie Region Südost, 23.-24.11.2001, Weimar

4. Erlanger Minisymposium: Von der Pathogenese zur Therapie von Immundermatosen; 14.11.2001

9. EDN: Indikation und Modalitäten der Lichttherapie in der Dermatologie; 24.01.2001

Darüber hinaus finden während des Semesters in zweiwöchigem Abstand klinisch-wissenschaftlich orientierte Fortbildungsseminare für Ärzte (und selbstverständlich auch alle anderen Interessierten) statt, zu dem internationale Referenten aus Forschung und Klinik eingeladen werden.

## Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke

### Lehrstuhl für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Department of Ear, Nose and Throat  
Chair of Otorhinolaryngology

Waldstr.1, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-33156  
Fax: ++49 (0)931/85-33833

**Ansprechpartner / Contact:**  
Dr. med. Jörg E. Bohlender  
Prof. Dr.med. Heinrich Iro  
Tel.: ++49 (0)9131/85-33156  
Fax: ++49 (0)931/85-33833

#### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Iro, Heinrich	Prof. Dr. med. <i>Vorstand der Klinik / Chair of the Department</i>	Heinrich.Iro@hno.imed.uni-erlangen.de	-33156
Weidenbecher, Manfred	Prof. Dr. med.	Manfred.Weidenbecher@	-36882
Steinhart, Helmut	PD Dr. med. habil. Dr. med. dent.	Helmut.Steinhart @	-36360
Zenk, Johannes	PD Dr. med. habil.	Johannes.Zenk@	-33792

#### Forschungsschwerpunkte

- Sonografie, Endoskopie und Somnologie
- Audiologie, Neurootologie, Neurophysiologie
- Molekulare Medizin
- Endoskopische Chirurgie der Nasennebenhöhlen, Chirurgie der Schädelbasis, Oto-Mikrochirurgie, Tumorchirurgie, plastische Chirurgie

#### Research Focus

- Ultrasound, Endoscopy and Somnology
- Audiology, Neurootology, Neurophysiology
- Molecular Biology in Clinical Medicine
- Endoscopic surgery of paranasal sinuses, skull base surgery, oto-microsurgery, oncological surgery, plastic reconstructive and aesthetic surgery

## Vorbemerkung

Mit dem Wechsel der Lehrstuhlführung 02/2000 wird eine Restrukturierung der bisherigen Forschungsaktivitäten erfolgen. Dies beinhaltet die Fortführung und den innovativen Ausbau der bisherigen klinischen Forschungsschwerpunkte im Bereich der Kopf-Hals-Chirurgie: die endoskopische, minimal invasive Mikrochirurgie der Nasennebenhöhlen, die Mikrochirurgie des Ohres einschließlich der Versorgung von voll- und teilimplantierbaren Hörgeräten, die Chirurgie der Schädelbasis, die lasergestützte Tumorchirurgie und die plastische Chirurgie.

Mit Umbau und der Genehmigung einer gentechnischen Anlage der Sicherheitsstufe S1 und S2 im November 2001 wird ein weiterer wesentlicher Forschungsschwerpunkt im Bereich der molekularen Medizin mit der Neubestellung des Lehrstuhls initiiert. Weiterhin werden mit dem weiteren Ausbau der Funktionsabteilungen Audiologie, Neurootologie, Sonografie, Endoskopie und Somnologie Grundlagen für zukünftige Forschungsfelder geschaffen.

## Preface

Associated with the change in directorship in 02/2000 the following areas of research were reorganized. A continuing focus on innovative advancements in clinical research involving head and neck surgery: endoscopic and minimal invasive head and neck surgery of paranasal sinuses, fully and partially implantable hearing aids, skull base surgery, laser cancer surgery and plastic reconstructive as well as and aesthetic surgery. The institutional research facilities were extended with a newly build S1/S2 biotechnology and molecular genetics laboratory in November 2001. New research groups were founded including neuro-otology, ultrasound, endoscopies and somnology and already participate fully in any clinical and research aspect.

## 1. Sonografie, Endoskopie und Somnologie

Auf dem Gebiet der Sonografie werden klinische Anwendungsmöglichkeiten innovativer Entwicklungen im Bereich der Ultraschallgerätetechnik verfolgt. Diese Techniken (Harmonic Imaging, 3D-Sonografie) im Bereich der Doppler- und Farbdoppler-Sonografie finden zur Differenzierung von Raumforderungen im Kopf-Hals-Bereich ihren Einsatz. Neben der Gefäßdiagnostik zur Evaluierung von Risikofaktoren bei Gefäßerkrankungen im Rahmen chirurgischer Kopf-Hals-Eingriffe bildet die Untersuchung gefäßdynamischer Mechanismen beim Krankheitsbild „Hörsturz“ einen weiteren Schwerpunkt. Mit hochauflösenden Ultraschallsonden (13 MHz) soll insbesondere die Fragestellung der Darstellbarkeit und Invasivität laryngealer Neoplasien überprüft werden. Ein weiteres Projekt konzentriert sich auf die Möglichkeiten des

Einsatzes der Hochfrequenz-Thermotherapie (HTT) im Rahmen der minimal invasiven Tumortherapie. Die Finanzierung dieser Studie erfolgt im Rahmen eines Zentrumprojektes „Traumaminimierung durch lokale Tumorablation“ unter Koordination von „Bayern Innovativ“. Die langjährige diagnostische und therapeutische Erfahrung bei Speichelsteinpatienten wird im Rahmen einer Zusammenführung und Auswertung aller Speichelsteindaten in einer umfangreichen Datenbank münden. Zur weiterführenden Abklärung der Ätiologie von Speichelsteinen erfolgt in Zusammenarbeit mit dem Labor der Kinderklinik eine systematisierte Speichelanalyse von Speichelsteinpatienten.

Im Bereich der Endoskopie wird die klinische Anwendung und Überprüfung von neuentwickelten endoskopischen Systemen im Rahmen operativer Eingriffe im Bereich der Nasennebenhöhlen und Speicheldrüsen verfolgt. Klinische Behandlungsergebnisse (endonasale Dakryozystorhinostomie, Tracheotomie bei Kindern, Resektionen von tief gelegenen Parotistumoren, Choanalatresien und klinisch-endoskopische Nachuntersuchungen von langzeitbeatmeten Patienten, PEG-Anlagen) werden retrospektiv ausgewertet.

Ein Schwerpunkt im Forschungsprojekt der Somnologie konzentriert sich auf die Abklärung des obstruktiven Schlafapnoesyndroms (OSAS) und primären Schnarchens. Eine präzise Einordnung der obstruktiven Schlafstörung und eine individuelle Optimierung der Therapiestrategie erfolgt neben der Untersuchung am wachen Patienten durch die flexible Pharyngolaryngoskopie im Rahmen eines propofolinduzierten Schlafes. Um die Ergebnisse des medikamenteninduzierten Schlafes auf den natürlichen nächtlichen Schlaf zu übertragen, erfolgt der EEG-Vergleich des Nachtschlafes mit denen des Propofolschlafes. Eine weitere klinische Thematik umfaßt die Objektivierung und Evaluierung von endoskopischen Befunden, wie sie bei der Diagnostik des OSAS erhoben werden. Die Weiterentwicklung der endoskopischen Befunddokumentation wird in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Optik der FAU-Universität und der Firma Storz (Tuttlingen) durchgeführt.

## Ultrasound, Endoscopy and Somnology

Due to rapid technological advancements in the field of imaging color-coded doppler sonography and vascular imaging (computer processors, digitized imaging, ultrasound probes, contrast agents) the ultrasound project now applies new diagnostic tools as 3-D reconstruction and panoramic view in clinical routine. The following specific aims (SA) reflect major areas of clinical research. SA.1: In the field of cerebro-vascular disease we focus on evaluating surgery related risk factors in patients undergoing surgical procedures of the head and neck. SA.2: Sonographic assessment of the larynx with high resolution ultrasound probes (13 MHz) is implemented to determine the extension of laryngeal cancer. SA.3: Evaluating the possibilities of High

Frequency ThermoTherapy (HFTT) in minimal invasive tumor-therapy. SA.4: Clinical studies are investigating long-term prognosis of endonasal dacryozystorhinostomy, pediatric tracheotomy, resections of medially situated tumors of the parotid gland, choanal atresia and longterm intubation (in cooperation with the Clinic of Medicine I) SA.5: Establishing a database integrating our vast experience in diagnosis and treatment of salivary gland stones. Specimens of saliva from these patients are analyzed for their possible biochemical alteration in terms of salivary stone genesis. SA.6: Prototypes of minidiameter endoscopes are evaluated for their applicability. New endoscopic materials and optical systems are tested in surgical procedures as frontal sinus endoscopes and in combination with flexible drills. SA.8: Results of PEG procedures are collected in a prospective study and compared with other study groups. The somnology group focuses on treatment options for patients suffering from nightly apnoe- syndrome and rhonchopathia. In addition to well established techniques such as polysomnographical analysis we utilize the novel technique of Propofol induced sleep monitoring for the exact location of upper airway collapse. A major point of criticism has been the lack of exact parameters to compare propofol induced sleep to normal sleep utilizing EEG as a correlation parameter. Another project investigates endoscopic controlled documentation options in pharyngolaryngoscopy during propofol induced sleep. Novel endoscopic techniques are being developed for this study in collaboration with the department of optics at the University of Erlangen and Storz Inc. (Tuttlingen, Germany).

#### Finanzierung / Funding

Leitprojekt Medizintechnik der High-Tech-Offensive Bayern „Traumaminimierung durch minimal invasive Technologien“

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Zenk J, Constantinidis J, Kydles S, Hornung J, Iro H. (1999) Klinische und diagnostische Befunde bei der Sialolithiasis. HNO 47: 963-9

Zenk J, Geisthoff UW, Hamadi I, Iro H. (1999) In vitro tissue effects of a combined Ho:YAG/Nd:YAG laser: sprinkling of tissuefragments by Ho:YAG laser light may be problematic for oncological interventions. Lasers Surg Med 25: 396-400

Constantinidis J, Knöbber D, Steinhart H, Kuhn J, Iro H. (2000) Morphologische und funktionelle Veränderungen der Nasenschleimhaut nach nCPAP-Therapie. HNO 48: 747-52

Constantinidis J, Zenk J, Steinhart H, Schmidbauer J, Pahl S, Iro H. (2000) Diagnostik und Therapie von Pseudotumoren der Orbita. HNO 48: 665-70

Steinhart H, Kuhn-Lohmann J, Gewalt K, Constantinidis J, Mertzlufft F, Iro H. (2000) Upper airway collapsibility in habitual snorers and sleep apneics: evaluation with drug-induced sleep endoscopy. Acta Otolaryngol 120: 990-4

Steinhart H, Kuhn-Lohmann JC, Gewalt K, Constantinidis J, Mertzlufft F, Petak M, Iro H. (2000) Pharyngolaryngoskopische Befunde bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom und primärem Schnarchen. HNO 48: 917-21

Zenk J, Scheffler D, Scheffler P, Delb W, Iro H. (2000) The influence of noise on blood flow in the basilar artery (BA) - measurements with transcranial color-coded duplex sonography (TCCD). Hear Res 140: 157-64

Constantinidis J, Steinhart H, Schwerdtfeger K, Zenk J, Iro H. (2001) Therapy of invasive mucocoeles of the frontal sinus. Rhinology 39: 33-8

Geisthoff UW, Zenk J, Steinhart H, Iro H. (2001) Ergebnisse einer In-vitro-Studie und erster klinischer Anwendung eines kombinierten Ho:YAG-/Nd:YAG-Lasers. HNO 49: 194-8

Groschl M, Rauh M, Wagner R, Neuhuber W, Metzler M, Tamguney G, Zenk J, Schoof E, Dorr HG, Blum WF, Rascher W, Dotsch J. (2001) Identification of leptin in human saliva. J Clin Endocrinol Metab 86: 5234-9

Iro H, Zenk J. (2001) A new device for frontal sinus endoscopy: first clinical report. Otolaryngol Head Neck Surg 125: 613-6

Zenk J, Constantinidis J, Al-Kadah B, Iro H. (2001) Transoral removal of submandibular stones. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 127: 432-6

## 2. Audiologie, Neurootologie, Neurophysiologie

Die Projektgruppe Audiologie befasst sich mit der klinischen Prüfung von neuen implantierbaren Hörsystemen bei Patienten mit hochgradiger Schwerhörigkeit (teil- und vollimplantierbare Hörgeräte) und vollständiger Ertaubung (Cochlear implant). In Kooperation mit der Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie (Prof. Dr. U. Eysholdt) wird die optimale Voraussetzung für den Erfolg der individuellen Anpassung bei Cochlear implant versorgten Patienten geschaffen. Mit Fertigstellung des Umbaus der audiologischen Abteilung sollen diese unterschiedlichen Hörsysteme in klinischen Studien evaluiert werden. Ein zweiter Schwerpunkt ist die apparative Versorgung von Patienten mit akutem Tinnitus. Im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie wird der Einfluss dieser Behandlung auf den chronischen Verlauf der Erkrankung analysiert. Die Studie wird in Kooperation mit der Firma Siemens, Audiologische Technik, Erlangen durchgeführt. Das neurophysiologische Labor fokussiert die Funktionsdiagnostik der Hirnnerven im HNO-Fachgebiet. Es werden sowohl Fragen des Riechens, Schmeckens, Schluckens als auch die Diagnose, Prognose und Rehabilitation von Lähmungen der Kehlkopf- und Gesichtsnerven untersucht. Im Zentrum der Therapie von Schluckstörungen sowie von postoperativen Dyskinesien im Facialisbereich steht die Behandlung mit Botulinum Toxin A. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Pharmakologie (Dr. B. Renner) wird die Weiterentwicklung und Verbesserung subjektiver Riech- und Schmecktests erprobt.

Im Bereich Neurootologie steht derzeit die Neuausstattung des Vestibularis-Labors im Vordergrund. Diese umfasst die apparative und bauliche Modernisierung des Labors mit Computernystagmographie, Videookulographie, Targetprojektor, Dreh-/Pendelstuhlsystem und Posturographie. Für die Zukunft ergeben sich nach Etablierung dieser Neuausstattung mehrere Ansätze zur Forschungstätigkeit im Bereich Neurootologie, basierend auf der statistischen Erfassung typischer vestibulärer Krankheitsbilder. Außerdem sollen neben der Diagnostik vestibulärer Störungen auch innovative Therapieansätze mittels vestibulären Trainings (z.B. Biofeedback-Training / Posturographie in Koordination mit Physiotherapie) erprobt werden.

### Audiology, Neurootology, Neurophysiology

The audiology group is developing and testing new implantable (fully and partially) hearing aids for patients



suffering from severe hearing loss as well as cochlear implant for the deaf.

In cooperation with the department for Phoniatics and Paediatric Audiology (Prof Dr. U Eysholdt) we have an optimal approach for custom fitting of cochlear implants. A new facility up is under construction and will conduct clinical studies with implantable hearing aids. Furthermore our group applies new technical devices for patients suffering from acute tinnitus. An ongoing prospective and randomised trials evaluate the benefit of tinnitus noisers on chronic progression in collaboration with Siemens Inc. Audiology Technique, Erlangen Germany. The neurophysiological and electromyographic (EMG) laboratory at the ORL Head and Neck Surgery Department focuses on diagnostic procedures of all cranial nerves. This involves daily analysis of diagnosis, prognosis as well as rehabilitation of functional disorders involving smell, taste and swallowing. In collaboration with the Department of Clinical Pharmacology (B.Renner M.D.) we established novel smell and taste tests to improve existing functional analyses. Rehabilitation oriented ongoing studies test the benefit of applying Botulinum-Toxin A in various head and neck diseases. Currently, the new equipment of the vestibular laboratory is most important to our neurotological research area. This equipment will consist of a system with computernystagmography, videooculography, optokinetic and rotational examination and posturography. In the near future, after the establishment of the new equipment, there are many possibilities of neurotological research. Based on patient data with common disorders of the vestibular system. In addition to vestibular diagnosis, we intend to establish new therapeutic concepts of vestibular training (e.g. posturography / physiotherapy).

#### Finanzierung / Funding

SFB 603, Teilprojekt B3, „System zur Rehabilitation von Patienten mit Gesichtsnervenlähmung“

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Constantinidis J, Mertzluuff F, Steinhart H. (1999) Akute einseitige Ertaubung und sensorineurale Schwerhörigkeit der anderen Seite nach Leistenhernienoperation in balancierter Anästhesie HNO 47: 907-11

Delb W, Hoppe U, Liebel J, Iro H. (1999) Determination of acute noise effects using distortion product otoacoustic emissions. Scand Audiol 28: 67-76

Delb W, Muth CM, Hoppe U, Iro H. (1999) Ergebnisse der hyperbaren Sauerstofftherapie bei therapieresistentem Tinnitus. HNO 47: 1038-45

Wolf SR. (2000) Elektrophysiologische Diagnostik der kaudalen Hirnnerven. Laryngorhinootologie 79: 792-802

Hoppe U, Rosanowski F, Iro H, Eysholdt U. (2001) Loudness perception and late auditory evoked potentials in adult cochlear implant users. Scand Audiol 30: 119-25

Hoppe U, Rosanowski F, Delb W, Iro H. (2001) Seltene audiometrische Befundkonstellation bei progredienter, monosymptomatischer Tieftonschwerhörigkeit. HNO 49: 739-43

Steinhart H, Bohlender JE, Bentzien S, Hoppe U. (2001) Clinical relevance of distortion product emissions by means of receiver operating characteristic (ROC) analysis. Scand Audiol 30: 131-40

Suchy BH, Wolf SR, Gebhard A, Paulus D. (2001) Bildanalysesystem zur Erkennung einer Fazialisparese. HNO 49: 814-7

### 3. Molekulare Medizin

Ein erster Arbeitsschwerpunkt des 2001 neu eingerichteten Labors für molekulare Medizin untersucht den mehrstufigen Prozeß der malignen Transformation von Normal- zu Tumorzellen bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich. Mittels der komparativen genomischen Hybridisierung (CGH) und der Interphase-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (I-FISH) sollen spezifische Marker detektiert werden, um Aussagen hinsichtlich Prognose und Therapie zu treffen. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik (Prof. A. Reis und Prof. E. Gebhart) erfolgt zur Optimierung bisheriger I-FISH-Untersuchungen die Detektion nach prognostisch bedeutsamen Deletionen und Amplifikationen mittels der etablierten Gewebearraytechnologie. Ein weiteres Teilprojekt widmet sich der zytogenetischen Charakterisierung seltener Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs: Ein molekulargenetisches Projekt untersucht in Kooperation mit dem Institut für Humangenetik Homburg/Saar (Prof. E. Meese) immunogene Gene von Kopf-Hals-Tumoren mittels der SEREX-Methode (serological analysis of recombinant cDNA expression libraries). Die immunologische Charakterisierung der Tumoren beabsichtigt in weiterführenden Studien, gezielt körpereigene Abwehrzellen zur Stimulation einzusetzen. Weitere Experimente (in Zusammenarbeit mit dem Institut für Strahlentherapie) an Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich untersuchen die DNA-Reparaturkapazität als prognostischen Faktor von Patienten mit Zweit- bzw. Mehrfachtumoren mittels Mikrogelelektrophorese.

Ein zweiter wesentlicher Arbeitsschwerpunkt widmet sich der zellulären Funktion der neu-identifizierten Isoformen des Neurofibromatose Typ 2 Tumorsuppressor Proteins Merlin. In den Vorarbeiten ergaben sich experimentelle Hinweise, dass die NF2-Isoform „Mer200“ ein besonders hohes Potential besitzt, das Zellwachstum zu hemmen. Zum Nachweis der antiproliferativen Funktion dient ein induzierbares Zellsystem. Mit verschiedenen zellbiologischen Methoden soll der Einfluss der neu-entdeckten Isoform auf den Zellzyklus quantitativ untersucht werden. Zusätzlich soll mit morphologischen und biochemischen Methoden analysiert werden, ob die wachstums-regulierende Wirkung auf Apoptose beruht. Darüberhinaus soll unter Verwendung von Deletionskonstrukten die dafür verantwortliche Proteindomäne charakterisiert werden, um ihre therapeutische Anwendbarkeit zu testen.

Ein weiterer thematischer Schwerpunkt dieser Arbeitsgruppe analysiert das Genexpressionsprofil humaner Schwannoma-Zellen im Vergleich zu physiologischen Schwann-Zellen mittels der SAGE-Technik (Serial Analysis of Gene Expression). Dazu soll in einem ersten Teilprojekt zunächst das zelltyp-spezifische Muster der Gentranskripte von physiologischen Schwann-Zellen untersucht werden. Deren Transkriptom soll anschließend mit dem der Schwannoma - Zellen verglichen werden. Die bioinformatische Auswertung der Unterschiede im Expressionsmuster und Expressionslevel könnte auf po-

tentielle Kandidatengene Hinweise liefern, die an der Pathogenese der Schwannome beteiligt sind. In einem zweiten Teilprojekt soll das wild-typ NF2-Gen in die NF2-defekten Schwannome transfiziert werden. Zur Erfassung der dadurch induzierten Gen-Expression bzw. Reduktion des Expressionslevels anderer Gene, soll das Transkriptom vor und nach Transfektion quantitativ analysiert werden. Neben den onkologisch ausgerichteten Fragestellungen wird sich in Zukunft ein neu zu etablierender Themenschwerpunkt mit den molekularbiologischen Grundlagen der Polyposis nasi et sinuum hinsichtlich einer möglichen allergischen Genese und den zugrundeliegenden Stoffwechselfvorgängen beschäftigen.

### Molecular Biology in Clinical Medicine

This research applies genomic approaches to study the biology of head and neck cancers. Our current research focuses on understanding the mechanisms, logic and evolution of head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) beside many other cancers. We employ high-throughput experimental techniques focussing on unraveling the processes involved in malignant transformation as well as the development of diagnostics, prognostics and novel therapeutic targets. Our specific aims (SA): SA.1: By means of I-FISH and CGH we screen tumors stored in our tissue archive for markers relevant for prognosis and therapy. Furthermore, we deploy tissue arrays for deletion and amplification screening studies in collaboration with the Institute for Human Genetics (Prof. A. Reis and Prof. E. Gebhart). SA.2: Continuous cytogenetic profiling of different head and neck cancers. SA.3: In collaboration with the Institute of Human Genetics in Homburg/Saar (Prof. E. Meese) we screen head and neck cancers for novel immunogenic markers by applying serological analysis of recombinant cDNA expression libraries (SEREX). Additionally, these genes will be used for developing vaccines as an alternative in cancer therapies. SA.4: This study aims to determine general DNA-repair capacity in patients with multiple cancers. Lymphocytes DNA-repair capacity are measured by the alkaline version of the comet assay in both groups. SA.5: Cellular functions of novel isoforms of the Neurofibromatosis type 2 tumor suppressor protein Merlin. Protein isoforms due to alternative splicing are known to exhibit different, even opposite functions compared to the wild-type protein. The relative level of expression of tumor suppressor isoforms is believed to be essential for regulating the cell proliferation and the integrity of tissues. Recently, we identified three novel NF2 isoforms, which demonstrate a tissue and development-specific expression pattern. Isoform "Mer200" is suggested to demonstrate a very high potential to inhibit cell growth. Using an inducible mammalian expression system, we will investigate the tumor suppressor function of

"Mer200". In order to detect the antiproliferative function due to apoptosis, we are using biochemical and morphological methods. Creation of NF2 deletion constructs will help to identify functional protein domains relevant for the tumorsuppressive potential. SA.6: Gene expression profiling using High Density Arrays. SA.7: Analysis of gene expression profile in Schwannoma cells versus Schwann cells using SAGE. Serial Analysis of Gene Expression (SAGE) is a powerful new tool for quantitative analysis of all genes expressed in a defined cell population. The aim of the study is to characterize the cell-type specific gene expression pattern of normal Schwann cells in comparison to Schwannoma cells derived from human vestibular Schwannomas. Analysis of the difference in the transcriptome of the physiological vs. tumorous Schwann cells will lead to putative candidate genes involved in the pathogenesis of human Schwannomas. As a second part of the study, NF2-deficient Schwann cells will be transfected with the wild-type NF2 gene by adenoviral mediated gene transfer. Comparison of the transcriptome before and after NF2-transfection will reveal genes up- or downregulated by the NF2-tumor suppressor gene. In addition to the oncological focus, a new research area investigating the molecular basis of chronic paranasal poliposis. Allergic genesis as well as metabolic processes are being investigated in order to better understanding this disease and developing new therapeutical options.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Stefan Pulst, Neurogenetics Lab and Div. of Neurology, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, USA

M. Giovannini, INSERM, U434-Institute Curie, Paris

Prof. John Shaughnessy, Ph.D, Lambert Laboratory of Myeloma Genetics, Arkansas Cancer Research Center, Univ. of Arkansas for Medical Sciences. Little Rock, Arkansas, USA

Prof. Maurizio Chiriva Internati, Texas Tech Health Sciences Center 1400 Wallace Blvd., Amarillo, TX, USA

#### Finanzierung

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Schmucker

DFG, Schm1201/2-3

Laufzeit: 2000-2002

ELAN, 01.01.11.1, Analyse des Genexpressions-Profiles in humanen Schwannoma-Zellen versus physiologischen Schwann-Zellen mittels SAGE

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Schmucker B, Tang Y, Kressel M. (1999) Novel alternatively spliced isoforms of the neurofibromatosis type 2 tumor suppressor are targeted to the nucleus and cytoplasmic granules. *Hum Mol Genet* 8: 1561-70

Hamadi I, Steinhart H, Pahl S, Constantinidis J, Iro H. (2000) Identifizierung eines Nasenrachenkarzinoms mit Hilfe der EBV-Diagnostik. *HNO* 48: 314-7

Shaughnessy J, Tian E, Sawyer J, Bumm K, Landes R, Badros A, Morris C, Tricot G, Epstein J and Barlogie B. (2000) High Incidence of Chromosome 13 Deletion In Multiple Myeloma Detected by Multi-Probe Interphase FISH. *Blood* 96: 1505-1511

Steinhart H, Bohlender JE, Pahl S, Steudel WI, Iro H. (2000) A second primary intestinal-type adenocarcinoma of the sinonasal tract induced by wood dust. *Rhinology* 38: 204-5

Bauer C, Diesinger I, Brass N, Steinhart H, Iro H, Meese EU. (2001) Translation initiation factor eIF-4G is immunogenic, overexpressed, and amplified in patients with squamous cell lung carcinoma. *Cancer* 200192: 822-9

Chiriva-Internati M, Wang Z, Xue Y, Bumm K, Hahn AB, Lim SH. (2001) Sperm protein 17 (Sp17) in multiple myeloma: opportunity for myeloma-specific donor T cell infusion to enhance graft-versus-myeloma effect without increasing graft-versus-host disease risk. *Eur J Immunol* 31: 2277-83

Steinhart H, Bohlender JE, Constantinidis J, Urbschat S, Fischer U, Iro H, Pahl S, Meese E. (2001) Genetic imbalances in preinvasive tissue of hypopharynx provide evidence for cytogenetic heterogeneity. *Oncol Rep* 8: 1229-31

Steinhart H, Bohlender JE, Iro H, Jung V, Constantinidis J, Gebhart E, Pahl S, Urbschat S. (2001) DNA amplification on chromosome 7q in squamous cell carcinoma of the tongue. *Int J Oncol* 19: 851-5

Wurm J, Constantinidis J, Bogeschdorfer F, Baenkler H, Böwing B, Iro H. (2001) Untersuchungen zum Eicosanoidstoffwechsel in peripheren Blutzellen bei Patienten mit zystischer Fibrose. *HNO* 49: 922-26

#### 4. Endoskopische Chirurgie der Nasennebenhöhlen, Chirurgie der Schädelbasis, Oto-Mikrochirurgie, Tumorchirurgie, plastische Chirurgie

Aufgabe dieses klinischen Forschungsbereichs ist die Entwicklung und Prüfung innovativer Entwicklungen im Bereich der Kopf-Hals-Chirurgie. So wird der Einsatz von neuartigen endoskopischen Systemen bei der minimal invasiven Chirurgie der Nasennebenhöhlen ebenso wie der mikrochirurgische Einsatz von teil- und vollimplantierbaren Hörhilfen im Bereich der Oto- und Schädelbasischirurgie realisiert. Gleichzeitig erfolgt der klinische Aufbau neuer bildgestützter Therapieverfahren für die Anwendung stereotaktischer Methoden (Neuronavigation und Robotik) für das Fach der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Ein wichtiges Ziel der Qualitätssicherung bei der Behandlung von Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen verfolgt die Onkochirurgie mit dem Einsatz von minimal invasiven und rekonstruktiven Verfahren.

Im Bereich der plastischen Chirurgie steht die periphere Fazialisparese im Zentrum der Untersuchungen. In tierexperimentellen Studien werden die Veränderungen der Muskelfasern der mimischen Muskulatur zu verschiedenen Zeitpunkten nach Denervation und direkter sowie verzögerter Reinnervation untersucht. Somit können weitere Kenntnisse über das Verhalten der Fasertypen sowie prognostische Kriterien der Fazialisparese und eventueller Rekonstruktionsmaßnahmen nach Verletzung oder auch Rekonstruktion des Nervus facialis gewonnen werden.

#### Endoscopic surgery of paranasal sinuses, skull base surgery, oto- microsurgery, oncological surgery, plastic reconstructive and aesthetic surgery

The clinical research area is developing and improving innovative approaches in any aspect of head and neck surgery. Novel endoscopic techniques are applied to and tested in minimal invasive procedures involving paranasal sinuses, as well as in microsurgery of fully or partially implantable hearing aids. New imaging techniques are used in stereotactic neuro- navigation and robotic surgery. As

part of quality management in treating oncological patients suffering from head and neck cancers, innovative techniques are tested in oncological surgery by means of minimal invasive and reconstructive procedures. The facial plastic surgery group focuses on peripheral facial nerve palsies and new surgical therapeutic treatment options. Vast animal studies were recently completed analyzing morphological changes associated with state of denervation in mimic muscles. Microscopic and histological changes following direct and intermediate anastomosis of facial nerves after surgical dissection were reviewed. Results were observed in correlation with different nerve types and allowing new prognostic criteria for reconstructive surgery after facial nerve dissection.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dept. of Otorhinolaryngology, Div. of Facial Plastic Surgery, Mayo Clinic, Rochester, MN

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Constantinidis J, Federspil P, Iro H. (1999) Functional and aesthetic objectives in the reconstruction of lip defects. *Facial Plastic Surgery* 15: 337-349

Winter M, Weissenrieder B, Göde U. (1999) Prospektive Untersuchungen zur Spontanheilung von Septumschleimhauteinrissen bei rhinochirurgischen Eingriffen. *HNO* 47: 976-80

Breuer T, Gjuric M, Wigand ME. (2000) Extended middle fossa surgery for meningiomas within or at the internal auditory canal. *Am J Otol* 21: 729-34

Constantinidis J, Weber R, Brune M, Draf W, Iro H. (2000) Cranialization of the frontal sinus. Indications, technique and results. *HNO* 48: 361-366

Constantinidis J, Zenk J, Steinhart H, Schmidbauer J, Pahl S, Iro H. (2000) Diagnostik und Therapie von Pseudotumoren der Orbita. *HNO* 48: 665-67

Winter M, Rauer RA, Gode U, Waitz G, Wigand ME. (2000) Invertierte Papillome der Nase und ihrer Nebenhöhlen. Langzeitergebnisse nach endoskopischer endonasaler Resektion. *HNO* 48: 568-72

Constantinidis J, Akbarian A, Steinhart H, Iro H, Mauts A. (2001) Morphological changes of denervated and reinnervated rat facial muscle. *Acta Otolaryngol* 121: 763-767

Constantinidis J, Steinhart H, Schwerdtfeger K, Zenk J, Iro H. (2001) Therapy of invasive mucocoeles of the frontal sinus. *Rhinology* 39: 33-38

Koch M, Blatterspiel GJ, Niedobitek G, Constantinidis J. (2001) Das angiozentrische T/NK-Zell-Lymphom - eine spezielle klinisch-pathologische Entität des letalen Mittelliniengranuloms. *Laryngorhinootologie* 80: 410-5

#### 5. Tumordokumentation

Neben der gesetzlich vorgeschriebenen, epidemiologisch zentrierten onkologischen Basisdokumentation wurde seit den neunziger Jahren ergänzend eine Spezialdokumentation für Kopf-Hals-Tumoren etabliert. Alle im Zeitraum zwischen 1970 und 1990 diagnostizierten malignen Erkrankungen sind in einer Datenbank erfasst; die Nachsorge ist bis zum 31.12.1995 aktualisiert. Bislang sind über 4700 Behandlungsfälle dokumentiert. Das aktuelle Forschungsprojekt, das in Kooperation mit dem Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie sowie dem Tumorzentrum durchgeführt wird, befasst sich mit der Nacherhebung der seit 1990 behandelten Patienten und der Aktualisierung der Nachsorgedaten. Ziel der anschließenden Auswertungen ist die Validierung bekannter sowie die Ermittlung neuer Prognosefaktoren un-

ter besonderer Berücksichtigung organ- und funktionserhaltender Therapieverfahren wie en- bzw. transoraler Laserchirurgie und Chemo-Radiotherapie. Die Analyse der erhobenen Daten soll es ermöglichen, die Behandlungskonzepte künftig individueller und risikoadaptierter zu gestalten.

## Tumor documentation

This group collects and evaluates epidemiological data produced by the oncology group of the head and neck surgery department. All cases diagnosed and followed between 1970 and 1990 are collected in a special database. So far 4700 cases have been collected and are being analyzed. All results are used for a more custom made and risk adapted therapy.

SA.1: In collaboration with the department of medical biometrics and epidemiology and the cancer center all new cases diagnosed after 1990 are being stored and evaluated.  
SA.2: Validation and detection of new prognostic factors with special focus on organ and function preserving therapies such as laser surgery and radio- chemotherapy.

### Finanzierung / Funding

2 PC-Arbeitsplätze (Tumorzentrum Erlangen-Nürnberg)  
1 medizinische Dokumentarin halbtags (Tumorzentrum Erlangen-Nürnberg)

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Waldfahrer F, Maldea L, Altendorf-Hofmann A, Iro H. (1999) Evaluierung der neuen TNM-Stadieneinteilung für Kopf-Hals-Tumoren anhand von 3247 Patienten. HNO 47: 957-962  
Waldfahrer F, Iro H. (2001) Tumormarker und andere Laborparameter. In: Böttcher HD, Wendt TG, Henke M (Hrsg.): Klinik des Rezidivtumors im Kopf-Hals-Bereich  
Waldfahrer F, Iro H. (2001) Lymph node metastases of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. In: Lippert BM, Werner JA (eds). Metastases in Head and Neck Cancer. Proceedings of the 2nd International Symposium, January 25-27, 2001, Marburg, Germany, 247-249

### Anhang / Appendix

#### Habilitationsverfahren

PD Dr. med. habil. Dr. med. dent. H. Steinhart (Umhabilitation von der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar), 6.6.2000  
PD Dr. med. habil. J. Zenk, 13.7.2001

#### Dissertationen / Doctorate theses

Dechant, Peter Dr. med.: Transoral organerhaltende Laserresektion bei Hypopharynxkarzinomen, 1999  
Mund, Monika, Dr. med.: Langzeitergebnisse nach Nasenrückenimplantation zur Korrektur des Sattelnase unter Zuhilfenahme der B-Scan-Sonografie, 1999  
Schell, Christian, Dr. med.: Komplikationen entzündlicher Nasennebenhöhlen-Erkrankungen mit Beeinträchtigung der Orbita, 1999  
Seel, Ingo, Dr.med.: Ergebnisanalyse des intraoperativen Fazialisnerve-Monitorings in der Parotischirurgie, 1999  
Stania, Thomas, Dr. med.: Computerunterstützte Anamnese- und Befunderhebung am Beispiel von Riechstörungen, 1999  
Triebswetter, Florian, Dr. med.: Volumenberechnung und Wachstumsverhalten unilateraler Akustikusneurinome in der präoperativen Kernspintomografie, 1999  
Weissenrieder, Birgit, Dr. med.: Prospektive Untersuchungen zur Spontanheilung von Septumschleimhauteinrisen bei rhinochirurgischen Eingriffen, 1999

Schruba, Eva, Dr. med.: Entwicklung und klinische Anwendung des Random-Riechtestes, 2000

Winkler, Claudia, Dr. med.: Funktion des Fazialisnervs nach transtemporaler Exstirpation von Akustikusneurinomen, 2000

Mrakovic, Emilia Gracia, Dr. med.: Ergebnisse endonasaler endoskopischer Siebbeinteilresektionen, 2001

#### Abgeschlossene Facharztausbildungen

Dr. med. M. Köster, 1999  
Dr. med. H. Löhner, 1999  
Dr. med. J. Hornung, 2000  
Dr. med. C. Kittel, 2000  
Dr. med. J. Wurm, 2000  
Dr. med. B. Suchy, 2001

#### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. Dr. Heinrich Iro  
Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft "Ultraschall" der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie  
2. Vorsitzender der Onkologischen Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie (Teilnehmer der Konsensuskonferenz "Leitlinien der Onkologie" der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie)  
Mitherausgeber der jährlich erscheinenden Buchreihe "HNO Praxis heute", Springer, Berlin  
Mitherausgeber der Zeitschrift "HNO", Springer, Berlin  
Mitglied des Beirates der Zeitschrift "Der Onkologe", Springer, Berlin  
Mitglied des Beirates der Zeitschrift "Onkologie", Karger, Basel  
Gutachtertätigkeit für wissenschaftliche Zeitschriften:  
"HNO", Springer, Berlin  
"European Archives of Oto-Rhino-Laryngology", Springer, Berlin  
"Endoscopy", Thieme, Stuttgart  
"Strahlentherapie und Onkologie", Urban und Vogel, München  
"Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology", Annals Publishing co., St. Louis, MO  
"Onkologie", Karger, Basel

#### Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses

A- und B-Scan Sonographie der Kopf-Hals-Region Aufbaukurs: 20.-21.03.99/ 18.-19.03.00/ 24.-25.03.2001  
A- und B-Scan Sonographie der Kopf-Hals-Region Grundkurs Abschlusskurs: 17.-18.07.99/ 1.-02.07.00/ 07.-08.07.2001  
A- und B-Scan Sonographie der Kopf-Hals-Region Grundkurs Grundkurs: 16.-17.10.99/ 21.-22.10.2000/ 20.-21.10.2001  
A- und B-Scan Sonographie der Kopf-Hals-Region Grundkurs Auffrischkurs: 30.10.99/ 23.03.2001  
Plastisch-rekonstruktive und ästhetische Nasen- und Ohrmuschelchirurgie 24.-26.04.2001  
Tagung der Arbeitsgemeinschaft "Ultraschall" der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie 09.02.2001  
**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**  
34. HNO-Fortbildungsseminar. „Besondere Formen der Nasennebenhöhlenentzündungen“, 17.-18.02.2001

## Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie

Division of Phoniatics and for Paediatric Audiology

Bohlenplatz 21, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-32782  
Fax: ++49 (0)9131/8532687  
URL: <http://www.uni-erlangen.de/med/phoni>  
E-Mail: [phoniatrie@phoni.imed.uni-erlangen.de](mailto:phoniatrie@phoni.imed.uni-erlangen.de)

### Ansprechpartner / Contact:

Ulrich Hoppe  
Tel.: ++49 (0)9131/85-33815  
E-Mail: [ulrich.hoppe@phoni.imed.uni-erlangen.de](mailto:ulrich.hoppe@phoni.imed.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Ulrich Eysholdt	Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. <i>Leiter der Abteilung / Head of the Division</i>	<a href="mailto:ulrich.eysholdt@">ulrich.eysholdt@</a>	-33145
Frank Rosanowski	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:frank.rosanowski@">frank.rosanowski@</a>	-33813
Ulrich Hoppe	Priv.-Doz. Dr.-Ing. Dr. rer. med.	<a href="mailto:ulrich.hoppe@">ulrich.hoppe@</a>	-33815

### Forschungsschwerpunkte

- Quantitative Laryngologie
- Periphere Neurokognition des Gehörs
- Ersatzstimmgebung nach Kehlkopfentfernung
- Klinische pädaudiologische Forschung
- Didaktik der funktionsbezogenen Medizin

### Research Focus

- Quantitative Laryngology
- Auditory evoked cortical potential
- Sound generation of the substitute voice

## Forschungsbereiche / Research Areas

Phoniatrie und Pädaudiologie ist das medizinische Fachgebiet, das sich mit Krankheiten und Störungen der Stimme, des Sprechens, der Sprache, des Gehörs und des Schluckapparates befasst. Forschung innerhalb dieses Fachgebietes beschäftigen sich demnach mit Störungen der menschlichen Kommunikation sowohl auf der perceptiven Seite („Hörforschung“) als auch auf der Produktionsseite („Sprach- und Stimmforschung“). Die Inhalte der Forschungsbereiche der Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie am Klinikum der Universität Erlangen-Nürnberg sind Bindeglieder zwischen Medizin, angewandter Naturwissenschaft und Technik. Der Abteilungsleiter ist als einziges Mitglied der Medizinischen Fakultät zugleich auch Mitglied der Technischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität und ist somit in der Lage, wissenschaftliche Arbeiten in all diesen Bereichen zu betreuen.

### 1. Quantitative Laryngologie

Erst durch das korrekte Zusammenspiel einer Vielzahl von Kehlkopfmuskeln und Nerven ist ein reguläres Schwingungsmuster der Stimmlippen möglich. Auch sehr kleine Störungen z. B. durch unterschiedliche Massen, unterschiedliche Muskelspannungen oder andere Gewebeeränderungen wirken sich unter Umständen auf die Qualität der Stimme aus. Der Mechanismus ist bis heute nicht verstanden, weil er einerseits nie beobachtet und andererseits nicht theoretisch beschrieben werden konnte. Die vermuteten Unregelmäßigkeiten der Stimmlippenschwingungen können mit konventionellen Untersuchungsmethoden (Stroboskopie) nicht nachgewiesen werden, weil diese nur auf periodische Vorgänge ausgelegt ist. Um die Stimmlippenschwingungen in Echtzeit beobachten zu können, ist eine hochauflösende Technik erforderlich.

Mit Fördermitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft wurde ein endoskopisches Aufnahmesystem entwickelt, das aus einer digitalen Hochgeschwindigkeitskamera (max. Aufnahme rate 1000 Bilder pro Sekunde) besteht. Dies erlaubt die Darstellung von unregelmäßigen Stimmlippenschwingungen und deren Parametrisierung. Mit Hilfe von Methoden der Informationsverarbeitung wurde in Kooperationen mit dem Fraunhofer Institut für Integrierte Schaltungen, Tenenlohe und dem Lehrstuhl für Mustererkennung (Prof. Dr. H. Niemann) ein Verfahren zur Extraktion der Schwingungsverläufe und stimmrelevanter Parameter aus den Hochgeschwindigkeitsvideos entwickelt.

Die so ermittelten Zeitsignale werden mit Methoden der nichtlinearen Dynamik (Chaostheorie) mit biomechanischen numerischen Modellen (sog. Zwei-Massen-Modellen) verglichen. Diese Modelle erlauben die Simulation sowohl regulärer Stimmgebungsprozesse als auch irregulärer Stimmgebung. So konnten z. B. eine Reihe von Stimmstörungen als entkoppelte Oszillationen interpretiert werden. In einem ak-

tuellen DFG-geförderten Projekt (Inversion pathologischer Stimmlippenschwingungen) werden die Daten Hochgeschwindigkeitsaufnahmen genutzt, um modellbasiert Aussagen über die biomechanischen Eigenschaften der schwingenden Stimmlippen zu erhalten.

Die Schwerpunkte der klinischen Forschung liegen derzeit in der Untersuchung von Rauigkeit in der Stimme und deren Korrelat auf Stimmlippenebene.

### Quantitative Laryngology

The causes of hoarseness are not yet completely understood. The presumed irregularities of vocal fold oscillation can not be proved with the conventional investigation instrument (stroboscopy) because this is only designed for periodic events. In order to observe the being lip oscillations in real time a high-speed technique is required.

During the last years an endoscopic system was developed based upon a digital high-speed camera. (max. recording rate: 10000 Hz). The system allows the visualization and investigation of vocal fold oscillations of both healthy probands and patients. The recordings were judged visually first. For the extraction of quantitative parameters from the digital video sequences, a software program for the representation of vocal fold oscillation in time series, so-called high-speed glottogram (HGG), was developed by engineers and physicists (Dipl.-Phys. S. Schuberth, Dipl.-Ing. J. Lohscheller).

The signals are analyzed with means of non-linear dynamics (Dipl.-Math. M. Döllinger) who combines them with two-mass model of the vocal folds. The model simulates the principle of phonation with a system of differential equations which establish the temporal process of the vocal fold oscillations. HGG enables us to match computed oscillations with experimental data. E.g., voice disorders could be interpreted as Hopf-bifurcations and reduced inter-mass coupling. In the case of biphonation, the glottis could be identified as source of both fundamental frequencies as well as the special preconditions for its appearance. Thus pathological voices can be simulated and the number of the possible causes defined. Within a current project HGG recordings are used for determination of biomechanical properties of the vocal folds based upon a theoretical model. Current Emphases of clinical research are clarification the mechanism of biphonation and the origin of the roughness phenomenon in voice.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Ingo Titze, University of Iowa, Dept. of Speech Pathology and Audiology, National Center of Voice and Speech, USA

Prof. B. Hammarberg, Huddinge University Hospital, Karolinska Institute, Dept. of Logoped and Phoniatics, Stockholm, Schweden

Dr. R. Rydell, University Hospital, Dept. Otorhinolaryngol. Lund, Schweden

#### Finanzierung / Funding

DFG 15/8, „Parametrisierung von Stimmlippenschwingungen“

DFG, 15/10, „Inversion pathologischer Stimmlippendynamik“

Laufzeit: seit 2000

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Tigges M, Wittenberg T, Mergell P, Eysholdt U (1999) Imaging of vocal fold vibration by digital multi-plane kymography. *Comput Med Imag Grap* 23: 323-330

Rosanowski F, Hoppe U, Borchers K, Eysholdt U (2000) Fragebogenerhebung zur Studentenausbildung in der Phoniatrie und Pädaudiologie. *Sprache Stimme Gehör* 24:132-137

Wittenberg T, Tigges M, Mergell P, Eysholdt U (2000) Functional imaging of vocal fold vibration: Digital multislice high-speed kymography. *J Voice* 14: 422-442

Neubauer J, Mergell P, Eysholdt U, Herzel H (2001) Spatio-temporal analysis of irregular vocal fold oscillations: Biphonation due to desynchronization of spatial modes. *J Acoust Soc Am* 110: 3179 - 3192

Rabenstein T, Hahn EG, Eysholdt U, Rosanowski F (2001) ENT manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Laryngo Rhino Otol* 80: 487-496

## 2. Auditorische evozierte Hirnrindenelemente

Der Einsatz auditorisch evozierter Potentiale in der klinischen Praxis der Phoniatrie und Pädaudiologie ist seit langem etabliert. Bisher konnte mit dieser Methode eine Aussage zur funktionellen Integrität der peripheren und zentralen Hörbahn bis hin zum auditorischen Cortex gemacht werden. Die Objektivierung des Sprachverständnisses, also des Erfassens der sprachlichen Information einer auditorisch präsentierten Botschaft mit Hilfe von elektrophysiologischen Messungen, gelang allenfalls im Rahmen komplexer neuropsychologischer Studiendesigns, bei denen ein Proband aufgefordert wird, eine bestimmte Handlungsaufgabe zu erfüllen, deren zentralnervöses Korrelat als ereigniskorrelierte Spannungsschwankung von der Kopfoberfläche abgeleitet werden kann (EEG). Derartige Versuchsanordnungen sind für den Einsatz in der Pädaudiologie nicht geeignet, da das fachtypische Patientenkontingent (Kinder mit Sprachentwicklungsstörungen mit/ohne Schwerhörigkeit; behinderte Patienten) unabhängig von der zu diagnostizierenden Störung mit diesen Aufgaben überfordert ist.

Die Arbeitsgruppe konnte nach umfangreichen methodischen Vorarbeiten eine bisher nicht bekannte sprachbezogene Komponente später auditorischer Potentiale identifizieren (N170), deren Auftreten nicht an eine besondere Aufgabenstellung gebunden ist. Läsionsstudien an Patienten mit manifesten aphasischen Syndromen legen die Interpretation dieses Potentials als Ausdruck der Spracherkennung nahe, also als Abbild der Unterscheidung zwischen Sprache und Nicht-Sprache. In weiteren Untersuchungen zur Diagnostik der den Potentialschwankungen zugrundeliegenden corticalen Dipolquellen konnte die Arbeitsgruppe auf der Basis neuer methodischer Weiterentwicklungen der Signalanalyse (Dr.-Ing. Thomas Hies) neue Erkenntnisse zur Lateralisierung der Spracherkennung u.a. bei Patienten mit Stottersyndromen und mit Legasthenien gewinnen. Schwerpunkt der aktuellen Arbeiten (Dipl.-Ing. Th. Steudel) ist zum einen die Quantifizierung des Sprachverständnisses mit Hilfe der sprachbezogenen Potentiale bei Patienten mit umschriebenen Hörstörungen. Zum anderen werden mit Hilfe von Multipolableitungen (EEG/MEG) intrazerebrale Dipolquellen untersucht.

tiale bei Patienten mit umschriebenen Hörstörungen. Zum anderen werden mit Hilfe von Multipolableitungen (EEG/MEG) intrazerebrale Dipolquellen untersucht.

## Auditory evoked cortical potentials

Auditory evoked potentials have long been used as a diagnostic tool for the evaluation of the hearing threshold, the functional integrity of the acoustical nerve and of central auditory processing. So far, the investigation of auditory speech processing requires complex neurophysiological methods which are inadequate for wider clinical use especially in children and handicapped patients. The focus of investigation was to find out whether specific cortical potentials can be evoked and identified after auditory word stimulation. The possible clinical relevance was tested in patients with aphasic syndromes. In healthy subjects a speech-specific component of late auditory evoked cortical potentials could be identified 170 ms after stimulus onset (N 170). In patients with aphasic syndromes this potential depends on the degree of the disturbance of speech perception. Data indicate that the N 170 is an electrophysiological equivalent of speech detection and that this potential may be used for clinical purposes. Focus of the current research is the investigation of intracerebral dipole sources and the implementation of an objective test of speech comprehension.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Risto Näätänen, Dept. Psychology, Cognit. Brain Research Unit, University of Helsinki, Finland

Prof. Dr. Ch. Schreiner, University of San Francisco, Californien, USA

Prof. Dr. R. Stewart, Strathclyde University, Glasgow, UK

Dr. Stephan Weiss, Ass. Prof., Department of Electronics and Computer Science University of Southampton Southampton, UK

#### Finanzierung / Funding

DFG, Ey15/7, „Sprachevozierte Hirnrindenelemente in der audiologischen Diagnostik“

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Rosanowski F, Hoppe U, Hies T, Eysholdt U (1999) Speech detection as revealed by the late auditory evoked N 170 potential. *Folia Otorhinolaryngologica*, 5:13-20

Rosanowski F, Hoppe U, Borchers K, Eysholdt U (2000) Fragebogenerhebung zur Studentenausbildung in der Phoniatrie und Pädaudiologie. *Sprache Stimme Gehör*, 24:132-137

Hoppe U, Rosanowski F, Forster C, Eysholdt U (2001) Die Messung von otoakustischen Emissionen im Physiologischen Praktikum für Studenten der Medizin. *Physiologie, Forschung-Lehre-Öffentlichkeit*, 16:19-22

Hoppe U, Rosanowski F, Iro H, Eysholdt U (2001) Loudness Perception and Late Auditory Evoked Potentials in Adult Cochlear Implant Users. *Scand Audiol*, 30:119-125

Hoppe U, Weiss S, Stewart R, Eysholdt U (2001) An automatic sequential recognition method for late auditory evoked potentials. *IEEE T Bio-Med Eng*, 48: 154-164

Hoppe U, Rosanowski F, Delb W, Iro H (2001) Seltene audiometrische Befundkonstellation bei progredienter, monosymptomatischer Tiefenschwerhörigkeit. *HNO*, 49: 739 - 743

### 3. Ersatzstimmgebung nach Kehlkopfentfernung

Der Kehlkopf des Menschen fungiert zum einen als Ventil zwischen Speise- und Luftröhre, zum anderen ist er die Schallquelle für die menschliche Stimme. Bei Entfernung des Kehlkopfes ist die Stimmgebung auf normale Weise unmöglich. Eine mögliche Form der Ersatzstimmgebung ist die Verwendung eines künstlichen Ventils und der verbliebenen Schleimhäute (PE-Segment) als stimmgebende Anteile. Die Stimmqualität von Laryngektomierten mit Ersatzstimme ist im wesentlichen durch die Schwingungscharakteristik des pharyngo-ösophagealen Segmentes (PE-Segment) beziehungsweise der zeitlichen Veränderung der Öffnung (Pseudoglottis) definiert. Mittels Hochgeschwindigkeitsvideoaufnahmen wird der Schwingungsverlauf der Pseudoglottis mit ausreichender Zeitaufösung dargestellt. Gegenstand dieses Projektes ist die Identifikation der stimmgebenden Anteile in den Hochgeschwindigkeitsaufnahmen mit Methoden der Bildverarbeitung (Dipl.-Ing. J. Lohscheller). Mit Hilfe eines finiten Elemente Modells soll die Stimmgebung modelliert werden, um so Rückschlüsse auf die operative Vorgehensweise ziehen zu können.

#### Sound generation of the substitute voice

The formation of the human voice requires a sound generating system that provides the basic frequency for a later processing by the vocal tract. The most important integral parts of this system – that is situated in the larynx – are the two vocal folds which border a small opening, the so-called glottis. In dependency of the subglottal pressure and by modifying the length, inner tensions and effective masses of the vocal folds sound of different frequencies can be produced. The generated acoustic signal passes into the vocal tract where articulation takes place. Besides the sound generating functionality the larynx has to perform the separation of esophagus and trachea therewith food or small particles cannot enter the trachea and reach the lunge. During a larynx cancer therapy it can be necessary to remove the tumor and inevitably the entire larynx of the patient (laryngectomy). After the excision of the larynx respiration is ensured by a small opening of the trachea (tracheostoma) at the front of the gorge. For the purpose of enabling the patient to speak further on the loss of the larynx as a sound generator has to be compensated as well. This is done by implanting a silicon valve between the trachea and the esophagus. By closing the outer opening of the trachea during an exhalation, air can stream from the trachea through the silicon valve into the esophagus. The anatomy of the esophagus can be described as a mucosa tissue ated muscel tube that connects the pharynx with the stomach. In the region of airflow oscillation of the elastic mucosa tissue with a certain geometry

(pharyngeal.esophageal segment, PE-Segment) takes place caused by the streaming air. The oscillation can be influenced by the provided air pressure and can thus be used as a replacement of the vocal folds.

The aim of the current study is to investigate the mechanism of sound production and to develop criteria for the voice quality.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. F.J.M. Hilgers, Netherlands Canc Inst, Dept Otolaryngol Head & Neck Surg, Amsterdam, Niederlande

#### Finanzierung / Funding

DFG, SFB 603, Teilprojekt B5  
Laufzeit: seit 2001

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

van As CJ, Tigges M, Wittenberg T, de Coul BMRO (1999) Eysholdt U, Hilgers FJM High-speed digital imaging of neoglottic vibration after total laryngectomy. Arch Otolaryngol, 125: 891-897

#### Anhang / Appendix

##### Berufungen / Appointments

Frau Priv.-Doz. Dr. med. Monika Tigges wurde zum 1. 12. 2000 zur Leiterin der Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie des Klinikums Karlsruhe ernannt.

##### Habilitationsverfahren

Dr. med. Monika Tigges, Die Hochgeschwindigkeitsaufnahmetechnik des Kehlkopfes. Antrittsvorlesung: 19. 6. 1999

Dr.-Ing. Dr. rer. med. Ulrich Hoppe, Mechanisms of Hoarseness – Visualization and Interpretation by Means of Nonlinear Dynamics., Antrittsvorlesung: 13. 6. 2001

##### Dissertationen / Doctorate theses

Anna-Karina Kintsch, Untersuchungen zum Einsatz auditorischer sprachevozierter Hirnrindendenpotentiale in der objektiven Sprachaudiometrie, 9.8.1999

Thorsten Haussühl, Retrospektive Untersuchung zur stationären Hörgeräteanpassung bei schwerhörigen Kindern, 27. 1. 1999

Rexrodt, Michael, Sensitivität und Spezifität der Hochgeschwindigkeitsglottographie, 5. 7. 1999

Dipl.-Phys. Thomas Hies (Dr.-Ing.), Akustisch evozierte Hirnrindendenpotenziale: Sprachähnliche Stimulation und Artefaktkorrektur, 29. 6. 2001

##### Diplomarbeiten

Christian Dresel: Biomechanical modeling of the human voice: A modified two-mass-model. Diplomarbeit im Fachbereich Physik, Juni 2001

##### Abgeschlossene Facharztausbildungen

Dr. Stefanie Brockmeier, Facharzt für Phoniatrie und Pädaudiologie, 8. 4. 1999

Dr. Holger Löhner, Zusatzbezeichnung Stimm- und Sprachheilkunde, 1999

PD Dr. Dr. Ulrich Hoppe, Fachanerkennung Medizinische Physik der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik, 18.1.2000

Dr. Thomas Müller, Zusatzbezeichnung Stimm- und Sprachheilkunde, 1999

Dr. Sieglinde Freitag, Facharzt für Phoniatrie und Pädaudiologie, 13. 4. 2001

Dr. Eva-Maria Schuster, Facharzt für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, 17. 12. 2001

##### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. Dr. Dr. U. Eysholdt:

Generalsekretär der Union Europäischer Phoniater (UEP)

Member of IFOS Committee of Phoniatics and Voice Care

Member of EUFOS Committee 2000

Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP)



Vorstandsmitglied der deutschen Gesellschaft für Audiologie (DGA) (bis 2000)  
Mitherausgeber Zeitschrift für Audiologie  
Mitherausgeber Zeitschrift für Medizinische Physik

PD Dr. Dr. U. Hoppe  
Arbeitsgemeinschaft deutschsprachiger Audiologen und Neurootologen (ADANO)  
der Deutschen Gesellschaft für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde  
Member of IEEE Engineering in Medicine and Biology (EMB)

PD Dr. F. Rosanowski  
Ausschussmitglied-Qualitätssicherung, Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und  
Pädaudiologie (DGPP)

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Der Annelie-Frohn-Preis der Annelie-Frohn-Stiftung und der Deutschen  
Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie wurde an PD Dr. Dr. Ulrich Hoppe  
für die Arbeit Beiträge zur Bestimmung des Hörvermögens mittels auditorisch  
evozierter Potentiale. (Oktober 2000)

Förderpreis der Forschungsgemeinschaft Deutscher Hörgeräteakustiker an

PD Dr. Dr. Ulrich Hoppe und Dr. Stephan Weiss für die Arbeit  
Hörschwellenbestimmung bei Kindern und Säuglingen. (Oktober 2001)

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and  
national / international training courses**

Praxisblockkurs Phoniatrie und Pädaudiologie 3.-6.3.1999 / 1. - 3. 2000

Audiometrie bei Kindern und Erwachsenen am 13.-14. 10. 2000 / 9.-10. 3. 2001



## Augenklinik mit Poliklinik Lehrstuhl für Augenheilkunde

Department of Ophthalmology (Univ. Eye Hospital)  
Chair of Ophthalmology

Schwabachanlage 6 (Kopfkrinikum), D-91054 Erlangen

Tel.: ++49 (0)9131/85-33001

Fax.: ++49 (0)9131/85-36401, -34436

<http://www.uni-erlangen.de/docs/FAU/fakultaet/med/kli/kik/augen/>

### Ansprechpartner / Contact:

Prof. Dr. med. M. Korth

Tel.: ++49 (0)9131/85-34595

Fax.: ++49 (0)9131/85-34415

E-Mail: [Matthias.Korth@augen.imed.uni-erlangen.de](mailto:Matthias.Korth@augen.imed.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Naumann, Gottfried O.H. <i>Vorstand der Klinik / Chair of the</i>	Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. <i>Department</i>	naumann@	-34477
Küchle, Michael	Prof. Dr. med.	michael.kuechle@	-34496
Gusek-Schneider, Gabriele	Priv.-Doz. Dr. med.	gabriele.gusek-schneider@	-34489
Holbach, Leonard	Prof. Dr. med.	leonard.holbach @	-34347
Jonas, Jost	Prof. Dr. med. bis 4/2000		
Jünemann, Anselm	Priv.-Doz.. Dr. med.	anselm.juenemann@	-34519
Knorr, Harald J.	Dr. med.	harald.knorr@	-34587
Korth, Mathias	Prof. Dr. med.	Matthias.Korth@	-34595
Langenbucher, Achim	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	Achim.langenbucher@	-34052
Mardin, Christian	Priv.-Doz. Dr. med.	christian.mardin@	-34491
Mayer, Ursula	Prof. Dr.med.	ursula.mayer@	-34584
Michelson, Georg	Prof. Dr. med.	georg.michelson@	-34494
Nguyen X. Nhung	Priv.-Doz. Dr.med.	nhung.nguyen@	-34274
Schlötzer-Schrehardt, Ursula	Priv.-Doz. Dr. rer nat. Dr. med. habil.	ursula.schloetzer@	-34433
Schönherr, Ulrich	Priv.-Doz. Dr. med.	ulrich.schoenherr@	-34496
Seitz, Berthold	Priv.-Doz. Dr. med.	berthold.seitz@	-34376
Wenkel, Hartmut	Priv.-Doz. Dr. med.	hartmut.wenkel@	-34141

## Forschungsschwerpunkte

- Glaukomforschung
- Lichtschäden am Auge
- Augenvorsorge im Kindes- und Frühgeborenenalter
- Akkommodation, Entwicklung und mikrochirurgische Erprobung von Augenimplantaten zur chirurgischen Verbesserung der Sehfähigkeit des menschlichen Auges - Klinische Prüfung akkommodativer intraokularer Kunstlinsen
- Immunologische Transplantatreaktion nach perforierender Keratoplastik
- Orbitale Erkrankungen
- Gefriermikroskopie
- Epibulbäre Prozesse
- Funktionelle Störungen der optischen Medien vor dem 7. Lebensjahr
- Nichtmechanische Laser-Trepanation der Hornhaut bei der Hornhauttransplantation
- Amnionmembrantransplantation am Auge
- Infektiologische und immunologische Erkrankungen des Auges
- Skleraeindellung vs. primäre Vitrektomie bei Netzhautablösung
- Strahlentherapie subfovealer Neovaskularisation
- Mikrochirurgische Qualitätssicherung in der Kataraktchirurgie

## Research Focus

- Glaucoma research
- Light toxicity
- Ophthalmologic screening in children and premature infants
- Accommodation and clinical evaluation of a new accommodative intraocular posterior chamber lens
- Immunologic graft reaction after perforating keratoplasty
- Orbital diseases
- Cryomicroscopy
- Epibulbar lesions processes
- Functional disturbances of the optic media before age 7
- Nonmechanical trephination of the cornea solid state laser
- Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction
- Infectious and immunological disease of the eye
- Scleral buckling vs. primary vitrectomy in retinal detachment
- Radiation therapy in subfoveal neovascularisation
- Quality assurance in cataract surgery

## 1. Glaukomforschung

1997 wurde ein Sonderforschungsbereich (SFB 539) der DFG „Glaukome einschließlich Pseudoexfoliationssyndrom“ eingerichtet und im Jahr 2000 weiter verlängert.

### Sinnesphysiologische Untersuchungen bei Glaukomen

Im Teilprojekt A.1 (Prof. Dr. Matthias Korth, PD Dr. Anselm Jünemann und Dr. Folkert Horn) werden Methoden erarbeitet, die eine Glaukomfrühd Diagnose mit sinnesphysiologischen Methoden verbessern sollen, bevor ein morphologisch sichtbarer Schaden am Nervus opticus eintritt. Dazu eignet sich die zeitliche Kontrastempfindlichkeit („Erlanger Flimmer-test“), die sich als ein schneller screening-Test bewährt hat. Außerdem kommen auch objektive elektrophysiologische Messungen zur Anwendung, bei denen Antworten des Auges (Elektroretinogramm, ERG) und des Gehirns (visuell evoziertes Potential, VEP) bestimmt werden. Das „Blau-auf-gelb-VEP“ hat sich als empfindlichster elektrophysiologischer Test bewährt, der auch für die Verlaufsbeobachtung und Prognose geeignet ist. Andere Methoden sind die örtlich-zeitliche Kontrastempfindlichkeit, frequency-doubling-perimetry (FDT), Blau-gelb-Perimetrie, das Farbsehen, Farb-, Helligkeitskontrast- Bewegungs- und Stereo-evozierte elektrische Antworten von Auge und Gehirn, das multifokale ERG und VEP, das Blau-auf-Gelb-Blitz-ERG, sowie die Analyse von Pupillenbewegungen.

### Biomorphometrie des Nervus opticus

Schwerpunkt der Arbeit des Teilprojekts A2 unter der Leitung von PD Dr. C.Y. Mardin (bis 4/2000 Prof. J.B. Jonas) seit März 2000 war die Einteilung glaukomatöser Optikusatrophien und ihre Korrelation mit klinischen Verlaufsformen. Unter Mitarbeit von Dr. med. J. Hayler, PD Dr. W.M. Budde und PD Dr. med. N. X. Nguyen konnte eine Charakterisierung des juvenilen Offenwinkelglaukoms, des „hochmyopen Typs“, des „altersassoziierten atrophischen Typs“ und des „fokal ischämischen Typs“ des Normaldruckglaukoms herausgearbeitet werden. Das OWG bei Pseudoexfoliationssyndrom zeigt keine spezifischen Charakteristika, ebenso nicht das POWG und Diabetes mellitus. Eine neue Methode zur digitalen Planimetrie der Papille wurde eingeführt und mit der bisherigen Methode verglichen. Aufgrund der hohen Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ist die digitale Planimetrie für klinische Routine wie für wissenschaftliche Studien geeignet. Die Papillenvariablen lassen sich für die Frühd Diagnose in einer bestimmten Rangfolge anordnen, wobei die neuroretinale Randsaumfläche vor dem vertikalen E/P-Quotienten rangiert. In Längsschnittuntersuchungen erweist sich die Papillengröße ohne Einfluß auf die Glaukomprogression. Ein Vergleich der photographischen Planimetrie mit der Heidelberg-Retina-Tomographie (HRT) und dem GDx-Gerät

zur polarimetrischen Messung der Nervenfaserschicht ergab, dass die Planimetrie frühdiagnostisch am besten ist, während das HRT-Gerät dafür begrenzt und das GDx-Gerät gut geeignet ist. Für die Verlaufsbeobachtung ist das HRT-Gerät und die digitale Planimetrie sehr gut geeignet. Ein anderer Vorteil von HRT- und GDx sind ihre Unabhängigkeit vom Untersucher. Die Morphometrie mit dem HRT zeigt im Längsschnitt Veränderungen, die den perimetrischen vorausgehen.

### Automatisches Glaukom-Screening

Schwerpunkt des Teilprojekts A4 (Prof. Dr. Georg Michelson, Prof. Gefeller, IMBE und PD Dr. Paulus, LS für Mustererkennung) ist eine automatische Klassifikation von Befunden, um ein Glaukom-Screening zu ermöglichen. Ca 5% der Bevölkerung leiden an Glaukomen, die erst im fortgeschrittenen Stadium als Gesichtsfelddefekte bemerkt werden. In diesem Stadium ist ein Großteil der Ganglienzellen irreversibel geschädigt. Um Glaukome im Frühstadium zu identifizieren und therapieren, ist eine Screening-Untersuchung subjektiv „gesunder“ Bürger mit automatischen Methoden notwendig. Um eine vorläufige, automatische Verdachtsdiagnose zu stellen, ist die Beurteilung mehrerer Faktoren nötig. Ziel des Projektes ist die automatische Glaukomfrüherkennung in folgenden Schritten: (A) berührungsfreie Untersuchung von Papillen- und Gefäßmorphologie, Augeninnendruck und örtlich-zeitliche Kontrastsensitivität, (B) automatische Modellierung von Papille und Gefäßen, (C) automatische Klassifikation von morphologischen und klinischen Daten („Papillentomographie“, „Augeninnendruck“, „Kontrastsensitivität“), (D) Stellung einer automatischen Screeningdiagnose. Dies ist nur möglich durch eine Kooperation zwischen Spezialisten der Mustererkennung, von Biometrikern und Augenärzten.

### Modell Pseudoexfoliations-Syndrom: Zellbiologische Analyse der Pathogenese und Glaukomentwicklung

Das Pseudoexfoliations (PEX)-Syndrom ist eine verbreitete Krankheit, die oft mit einem progressiven sekundären Offenwinkelglaukom assoziiert ist, welches 25% aller Offenwinkelglaukome ausmacht und die häufigste Glaukomursache darstellt. Bei dieser Krankheit handelt es sich um eine generalisierte Störung in der extrazellulären Matrix-Synthese, die mit vermehrter Ablagerung anormalen extrazellulären Materials in intra- und extraokulären Geweben einhergeht. Ätiologie und Pathogenese des Prozesses sind ungeklärt. Die Befunde sprechen für eine Erkrankung elastischer Mikrofibrillen und für eine Assoziation mit cerebro- und kardiovaskulären Erkrankungen (abdominale Aortenaneurysmen). Dieses Teilprojekt (Frau PD Dr. U. Schlötzer-Schrehardt mit Prof. Dr. G.O.H. Naumann und Prof. Dr. M. Küchle) bearbeitet Fragen zu Charakteristika und Verlauf der Erkrankung, der Analyse des generalisierten Matrixprozesses, der Glaukomentwick-

lung auf Protein- und mRNA-Ebene, sowie mit Hilfe von in vitro-Modellen. Die Untersuchungen zielen im Rahmen einer klinisch-grundlagenwissenschaftlichen Kooperation auf die Klärung der Ursache der Stoffwechselstörung und aberranten Matrix-Expression, die Analyse von Faktoren der Glaukomentwicklung, und die Definition klinischer Manifestationen systemischer Veränderungen. Dabei kommen elektronenmikroskopische Methoden immunhistochemische, biochemische, molekularbiologische und Zellkultur-Techniken zur Anwendung.

### Mikrozirkulation von Retina und Papille bei Glaukomen

Die Pathogenese der Glaukome ist nur zum Teil bekannt. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass bei Glaukomen ein signifikant verringerter okulärer und orbitaler Blutfluß vorliegt. Die Frage, ob die okulären Durchblutungsstörungen Folge oder Ursache der Glaukomerkrankung darstellen ist noch ungeklärt. Es gibt eine steigende Zahl von Hinweisen, dass vaskuläre Faktoren kausal wirksam sein könnten. Unsere Arbeitshypothese lautet, dass durch temporäre Hypoxien der Netzhaut und der Papille eine Radical-Toxizität bzw. Glutamat-Exzitotoxizität ausgelöst wird, die zu einer apoptotischen Degeneration der Ganglienzellen/ Axone führt. Das Projekt zielt auf die Frage, der (a) lokalen oder systemischen vaskulären Regulationsstörungen, die kausal wirken und (b) der Mitursache altersassoziierter generalisierter Arteriosklerose/Kapillaropathie für die Glaukome.

### Glaucoma Research

In 1997 an interdisciplinary research Project „Glaucomas including pseudoexfoliation syndrome“ of the DFG (SFB 539) was established and extended in 2000.

### Sensory examinations in glaucomas

In project A.1 (Prof. Matthias Korth, PD Dr. Anselm Jünemann and Dr. Folkert Horn) methods are developed which allow an early glaucoma diagnosis prior to morphological damage of the optic nerve. A psychophysical determination of the temporal contrast sensitivity („Erlangen flicker test“) has been introduced which proved sensitive as a fast screening test. In addition, objective electrophysiological procedures are used measuring responses of the eye (electroretinogram, ERG) and the brain (visual evoked potential, VEP). The „Blue-on-yellow- VEP“ proved to be the most sensitive electrophysiological test and as follow-up test seems to be able to predict glaucoma progression. Other sensory methods include the determination of the spatio-temporal contrast sensitivity, frequency-doubling-perimetry, blue-on-yellow-perimetry, color vision, color-, luminance-contrast and motion- and

stereo-evoked electrical responses of the eye and brain, the multifocal ERG and VEP, the blue-on-yellow-flash-ERG, and the analysis of pupillary movements.

### Biomorphometry of the optic nerve

The work of project A2 (PD Dr.med. C.Y. Mardin together with the co-workers Dr. J. Hayler, PD Dr. W.M. Budde, A. Viestenz and PD Dr. N.X. Nguyen) classified different forms of glaucomatous optic atrophy and correlated them with clinical forms of glaucomas. Juvenile glaucomas, 'highly myopic types' of POAG, 'age-related atrophic types', and 'focal normal-pressure glaucomas' show distinct patterns of optic atrophy. Pseudoexfoliation syndromes do not show such peculiarities, neither do POAGs and diabetes mellitus. Digital planimetry of the optic disc was compared with conventional methods. A similar high reproducibility suggests that digital planimetry can be used both for clinical routine and scientific purposes. The variables of the optic disc follow a hierarchic order for early diagnosis. The area of the neuroretinal rim is more sensitive than the C/D ratio. Follow-up studies show that the optic disc size has no influence on disease progression. A comparison of the Heidelberg-Retina-Tomograph (HRT) and the GDx-device for planimetry of the retinal nerve fibre layer shows that planimetry is superior to HRT and GDx in early diagnosis. For follow-up HRT and digital planimetry are superior to conventional planimetry. Also, HRT and GDx are independent of the examiner. HRT morphometry shows that changes in of the optic disc can precede visual field progression.

### Automatic Glaucoma-Screening

The topic of the project A4 (Prof.Dr.Georg Michelson, Prof. Gefeller, IMBE, and PD Dr. Paulus, Dept. of pattern recognition) is the automatic classification of medical images and clinical data to enable an automatic diagnosis. About 5% of the population suffer from glaucoma. Only in advanced optic atrophy visual field defects are noticed. A high number of axons are then irreversibly lost. To identify early stages, screening of subjective „healthy“ subjects with an automatic approach is necessary. For a diagnosis of high probability several factors must be included into the classification process. The goal of this project is an automatic and early detection of glaucoma patients: (A) non-touch examination of the optic disc and retinal vessels, IOP and contrast sensitivity, (B) mathematical modelling of the optic nerve head and vessels, (C) classification of morphological and clinical data (papilla, vessels, IOP, contrast sensitivity). This project is interdisciplinary between ophthalmologists and specialists of pattern segmentation and medical statistics.

## Model pseudoexfoliation syndrome: clinical, histopathologic, and pathogenetic aspects

Pseudoexfoliation (PEX) syndrome is a common age-related systemic disorder of the extracellular matrix and a major cause of secondary open-angle glaucoma and is the most common cause of open-angle glaucomas worldwide. It is characterized by the accumulation of abnormal extracellular material in ocular and extraocular tissues. Despite its wide prevalence and clinical importance, the etiology and pathogenesis of PEX syndrome remain unknown. Recent findings support the notion of a generalized disorder of elastic microfibrils. Major focuses of this project (PD Dr. U. Schlötzer-Schrehardt, Prof. Dr. G.O.H. Naumann, Prof. Dr. M. Küchle) are the analysis of the metabolic disturbance and pathologic matrix expression on the protein and mRNA level, the determination of factors leading to glaucoma, and the definition of clinical manifestations of systemic alterations. Laboratory methods range from light and electron microscopy to immunohistochemical, biochemical, molecular-biologic, and cell-culture techniques, and require a close cooperation between clinicians and basic researchers.

## Microcirculation of retina and optic disc in glaucoma

The pathogenesis of the glaucomas is mainly unknown. Several groups showed that glaucomatous eyes show a decreased ocular and orbital blood flow. The question remains if the deficits in ocular circulation are the consequences or the causes. The increasing evidence is that vascular factors are causal. Our hypothesis is that temporary hypoxic situations lead to the degeneration of retinal ganglion cells. Goal of our project is to examine if (a) local or systemic dysregulations, or (b) systemic atrophy of capillaries are causal in the development of the glaucomatous optic atrophy. By Doppler sonography, by single point Laser Doppler Flowmetry, and Scanning Laser Doppler Flowmetry the blood velocity of several vessels was estimated. Choroidal and retinal blood flow was also estimated during provocation with flickering light and coldness.

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. B. Ritch, New York Eye and Ear Infirmary, New York, USA  
Dr. L. Sakai, Shriners Hospital for Crippled Children, Portland, Oregon, USA  
Prof. Dr. T. Konstas, Dept. of Ophthalmology, Aristotle Univ., Thessaloniki, Griechenland

### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. M. Korth*  
DFG, SFB-539, Teilprojekt A1, „Sinnesphysiologische Untersuchungen bei Glaukomen“

*Projektleiter / Principal Investigator: PD CY. Mardin*  
DFG, SFB-539, Teilprojekt A2, „Biomorphometrie des Nervus opticus“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Michelson, Prof. Dr. G. Gefeller, PD Dr. Paulus*  
DFG, SFB 539, Teilprojekt A4, „Automatisches Glaukom-Screening“

*Projektleiter / Principal Investigators: PD Dr. rer. nat. U. Schlötzer-Schrehardt, Prof. Dr. M. Küchle, Prof. Dr. von der Mark*  
DFG, SFB 539, Teilprojekt B1.3, „Modell Pseudoexfoliations-Syndrom: Zellbiologische Analyse der Pathogenese und Glaukomentwicklung“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Michelson*  
DFG, SFB 539, Teilprojekt BII.1, „Mikrozirkulation von Retina und Papille bei Glaukomen“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. h.c. G.O.H. Naumann, Augenklinik*  
DFG, SFB 539, Teilprojekt Z

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Michelson*  
„Okuläre Perfusion“

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. med. U. Schloetzer-Schrehardt, D Reinhardt*  
DFG/SPP 1086, „Molekulare Interaktionen zwischen Mikrofibrillen und Basalmembran“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Michelson*  
Griebel-Stiftung, „Automatisches Glaukom Screening“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Michelson*  
Ernst und Berta Grimmke-Stiftung, „Sauerstoffsättigung von Netzhautgefäßen“

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Chrastek R, G. Michelson, K. Donath, Wolf M, Niemann H. (2000) Vessel Segmentation in Retina Scans. In J. Jan, J. Kozumplik, I. Provaznik, and Z. Szabo, editors, Analysis of biomedical signals and images, BIOSIGNAL 2000, pages 252 - 254, Brno, Czech Republic, Brno University of Technology, VUTUM Press.

Draeger J, Michelson G, Rumberger E (2000) Continuous Assessment of Intraocular Pressure - Telematic Transmission, even under Flight - or Space Mission Conditions. Eur J Med Res 5: 2-4

Horn FK, Bergua A, Jünemann A, Korth M.(2000) Visual evoked potentials under luminance contrast and color contrast stimulation in glaucoma diagnosis. J Glaucoma 9: 428-437

Korth M, Kohl S, Martus P, Sembritzki O.(2000) Motion-evoked pattern visual evoked potentials in glaucoma. J Glaucoma 9: 376-387

Korth M, Rix R, Sembritzki O.(2000) The sequential processing of visual motion in the human electroretinogram and visual evoked potential. Vis Neurosci 17: 631-646

Küchle M, Viestenz A, Martus P, Händel A, Jünemann A, Naumann GOH.(2000) Anterior chamber depth and complications during cataract surgery in eyes with pseudoexfoliation syndrome. Am J Ophthalmol 129: 281-5

Mardin CY, Horn F, Budde WM, Jonas JB. (2000) Monitoring of morphometric changes of optic discs with morphologic progression of glaucomatous optic atrophy by means of laser scanner tomography. Klin Monatsbl Augenheilkd. Aug;217: 82-7.

Martus P, Jünemann A, Wisse M, Budde WM, Horn F, Korth M, Jonas JB.(2000): Multivariate approach for quantification of morphologic and functional damage in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 41: 1229-1238

Werner D, Harazny J, Michalk F, Voigt JU, Michelson G, Daniel WG.(2000) Einsatz der externen Gegenpulsation in der Ophthalmologie. Biomedizinische Technik, Band 45: 423-425

Jonas JB, Budde WM, Németh J, Gründler AE, Mistlberger A, Hayler JK (2001) Central retinal vessel trunk exit and location of parapapillary atrophy in glaucoma Ophthalmology 108: 1059-1064

Mardin CY, Jünemann AG. (2001) The diagnostic value of optic nerve imaging in early glaucoma. Curr Opin Ophthalmol. 12: 100-4.

Michelson G, Groh M. (2001) Screening models for glaucoma. Current Opinion in Ophthalmology 12: 105-111

Nemeth J, Michelson G, Harazny J. (2001) Retinal Microcirculation Correlates With Ocular Wall Thickness, Axial Eye Length, and Refraction in Glaucoma Patients. Journal of Glaucoma 10: 390-395

Nguyen NX, Horn F, Langenbucher A, Mardin CY. (2001) Konventionelle Fundusfotographie versus digitale Bildverarbeitung zur Planimetrie der Papille: Eine klinische Vergleichsstudie. Klin Monatsbl Augenheilkd. 218: 727-732

Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. (2001) Exfoliation syndrome. Surv Ophthalmol 45: 265-315

Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Küchle M, Sakai LY, Naumann GOH. (2001) Role of transforming growth factor- $\beta$ 1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome. Exp Eye Res 73: 765-780

Schumacher S, Schlötzer-Schrehardt U, Martus P, Lang W, Naumann GOH (2001) Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. Lancet 357: 359-360

Werner D, Michelson G, Harazny J, Michalk F, Voigt JU, Daniel W (2001) Changes in ocular blood velocities during external counterpulsation in healthy volunteers and patients with atherosclerosis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 239: 599-602

## 2. Lichtschäden an Kulturen von Linsenepithel u.a. Zellen

Die Auswertung der Ergebnisse erbringt den Vorschlag zu Gaben von Vit. C und E und evtl. von Katalase (**Frau Prof. Dr. U. Mayer**). Dabei konnten Schäden durch direkte, sowie durch indirekte Bestrahlung nachgewiesen werden; sogar Fluoreszenzen zeigten sich als schädlich. Eine weitere Folge- rung besteht in der Verwendung eines Augenspiegels mit Restlichtverstärkung. Bei dessen Bau errichtete **Herr Heller** eine Zusammenarbeit mit Herrn **Prof. Dr.-Ing. Hans Brand**, Vorstand am Institut für Elektrotechnik. Bei der Bildgebung besteht eine Zusammenarbeit mit Herrn **Prof. Dr. rer. nat. Donat-P.-Häder**, Institut für Botanik und pharmazeutische Biologie. In der Bildgebung findet eine dort verfügbare Technik zur Darstellung des Augenhintergrundes Verwendung. In diesem Projekt läuft noch eine Thesis, in der humane pathologische Fundusbefunde dargestellt werden sollen.

## Light toxicity in culture of lens epithelial and other cells

The results are encouraging to administer Vitamine C and E and even catalase (**Prof. Dr. U. Mayer**). Damages could be shown by both direct and indirect radiation; even fluorescent light turned out to be hazardous. Another consequence was the construction of an ophthalmoscope with microchannel light amplification. This device was constructed in collaboration with **Prof. Dr.-Ing. Hans Brand**, Head of the Institute of Electronics of our University. In the elaboration of these images we collaborate with Professor **Dr. rer. nat. D.-P. Häder**, Head of the Dept. of Botany and pharmaceutical Biology of our University. One thesis concerning pathologic human fundus is underway.

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Mayer U.M Müller Y. Blüthner K. (2001) Die Vitamine C und E schützen Kulturen bovines Linsenepithels vor Schäden durch blaues (430 nm) und UV-A-Licht (300-400nm). Klini Monatsbl Augenheilkd 218: 116-120.

## 3. Vorsorge der Augen im Kindes- und Frühgeborenenalter/ Ophthalmologic screening in children and premature infants

Für jedes Frühgeborenen lässt sich mit Hilfe unseres Bogens Ausmass und Zeitpunkt des Risikos für eine Retinopathie berechnen. Der letzte aus 2393 ausgewerteten Datenbögen ermittelte Risikofaktor bestand in Blutzuckerschwankungen (**Prof. Dr. U. Mayer**)

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Mayer U.M. Dormann S. (2001) Augensymptome bei Cystinose und ihre Behandlung. Online J Ophthal.

## 4. Augenimplantate zur chirurgischen Verbesserung der Sehfähigkeit des menschlichen Auges – Klinische Prüfung einer akkommodativen intraokularen Kunstlinse

Bisherige Hinterkammerlinsen (HKL) erlauben eine exzellente optische Rehabilitation, jedoch keine Akkommodation. Seit Juli 2000 wurde im Rahmen eines von Freistaat Bayern geförderten Projekt (**Prof. Dr. M. Küchle, PD Dr. B. Seitz, PD Dr. A. Langenbucher, PD Dr. Nguyen XN**) eine neue Kunstlinse implantiert, die eine Akkommodation ermöglicht. Die Ergebnisse der bisher 40 operierten Patienten zeigten die gute Verträglichkeit und das Fehlen von HKL-bedingten Komplikationen sowie Hinweise auf eine Akkommodation. Basierend auf dieser Pilotstudie läuft derzeit eine randomisierten multizentrische maskierte Vergleichsstudie (Studienleiter: Prof. Dr. M. Küchle, Erlangen; Prof. Dr. P. Martus, Berlin) zum Vergleich der akkommodativen Hinterkammerlinse 1 CU mit einer Kontrolllinse.

## Accommodation and clinical evaluation of a new accommodative intraocular posterior chamber lens

Despite excellent restoration of visual acuity and good biocompatibility of presently used posterior chamber intraocular lenses (PCIOL), there is no accommodation in pseudophakic eyes leaving the patients presbyopic after surgery. A new accommodative PCIOL has been implanted in our department since July 2000 in more than 40 patients. The results indicate that the new 1CU PCIOL is safe at short and medium term with indications of accommodation thus confirming the concept of accommodative focus shift PCIOL. Based on this study, a multi-center design with randomization, masking, and control groups is presently being conducted (Prof. Dr. M. Küchle, Erlangen; Prof. Dr. P. Martus, Berlin).

### Finanzierung / Funding

Projektleiter: **PD Dr. B. Seitz, PD Dr. A. Langenbucher**  
Freitstat Bayern (FUTUR-Program), Fa. HumanOptics, Erlangen  
Förderperiode: 01.09.1999-28.02.2001

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Küchle M, Gusek-Schneider C, Langenbucher A, Seitz B.(2000) First and preliminary results of implantation of a new posterior chamber Intraocular lens. Online Journal of Ophthalmology, September (<http://www.onjoph.com/deutsch/artikel/pciol.html>)

Küchle M, Gusek-Schneider GC, Langenbucher A, Seitz B, Hanna KH. (2001) Erste Ergebnisse der Implantation einer neuen, potenziell akkommodierbaren Hinterkammerlinse - eine prospektive Sicherheitsstudie. Klin Monatsbl Augenheilkd 218: 603-8

Küchle M, Nguyen NX, Langenbucher A, Gusek-Schneider GC, Seitz B.(2001) Erste Sechs-Monats-Ergebnisse der Implantation einer neuen akkommodativen Hinterkammerlinse (1 CU). Spektrum Augenheilkd 15: 260-6

## 5. Immunologische Transplantatreaktion nach perforierender Keratoplastik

Im Rahmen des 1996 etablierten Interdisziplinären Klinischen Forschungszentrums (IZKF) befaßt sich das Teilprojekt B13 der Augenklinik (Prof. Michael Küchle, PD Dr. Berthold Seitz, PD Dr. Nhung X, Nguyen, PD Dr. H. Wenkel, PD Dr. A. Langenbucher, Dr.med. C. Cursiefen, Prof. G.O.H. Naumann) in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik III (Prof. Dr. Ralf Wassmuth/PD Dr. Spriewald) und dem Institut für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Freien Universität Berlin (PD Dr. Peter Martus) mit Früherkennung, Therapiemonitoring und Analyse von Risikofaktoren der Transplantatreaktion nach Corneatransplantation (Keratoplastik). Gegenwärtige Untersuchungen zielen im Rahmen einer klinisch-grundlagenwissenschaftlichen Kooperation darauf, klinisch relevante Risikofaktoren zur Transplantatabstoßung herauszuarbeiten und korneale Angiogenese, Lymphgenese und Gewebeschimerismus sowie deren Bedeutung für die Immunreaktion nach Nicht-Hochrisiko-Keratoplastik zu quantifizieren und zu analysieren.

### Immunologic graft reaction after perforating keratoplasty

This project is part of the IZKF, University Erlangen-Nürnberg in cooperation with the Dept. of Ophthalmology (Prof. Michael Küchle, PD Dr. Berthold Seitz, PD Dr. Nguyen XN, PD Dr. H. Wenkel, PD Dr. A. Langenbucher, Dr. med. C. Cursiefen and Prof. G.O.H. Naumann), the Dept. of Clinical Immunology (Prof. Dr. Ralf Wassmuth/PD Dr. Spriewald), and the Institute of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology of the Free University Berlin (PD Dr. Peter Martus). The purpose of this prospective study is to learn more about pathogenesis, early signs and therapy monitoring of corneal graft rejection. Main focus are determination of clinical risk factors for graft rejection and the analysis of corneal angiogenesis, lymphgenesis and tissue chimerism as well as their role for the immunologic reaction after non-high risk keratoplasty. Laboratory methods range from light and electron microscopy to immunohistochemical, biochemical, molecular biologic, and cell culture techniques, and require a close cooperation between clinicians and basic researchers.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. R. Dana, Prof. W. Streilein, SERI, Harvard Medical School, Boston  
Dr. S. Breiteneder-Geleff (Inst. Klin. Pathologie, Universität Wien)  
Dr. D. Jackson, MRC Immunology, University of Oxford

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Cursiefen C, Rummelt C, Küchle M. (2000) Immunohistochemical localization of VEGF, TGF $\alpha$  and TGF $\beta$ 1 in human corneas with neovascularization. *Cornea* 19: 526-533  
Cursiefen C, Rummelt C, Breiteneder-Geleff S, Schlötzer-Schreghardt U, Holbach L. (2001) Orbital lymphangioma with positive immunohistochemistry of lymphatic endothelial markers (VEGF receptor 3, Podoplanin). *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 239: 628-632  
Nguyen N, Langenbucher A, Cursiefen C, Seitz B, Wenkel H. Küchle M. (2001) Entwicklung von Visus und intraokularem Druck bei endothelialer Immunreaktion nach perforierender Keratoplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 218: 492-497  
Nguyen NX, Langenbucher A, Seitz B, Graupner M, Cursiefen C, Kuchle M, Naumann GOH. (2001) Blood-aqueous barrier breakdown after penetrating keratoplasty with simultaneous extracapsular cataract extraction and posterior chamber lens implantation. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 239: 114-117

## 6. Diagnostik und Therapie orbitaler Erkrankungen

Erkrankungen der Orbita haben viele Ursachen: 1. Prozesse ausgehend vom Orbitainhalt (Bindegewebe, Muskeln, Gefäße, Nerven) oder der knöchernen Orbita. 2. Traumen. 3. Mißbildungen. 4. Fortgeleitete Veränderungen der Nasennebenhöhlen und angrenzenden Schädelgruben. Die betroffenen Patienten erfordern häufig eine enge interdisziplinäre Betreuung. Ziel dieser Studie (Herr Prof. Dr. L. Holbach, Frau PD Dr. G. Gusek-Schneider, Herr Prof. Dr. Dr. h.c. G.O.H. Naumann) ist die Vertiefung der interdisziplinären diagnostischen und therapeutischen Zusammenarbeit.

### Diagnosis and management of orbital diseases – a multidisciplinary approach

Orbital diseases include 1. pathologic lesions of the orbital contents (connective tissue, muscles, vessels, nerves) and the bony orbit. 2. acute trauma and chronic posttraumatic deformities. 3. congenital deformities. 4. invasive lesions originating in the sinuses and adjacent cranial fossae. Most patients require a multidisciplinary management. The goal of this study (Prof. Dr. L. Holbach, PD Dr. G. Gusek-Schneider, Prof. Dr. Dr. h.c. G.O.H. Naumann) is to further improve the multidisciplinary approach in diagnosis and management.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. R.L. Font, Cullen Eye Institute, Baylor College of Medicine, Houston, U.S.A.

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Michelson  
DAAD-Ungarn

Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. G. Gusek-Schneider  
EO-Studie

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Holbach LM, Colombo F, Heckmann JG, Strauß C, Döbig C. (2000) Langerhans-Zell-Histiozytose der Orbita - Diagnose, Behandlung und Verlauf bei drei Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 217: 370-373



Colombo F, Cursiefen C, Hofmann-Rummelt C, Holbach LM. (2001) Primary intra-ocular cavernous hemangioma of the orbit. *Am J Ophthalmol* 131: 151-152

Colombo F, Cursiefen C, Neukam FW, Holbach LM. (2001) Orbital involvement in cherubism. *Ophthalmology* 108: 1884-1888

Cursiefen C, Schlötzer-Schrehardt U, Breiteneder-Geleff, Holbach LM. (2001) Orbital lymphangioma with positive immunohistochemistry of lymphatic endothelial markers (vascular endothelial growth factor receptor 3 and podoplanin). *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 239: 628-632

## 7. Gefriermikroskopisch-kontrollierte Exzision periokulärer Tumoren und plastische Rekonstruktion – Indikationen, Methoden und Ergebnisse

Basaliome sind die häufigsten Neoplasien mit malignen Eigenschaften. Im Lidbereich führt ihre inadäquate Behandlung zu schwerwiegenden Rezidiven. Weitere maligne Tumoren umfassen z.B. das Talgdrüsenkarzinom und das Merkelzell-Karzinom. Ziel dieser Studie (Prof. Dr. Holbach, PD Dr. Jünemann und cand. med. S. Themel) ist die langfristige Auswertung der Operationsergebnisse nach gefriermikroskopisch kontrollierter Exzision und plastischer Defektrekonstruktion in einer operativen Sitzung bezüglich Rezidivfreiheit und durchgeführter plastisch-rekonstruktiver Maßnahmen.

## Surgical management of periocular neoplasms using frozen section control and plastic reconstruction – indications, methods and results

Basal cell carcinoma is the most common malignant neoplasm. Other neoplasms include sebaceous gland carcinoma and Merkel cell carcinoma. Recurrences in the eyelid region may have important functional and cosmetic sequelae. The aim of this study is the long-term evaluation of surgical results following intraoperative frozen section control and immediate plastic repair regarding recurrence rates and adequacy of reconstructive techniques.

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Colombo F, Holbach LM, Jünemann A, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. (2000) Merkel cell carcinoma: clinicopathologic correlation, management, and follow-up in five patients. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* 16: 453-458

Colombo F, Viestenz A, Holbach LM. (2000) Lidtumor als Rezidiv eines MALT-Lymphoms des Magens. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 217: 133-135

Colombo F, Cursiefen C, Holbach LM. (2001) Breast carcinoma metastatic to the eyelid presenting as the first sign of insufficient chemotherapy. *Ophthalmologica* 215: 136-137

## 8. Diagnostik und chirurgische Therapie epibulbärer Prozesse

Neben der Ausarbeitung morphologisch-biomikroskopischer, histopathologischer und molekulargenetischer Kriterien epi-

bulbärer Prozesse sollen anhand von Langzeitstudien die Therapierfolge nach Exzision und plastischer Rekonstruktion untersucht werden (Prof. Dr. L. Holbach, Dr. C. Cursiefen, Prof. Dr. Dr. h. c. G. O. H. Naumann)

## Diagnosis and surgical management of epibulbar lesions

The purpose of this study is to establish correlations between morphologic, biomicroscopic and histologic and molecular-genetic criteria and the long-term results of surgical excision and plastic reconstruction (Prof. Dr. L. Holbach, Prof. Dr. Dr. h.c. G.O.H. Naumann).

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Cursiefen C, Schlötzer-Schrehardt U, Holbach LM, Pfeiffer RA, Naumann GOH. (1999) Ocular findings in ichthyosis follicularis, atrichia and photophobia syndrome. *Arch Ophthalmol* 117: 681-684

Cursiefen C, Holbach LM, Lafaut B, Heimann K, Kirchner T, Naumann GOH. (2000) Oculocerebral Non-Hodgkin's lymphoma with uveal involvement. Development of an epibulbar tumor after vitrectomy. *Arch Ophthalmol* 118:1437-1440

Schlötzer-Schrehardt U, Holbach LM, Hofmann-Rummelt C, Naumann GOH. (2001) Multifocal corneal argyrosis after an explosion injury. *Cornea* 20: 553-557

Wakili N, Gusek-Schneider C, Holbach LM. (2001) Lid- und Gesichtsverletzungen nach Hundebiss. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 201;218:229-231

## 9. Funktionelle Ergebnisse bei Störungen optischer Medien vor dem 7. Lebensjahr.

Bei dem Projekt geht es um die Erforschung funktioneller Ergebnisse bei bilateralen und unilateralen kongenitalen Ptosen, kongenitalen Katarakten, traumatischen Katarakten und HKL-Implantationen, bei CHED (congenitale hereditäre Endotheldystrophie), Aniridie, Sklerokornea, Peters'sche Anomalie, Rieger'sche Anomalie und Axenfeld Syndrom. (Frau PD Dr. G. Gusek-Schneider, Prof. Dr. Dr. h.c. G.O.H. Naumann).

## Functional results of disorders of the optic media before age of 7

The project investigates functional results in unilateral and bilateral congenital ptosis, congenital cataracts, traumatic cataracts in early childhood, aniridia, sclerocornea, Peters' anomaly, Rieger's anomaly and Axenfeld's anomaly (PD Dr. G. Gusek-Schneider, Prof. Dr. Dr. h.c. G.O.H. Naumann).

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Gusek-Schneider GCh, Weinfurter UN, Küchle M, Naumann GOH. (2001) Funktionelle Ergebnisse der Hinterkammerlinsen- Implantation wegen traumatischer Katarakte bei 22 Kindern unter 7 Jahren – Eine retrospektive Studie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 218: 174-182

Gusek-Schneider GCh, Martus P. (2001) Stimulus deprivation myopia in human congenital ptosis. A study of 95 patients. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 38: 340-48

## 10. Nichtmechanische Trepanation mit 193 nm Excimerlaser bzw. 2,94 mm Erbium:YAG Laser entlang von Masken bei der Hornhauttransplantation

Die Hornhautverpflanzung ist die häufigste Transplantation. Die übliche mechanische Schnittführung (Trepanation) hat optische Nachteile. Seit 1986 wird in einem vom BMFT geförderten Projekt ein 193 nm Excimerlaser (PD Dr. Berthold Seitz, Prof. Dr. Michael Küchle, PD Dr. Dipl.-Ing. Achim Langenbucher, Prof. Dr. Dr. h.c. G.O.H. Naumann) entwickelt, mit dem die nichtmechanische Trepanation an 1200 Patienten durchgeführt wurde. Dabei wird der UV-Laserstrahl entlang der Kante einer Metallmaske über die Hornhaut bewegt, was einen präzisen, scharfkantigen Schnitt gewährleistet. Eine runde Maske mit "Orientierungszähnen und -kerben" dient der Vermeidung einer "horizontalen Torsion". Derzeit wird an einer computerisierten Strahlführung gearbeitet, die eine an die Hornhautdicke angepasste Ablation ermöglicht. Der Excimerlaser hat Nachteile: Größe des Gerätes, Unhandlichkeit, hoher Zeitaufwand, hohe Anschaffungskosten. Eine Innovation ist der Erbium:YAG-Festkörperlaser für die Hornhauttransplantation im Infrarot-Bereich. Thermische, mechanische Effekte und Strahlenschäden sowie Wundheilung mit dem Erbium:YAG-Laser werden im Vergleich mit dem Excimer Laser analysiert. Das Projekt zielt auf die Entwicklung eines Laser-Prototypen hin, der die nichtmechanische Trepanation am Menschen ermöglicht. Der feste Zusammenhang des Auges mit der Strahlführungsoptik soll durch ein Eye-Tracking-System realisiert werden, das Bewegungen des Auges erkennt und kompensiert. Die Entwicklung dieses Nachführsystems ist abgeschlossen.

### Nonmechanical trephination of the cornea with 193-nm excimer laser and 2.94-mm Erbium:YAG laser along aperture masks in penetrating keratoplasty

Corneal transplantation is the most frequent tissue transplantation. Due to tissue deformation, the mechanical cutting has optical disadvantages. Granted by BMFT, we developed an UV excimer laser to clinical applicability (PD Dr. Berthold Seitz, Prof. Dr. Michael Küchle, PD Dr. Dipl.-Ing. Achim Langenbucher, Prof. Dr. Dr. h.c. G.O.H. Naumann) and used it for nonmechanical trephination along metal masks in 1200 patients. The tissue is cut by the UV laser spot along the edge of a metal mask. A circular mask with "orientation teeth /-notches" guarantees a symmetric positioning to minimize "horizontal torsion" of the graft. We are working on a computer-based beam control in which corneal thickness data can be entered. Thus, trephination speed is adjusted to achieve a more homogeneous residual corneal thickness within the cut. The excimer laser has several disadvantages: Difficult handling,

time-consuming procedure, high costs. An innovation has been opened with the Erbium:YAG solid state laser which will be used for corneal transplantation in the infrared. Thermal, mechanical, and wound healing effects after keratoplasty are investigated and will be compared to excimer laser trephination. An eye tracking system helps to compensate for saccadic eye movements. An adaptation of the laser beam to an operating microscope for visualization of the trephination will be realized.

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. B. Seitz*  
Kongress „Hornhauttransplantation“

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Küchle, PD Dr. B. Seitz*  
Gertrud Kusen-Stiftung: Einführung des Erbium YAG-Lasers zur nichtmechanischen Trepanation entlang von Masken bei Hornhauttransplantation

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Seitz B, Langenbucher A, Kus MM, Küchle M, Naumann GOH (1999) Nonmechanical corneal trephination with the excimer laser improves outcome after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 106: 1156-1165

Seitz B, Langenbucher A, Meiller R, Kus MM (2000) Dezentrierung der Spenderhornhaut bei mechanischer und Excimerlaser Trepanation für die perforierende Keratoplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 217: 144-151

Seitz B, Langenbucher A, Nguyen NX, Kus MM, Küchle M, Naumann GOH (2001) Graft endothelium and thickness after penetrating keratoplasty comparing mechanical and excimer laser trephination - A prospective randomised study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239: 12-17

## 11. Amnionmembrantransplantation zur Rekonstruktion der Hornhaut

In der Augenheilkunde ist auch heute noch das therapieresistente Ulcus corneae z.B. rheumatischer oder herpetischer Genese, eine Herausforderung und verursacht mehrwöchige stationäre Liegezeiten. Neue Studien zeigen, dass die Transplantation von Amnionmembran (AM) die Reepithelialisierung des Defektes beschleunigt und zu einer dauerhaften Abheilung führt. Seit mehr als 2 Jahren haben wir bei über 120 Augen die AM Transplantation durchgeführt. Die Membran wird mit Unterstützung der Universitätsfrauenklinik aus der Plazenta gewonnen. Zum einen werden Fragestellungen bearbeitet der Erfolgsrate des Epithelschlusses in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der Operationstechnik (Patch, Graft oder Sandwich). Zum anderen wird an histologischen und ultrastrukturellen Schnitten von menschlichen Hornhautexzisionen im Rahmen der Keratoplastik nach AM Transplantation das Wachstumsverhalten und die Haftstrukturen zwischen Kornea-Epithel und AM erforscht (PD Dr. B. Seitz).

### Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction

Persisting corneal ulcers (e.g. herpetic, rheumatoid origin) are still challenging. Recent studies have shown that amniotic membrane (AM) transplantation may accelerate epithelial

healing. For more than 2 years we have been performing AM transplantations in more than 120 eyes. The membrane is prepared with support of the department of gynecology and obstetrics from the placenta of donor mothers. The study aims 1. at investigating the success rate of complete epithelial closure depending on the underlying disease and the surgical technique (patch, graft, sandwich) and 2. the growth and adhesion patterns between AM and corneal epithelium using histological and ultrastructural sections of corneas excized during penetrating keratoplasty after previous AM transplantation (PD Dr. B. Seitz).

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Ferreira de Souza R, Hofmann-Rummelt C, Kruse FE, Seitz B (2001) Mehrlagige Amnionmembran-Transplantation bei therapieresistentem Hornhautulkus - Zustand von Hornhaut und Amnionmembran im Verlauf. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 218: 528-534

Ferreira de Souza R, Kruse FE, Seitz B (2001) Autologes Serum bei sonst therapieresistenten Hornhautepitheldefekten - Prospektive Studie an den ersten 70 Augen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 218: 720-726

**12. Infektiologische und immunologische Erkrankungen des Auges**

Im Rahmen der Uveitis-Sprechstunde (Leiter PD Dr. H. Wenkel) werden jährlich ca 500 Patienten systematisch untersucht und erfaßt. Zusätzlich werden in speziellen Projekten Patienten mit einer systemischen Hepatitis C Virus Infektion, Patienten mit einer Heterochromiezyklitis Fuchs, einer Skleritis, einer juvenilen Uveitis, einer Riesenzellarteriitis und Patienten mit retinaler Vaskulitis prospektiv untersucht.

- Untersuchung der Häufigkeit und des Spektrums okulärer Veränderungen bei Patienten mit systemischer Hepatitis C Virus Infektion (PD Dr. Wenkel, Dr. Krist, Fr. C. Rummelt, Fr. C. Jacobi)
- Untersuchung zur Klinik und Pathogenese der Heterochromiezyklitis Fuchs (PD Dr. Wenkel, Fr. C. Lefter, Fr. C. Saur)
- Untersuchungen zur Diagnostik und Therapie bei Skleritis (PD Dr. Wenkel, Fr. A. Enge, Fr. S. Barth, Prof. Dr. Harrer: Medizinische Klinik III der FAU)  
Pathogenese und Therapiemonitoring bei juveniler Uveitis (PD Dr. Wenkel, PD Dr. Nguyen, Dr. Krist)  
Diagnose und Therapie bei retinaler Vaskulitis (PD Dr. Wenkel, Dr. Krist)
- Klinik und Pathogenese der Arteriitis temporalis (PD Dr. Wenkel, Fr. C. Rummelt, Prof. Dr.GOH Naumann)

**Infectious and immunological diseases of the eye**

Within our uveitis section (PD Dr. H. Wenkel) we systematically examine and register around 500 patients annually. Additionally, there are special projects designed to examine patients with the following disease in a prospective manner: systemic hepatitis C virus infection, heterochromia

- complicata Fuchs, scleritis, juvenile uveitis, giant cell arteritis, and retinal vasculitis
- Evaluation of the frequency and the spectrum of ocular changes in patients with systemic hepatitis C virus infection. (PD Dr. Wenkel, Dr. Krist, Fr. C. Rummelt, Fr. C. Jacobi).
- Investigation of clinical characteristics and pathogenesis of Heterochromia complicata Fuchs (PD Dr. Wenkel, Fr. C. Lefter, Fr. C. Saur)
- Investigation of diagnosis and treatment of scleritis. (PD Dr. Wenkel, Fr. A. Enge, Fr. S. Barth, Prof. Dr. Harrer: Medizinische Klinik III der FAU)
- Pathogenesis and monitoring in patients with juvenile uveitis (PD Dr. Wenkel, PD Dr. Nguyen, Dr. Krist)
- Diagnosis and treatment in retinal vasculitis (PD Dr. Wenkel, Dr. Krist)
- Clinical characteristics and pathogenesis in giant cell arteritis (PD Dr. Wenkel, Fr. C. Rummelt, Prof. Dr.GOH Naumann)

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Krist D, Schönherr U, Wenkel H. (2000) Das Adamantiadis-Behcet-Syndrom: Fluoreszenzangiographie und choroidale Minderperfusion. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 216: 45-50.

Wenkel H, Nhung X, Schönherr U, Kühle M. (2000) Laser-Tyndallometrie und Therapie-Monitoring bei juveniler Uveitis-Eine retrospektive Untersuchung bei 20 Kindern. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 217: 323-328

Wenkel H (2001) Bilaterale Amaurose bei 11 Patienten mit histologisch gesicherter Riesenzellarteriitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 218: 658-661.

Wenkel H, Krist D, Korn K. (2001) Nachweis von Hepatitis C Virus RNA im Tränenfilm eines Patienten mit rezidivierenden peripheren Hornhautulzera. *Klin Monatsbl Augenheilkd*; 218: 459-462.

**13. Skleraeindellung vs Primäre Vitrektomie bei Rhegmatogener Netzhautablösung (SPR-Studie) - Europäische multizentrische klinische Studie der „Deutschen Retinologischen Gesellschaft“**

Die rhegmatogene Amotio (Netzhautablösung) kann durch zwei chirurgische Verfahren therapiert werden. Durch ein eindellendes Verfahren von außen, wobei von der Episklera aus durch eine Cerclage oder Plomben die Glaskörperbasis entlastet und dadurch der Zug des Glaskörpers an der Retina vermindert wird und durch eine Pars plana-Vitrektomie von innen, wobei der Glaskörper entfernt und die Netzhauttraktion beseitigt wird. Ziel dieser von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Studie ist die Frage, welches der beiden voll etablierten Verfahren als Therapieform erster Wahl anzusehen ist. Ausgewählt wurden in der Bundesrepublik Deutschland 16 und weitere 6 europäische retinologische Zentren. An der Augenklinik mit Poliklinik Erlangen-Nürnberg wurde der erfahrenste Vitreoretinologe, OA Dr. Knorr, mit der operativen Versorgung der nach strengen Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählten Patienten und mit der Durchführung der Studie betraut.

## Sclearal Buckling versus Primary Vitrectomy in Rhegmatogenous Retinal Detachment (SPR-Study) – European Multicentre Clinical Trial of the „German Retinological Society“

The rhegmatogenous retinal detachments can principally be treated by two surgical techniques. If a buckling procedure is used from the outside the vitreous base is relieved by an encircling band or buckles and the traction of the vitreous body to the retina is reduced. A second method is the removal of the vitreous body by pars plana vitrectomy from inside. The aim of the study funded by the German Research Foundation is to answer the question which of the two established methods is superior in rhegmatogenous retinal detachment. 16 retinal centers in Germany and 6 further centers in Europe were chosen for this study. Dr. Knorr (senior staff member), the most experienced vitreal surgeon of the Department, was selected for the surgical treatment as well as for carrying out the study.

### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. H.L.J. Knorr  
SPR-Studie

## 14. Mikrochirurgische Qualitätssicherung in der Kataraktchirurgie

Projektleiter: Fr. A. Händel, PD Dr. U. Schönherr, Prof. Dr. M. Kühle, PD Dr. P. Martus, Prof. Dr. Dr. h.c. G.O.H. Naumann. Seit 1989 werden u.a. die Daten der Kataraktchirurgie online und in-time erfaßt. Die gewonnenen Daten werden systematisch und regelmäßig hinsichtlich qualitätsichernder und demographischer Aspekte evaluiert. Dieses Langzeit-Monitoring ermöglicht valide Aussagen zur Patientenstruktur, zur Entwicklung und Durchführung mikrochirurgischer Eingriffe und stärkt darüberhinaus die Argumentationsbasis für die Diskussion in der aktuellen Gesundheitspolitik. Zudem wird eine deutsche Multicenterstudie durchgeführt: Strahlentherapie bei subfoveolarer Neovaskularisation bei altersassoziierter Makuladegeneration (RAD-Studie).

### Quality assurance in cataract surgery

Team: Ms A. Händel, PD Dr. U. Schönherr, Prof. Dr. M. Kühle, PD Dr. P. Martus, Prof. Dr. Dr. h.c. G.O.H. Naumann: Since 1989 all microsurgical procedures are documented in-time and on-line using a controlled computer based surgery record system. To analyze the changing spectrum of cataract surgery at a university eye hospital we systematically evaluate these data regarding aspects of quality assurance as well as demographic features. Additionally, a german multicenter trial is performed: Radiation therapy in subfoveolar neovascularisation in age-related macular degeneration.

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

- Schönherr U., Amann T, Mardin CY (1999) A prospective, randomized, controlled double-blind multicenter trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD-Study). *Ophthalmology* 106: 2297-2307
- Kühle M, Viestenz A, Martus P, Händel A, Jünemann A, Naumann GOH. (2000) Anterior Chamber Depth and Complications during cataract surgery in Eyes with Pseudoexfoliation Syndrome. *American Journal of Ophthalmology* 129: 281-285
- Schönherr U, Händel A, Naumann GOH. (2001) Qualitätsmanagement nach DIN EN ISO 9001 an einer Universitätsaugenklinik. *Ophthalmologie* 98: 194-198

### Finanzierung ohne Bindung an die aufgeführten Forschungsbereiche / Funding

- Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Michelson  
Heidelberg Engineering GmbH, „Automatische Gefäßsegmentierung“
- Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Michelson  
„CHIBRET“
- Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. h.c. G.O.H. Naumann/Prof. Dr. M. Korth: Marohn-Stiftung
- Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Michelson  
Gertrude Kusen-Stiftung, "Teleophthalmological Services - Citizen-Centred Applications (TOSCA)"
- Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Michelson  
Virtuelle Hochschule Bayern
- Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Brune (Inst. für Pharmakologie und Toxikologie), PD. Dr. C. Mardin  
Novartis, „COX-Studie“

### Anhang / Appendix

#### Berufungen / Appointments

- Prof. Dr. J. Jonas, Ordinariat für Ophthalmologie und Vorstand der Universitäts-Augenklinik Klinikum Mannheim, 1. April 2000
- Prof. Dr. Georg Michelson, Extraordinariat für Augenheilkunde der Universität Erlangen-Nürnberg, 2000

#### Habilitationsverfahren

- PD Dr. med. Berthold Seitz: Kurative nichtmechanische Chirurgie der Kornea (02/1999)
- PD Dr. rer. nat. Achim Langenbacher: Analyse von Hornhauttopographien mit mathematischen Modellen. Antrittsvorlesung: 07.06.2000
- PD Dr. med. Hartmut Wenkel: Das immunologische Privileg im subretinalen Raum (Eine tierexperimentelle Studie. Antrittsvorlesung: 07.06.2000
- PD Dr. med. Christian Mardin: Morphometrie der glaukomatösen Atrophie des Nervus Opticus im Methodenvergleich. Antrittsvorlesung: 05.07.2000
- PD Dr. med. Anselm Jünemann: Hierarchie psychophysischer und elektrophysiologischer Tests bei der Frühdiagnose chronischer Glaukome - Prospektive Studie an 972 Patienten/Probanden des Erlanger Glaukomregisters. Antrittsvorlesung: 26.07.2000
- PD Dr. med. Wido Budde: Papillometrische Analyse der chronischen glaukomatösen Optikusatrophie. Antrittsvorlesung: 05.04.2001
- PD Dr. med. Nhung X Nguyen: Nicht invasive Laser-Tyndallometrie zur Quantifizierung von Blut-Augen-Schranken: Klinische Korrelation, Therapiemonitoring und postoperative. Antrittsvorlesung: 19.11.2001
- PD Dr. med. Gabriele-Charlotte Gusek-Schneider: Kongenitale Ptose, Keratopathie und Katarakt: Visusprognose bei Verlegung der optischen Achse vor dem 7. Lebensjahr. (Eine retrospektive Studie über 222 Augen von 159 Patienten 1980- 1998). Antrittsvorlesung: 17.10.2001

#### Dissertationen / Doctorate theses

- Babl Eva: Flimmer-VEPs in der Glaukomdiagnostik, 1999
- Eil Nicola: Wirkung antiglaukomatöser Augentropfen auf sinnesphysiologische Untersuchungen, 2000
- Kohl Sylvia: Bewegungs-evozierte VEPs in der Glaukomdiagnostik, 1999
- Ashley Behrens: Zur nichtmechanischen Trepanation mit dem Erbium:YAG Laser im Rahmen der perforierenden Keratoplastik. 1999

Alexios Diamantis: Immunologische Transplantatreaktion und Transplantateinrübung nach perforierender Keratoplastik - Vergleich zwischen mechanischer und nichtmechanischer Trepanation. 2001

Anja Feuerlein: Scanning-Slit-Topographie zur Beurteilung der Entwicklung der Hornhautrückflächenkrümmung nach Laser-in-situ-Keratomeileusis. 2001

Atilla Gütay: Rezidivrate und Hornhauttopographieentwicklung nach Pterygiumexzision. 2001

Ralf Hausemann: Prognostische Faktoren für die Astigmatismusentwicklung nach Fadenentfernung bei perforierender Keratoplastik.

Diana Huber: Verwendung des automatischen Hornhauttopographieanalyse-systems TMS-1 bei Keratokonuspatienten. 1999

Murat M. Kus: Korneale Refraktion bei der nichtmechanischen perforierenden Keratoplastik 1999

Ralf Meiller: Dezentrierung der Spenderhornhaut und Astigmatismus nach perforierender Keratoplastik - Vergleich zwischen mechanischer und nichtmechanischer Trepanation. Med. 2001

Tobias Riedel: Morphologische und funktionelle Ergebnisse nach exzentrischer Keratoplastik. 2000

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. Dr. h.c. G.O.H. Naumann

Präsident der International Federation Ophthalmol. Soc. (IFOS) und seines Executiv Komitees des International Councils of Ophthalmology (ICO); damit ex officio Vize-Präsident der International Agency for the Prevention of Blindness (IAPB)

Association Research Vision and Ophthalmology (ARVO): Life Member Deutsche Gesellschaft für Intraokularlinsen Implantationen (DGII), Gründungsmitglied

Präsident, International Council Ophthalmology (ICO)

Ehrenmitglied (Socio Benmerito) der Italienische Ophthalmologische Gesellschaft (SOI)

Ehrenmitglied der Ungarischen Ophthalmologischen Gesellschaft, Budapest, seit 1996

Ehrenmitglied der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), seit 2000

Ehrenmitglied der Polnischen Ophthalmologischen Gesellschaft, seit 2001

1999-2004 International Committee ARI - Fort Worth/Texas/USA

Editorial Board "International Ophthalmology"

einer der 3 Herausgeber der "Klinischen Monatsblätter für Augenheilkunde" und deren Beihefte (Bücherei des Augenarztes)

Redaktions-Komitee „Der Ophthalmologe“

Schriftleiter Klinische Monatsblätter Augenheilkunde

Editorial Board "European Journal of Ophthalmology"

Editorial Board "Ophthalmology World News" jetzt „Eye Net-Journal“ der

American Academy of Ophthalmology

Editorial Board "American Journal of Ophthalmology"

Editorial Board „Japanese Journal of Ophthalmology“

PD Dr. B. Seitz

Gründungsmitglied der Sektion Kornea der DOG

Mitglied der Programmkommission der DOG-Tagung 2002 für den Bereich Kornea

Mitglied der DFG Kommission „Excimerlaser für die Augenheilkunde im HBFG-Verfahren“

U. Schönherr

Delegierter für Deutschland bei der European Vitreoretinal Society (EVRS)

Vertreter der Deutschen Bundesärztekammer in der Fachgruppe Augenheilkunde beim Bundeskuratorium Qualitätssicherung

Akkreditierung als Visitor für die Kooperation für Transparenz und Qualität im Krankenhaus (KTQ)

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Prof. Dr. Dr. h.c. G.O.H. Naumann

1999, Second Joaquín Rutllán Memorial Lecture, Barcelona/Spain, „Non-Mechanical Trephination in Penetrating Keratoplasty“

1999-2004, Mitglied des "Alcon Research Institute Scientific Advisory Committee"

2000, Dr. Frank Claffy Memorial Lecture und Medaille: Pseudoexfoliation-Syndrome is clinically relevant not only for the glaucoma". Universität Sydney/Australien, Save Sight Institute Congress.

2000, Building a Bridge to the next Millenium Lecture: "Cornea Surgery", 23rd Annual Meeting of JSOS, Nagoya/Japan

2000, Doctor honoris causa by Semmelweis University Budapest/Ungarn

2001, El-Maghraby International Award, Beirut/Lebanon

2001, Gonin Medaille, International Council of Ophthalmology, Buenos Aires

2001, Guest of Honor", XIII Congress European Society Ophthalmology, Istanbul/Turkei

2001, "Senior Achievement Award" der American Academy Ophthalmology

Prof. Dr. med. M. Kückle

Poster-Preis des XII Congress of the European Society of Ophthalmology, Stockholm, Schweden, 27. Juni - 1. Juli 1999 (Wolter-Roessler E, Kückle M, Seitz B, Naumann GOH)

Okt. 2000 Achievement Award der American Academy of Ophthalmology

PD Dr. med. B. Seitz, 2000, Achievement Award der American Academy for Ophthalmology „for contributions made to the Academy, its scientific and educational programs, and to ophthalmology“.104. Jahrestagung 22.-25.10.2000 in Dallas/Texas/USA

PD Dr. rer. nat. A. Langenbacher, 2001, Achievement Award der American Academy for Ophthalmology

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses**

1./2./3. Treffen der Arbeitsgruppe für Hornhauttransplantation der Universität Erlangen-Nürnberg. Erlangen, 01.12.1999/ 15.11.2000/ 07.11.2001

Neuroprotection in the Eye: Implication for Glaucoma, Workshop SFB 539, Erlangen, 10.-12.12.1999

Akkommodation und Kunstlinse - Workshop. Erlangen, 20.07.2001

Organisation und Leitung des Symposiums Evidenz-basierte Medizin durch U. Schönherr im Rahmen der 99. Jahrestagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft Berlin (29.09.-02.10. 2001)

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

193 nm Excimerlaser (MEL 70, Asclepion, Jena)



## Neurologische Klinik mit Poliklinik Lehrstuhl für Neurologie

Department of Neurology  
Chair of Neurology

Schwabachanlage 6, D-91054 Erlangen  
Tel. ++49 (0)9131/85-34563  
Fax: ++49 (0)9131/85-36597

### Ansprechpartner / Contact:

Priv. Doz. Dr. med. Josef Heckmann

Tel.: ++49 (0)9131/85-34457

E-Mail: [Josef.Heckmann@neuro.imed.uni-erlangen.de](mailto:Josef.Heckmann@neuro.imed.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Neundörfer, Bernhard	Prof. Dr. med. <i>Vorstand der Klinik / Chair of the Department</i>	bernhard.neundoerfer@	-34564
Hilz, Max-Josef	Prof. Dr. med.	max.hilz@	-4444
Lang, Christoph	Prof. Dr. med.	christoph.lang@	-34339
Stefan, Hermann	Prof. Dr. med.	stefan@	-34541
Erbguth, Frank	Prof. Dr. med.	frank.erbguth@	-32187
Heuß, Dieter	Priv. Doz. Dr. med.	dieter.heuss@	-34310
Lang, Eberhard	Priv. Doz. Dr. med.	eberhard.lang@	-34306
Heckmann, Josef G.	Priv. Doz. Dr. med.	josef.heckmann@	-34457
Reinhardt, Frank	Priv. Doz. Dr. med.	frank.reinhardt@	-32187
Birklein, Frank	Priv. Doz. Dr. med.	birklein@neurologie.klinik.uni-mainz.de	
Winterholler, Martin	Priv. Doz. Dr. med.	martin.winterholler@medizin.uni-halle.de	
Kolominsky-Rabas, Peter	Dr. med.	kolominsky@public-health.uni-erlangen.de	-35855
Hecht, Martin	Dr. med.	martin.hecht@	-34515
Druschky, Achim	Dr. med	achim.druschky@	-34372

### Forschungsschwerpunkte

- Epilepsie
- Autonomes Nervensystem
- Degenerative Hirnerkrankungen
- Neuromuskuläre Erkrankungen
- Schmerz
- Intensivmedizin, Schlaganfall
- Public Health

### Research Focus

- Epilepsy
- Autonomic Nervous System
- Neurodegenerative Diseases
- Neuromuscular Diseases
- Pain
- Critical Care, Stroke
- Public Health

## 1. Zentrum Epilepsie Erlangen (ZEE)

Das ZEE bietet als höchste Versorgungsstufe für Anfallsranke zahlreiche operative (tailored resection, Multiple Subpiale Transsektion, Callosotomie, Elektrostimulation) und pharmakologische (neue Antiepileptika) Behandlungsstrategien einschließlich neurobiologischer Analysen (OP-Resektate, Transmitter). Besondere Verfahren sind die TISA (Therapeutic Intensive Seizure Analysis) video-EEG-dokumentierter Anfallsereignisse und das neuropsychologische Monitoring. Auf dem Gebiet der prächirurgischen Lokalisationsdiagnostik arbeitet das Zentrum an der Koregistrierung elektrophysiologischer und bildgebender Verfahren. Als Besonderheit ist die Simultanregistrierung spontaner und evozierter bio-elektromagnetischer Hirnaktivität über die Magnetencephalographie zu erwähnen. Sie findet Eingang in Quellenmodelle i.S. einer realistischen Kopfmodellierung.

Da im Zuge der Krankenversorgung präoperativ elektrophysiologische und bildgebende Befunde und postoperativ OP-Resektate anfallen, erwachsen Synergien für die Neurobiologie. Untersucht werden histologische bzw. neurochemische Korrelate struktureller und funktioneller Veränderungen des Gehirns (z.B. bei kortikalen Malformationen).

Projektleiter: Prof. Dr. H. Stefan. Mitarbeiter: Dr. F. Kerling, Dr. P. Hopp, Dr. A. Kirchner, Dr. K. Druschky, Dr. E. Pauli

### Epilepsy Center Erlangen

As a degree-IV-center ZEE provides the highest level of medical care for patients with therapy-refractory seizures. There exist multiple opportunities for the evaluation of surgical (tailored resection, multiple subpial transection, callosotomy, electrostimulation) and pharmacological (new antiepileptic drugs) strategies of treatment including neurobiological analysis (resected tissue, transmitters). Special methods are TISA (Therapeutic Intensive Seizure Analysis)-studies of video-EEG-documented seizures and neuropsychological monitoring.

In the field of presurgical localizing diagnostics the center works on the coregistration of electrophysiological and imaging techniques. As a feature there is to mention the simultaneous registration of spontaneous and evoked bio-electromagnetic brain-activity by magnetoencephalography. It finds its way into source-modelling in the sense of realistic brain-modelling.

Since medical care-giving produces electrophysiological and imaging data prior to surgical treatment and resected tissue after surgery there are synergies for neurobiologics. Under examination are histological or neurochemical correlates of structural and functional variations of the brain (e.g. cortical malformations).

Principal Investigator: Prof. Dr. H. Stefan. Coworkers: Dr. F. Kerling, Dr. P. Hopp, Dr. A. Kirchner, Dr. K. Druschky, Dr. E. Pauli

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Montreal Neurological Institute (MNI), Queens Square National Hospital London, Neuropädiatrische Abteilung, Hospital Infantil Sur Santiago de Cuba  
Deutsch-Chinesisches Epilepsiezentrum Cheng-Du, VR China  
Centro de Magnetoencefalografia, Universidad Complutense de Madrid  
Faculty of Sciences der Universität Amsterdam, Department of Neurobiology  
4-D Neuroimaging Aachen und Rennes

### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Stefan  
Bundesministerium für Gesundheit, 212-43346-14/21  
Laufzeit: 1999-2000

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Stefan  
DFG, MEG

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Stefan  
ELAN, AZ 98.07.20.1

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Stefan  
Marohnstiftung, MEG STE 380/9-1

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Stefan  
Wilhelm-Sander-Stiftung, 2000.070.1, „MR-Spektroskopie“  
Laufzeit: 2001

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Stefan  
E. Giehl-Stiftung, „Nachwuchsforschung, Psych.“

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Stefan, Dr. Kasper  
GSK, „Altersepilepsie“ und Stipendium

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Stefan  
BTI, MEG/STE 380/9-1

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Stefan  
Novartis

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Stefan  
Aventis, „Telemedizin“

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Stefan  
Industrie, „Pharmastudie“

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Binnie CL, Stefan H (1999) Modern electroencephalography: Its role in epilepsy management. *Clin Neurophysiol* 110: 1671-97.

Kasper BS, Stefan H, Buchfelder M, Paulus W (1999) Temporal lobe mikrodygenesis in epilepsy versus control brains. *J Neuropathol Exp Neurol* 58: 22-28.

Druschky K, Lang E, Hummel C, et al (2000) Pain-related somatosensory evoked magnetic fields induced by controlled ballistic mechanical impacts. *J Clin Neurophysiol* 17: 613-22.

Pauli E, Eberhardt KEW, Schäfer I, Tomandl B, Huk WJ, Stefan H (2000) Chemical Shift Imaging Spectroscopy and Memory Function in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 41:282-9.

Stefan H, Hummel C, Hopfengärtner R, et al (2000) Magnetoencephalography in Extratemporal Epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 17: 190-200.

Stefan H (2000) Pathophysiology of human epilepsy: Imaging and physiologic studies. *Curr Opin Neurol* 134: 177-81.

Druschky K, Kaltenhäuser M, Hummel C, et al (2000) Somatotropic organization of the ventral and dorsal finger surface representations in human primary sensory cortex evaluated by magnetoencephalography. *NeuroImage* 15: 182-9.

Feichtinger M, Pauli E, Schäfer I, et al (2001) Ictal fear in temporal lobe epilepsy: surgical outcome and focal hippocampal changes revealed by proton magnetic resonance spectroscopy imaging. *Arch Neurol* 58: 771-7.

Stefan H, Halász P, Gil-Nagel A, et al (2001) Recent advances in the diagnosis and treatment of epilepsy. *Eur J Neurol* 8: 519-39.

Stefan H, Feichtinger M, Pauli E, et al. (2001) Magnetic resonance spectroscopy and histopathological findings in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 42: 41-6.

Stefan H, Wang Y, Kerling F, et al (2001) Therapeutic intensive seizure analysis (TISA) in presurgical evaluation of Losigamone. *Acta Neurol Scand* 104: 195-201.

Wang Y, Zhou D, Pauli E, Stefan H (2001) Topiramate on ictal seizure semiology: a quantitative, randomized, low and medium dose-controlled study. *Epilepsy Res* 46: 271-277.

## 2. Autonomes Nervensystem

Das autonome Forschungslabor führt Untersuchungen zur verbesserten Frühdiagnose sympathischer oder parasympathischer Funktionsstörungen durch. In Kooperation mit Arbeitsgruppen in Boston und Pavia wurden spezielle Vielkanal-Datenerfassungs- und -analysensysteme entwickelt, mit denen die autonome Modulation einzelner Herzkreislauffunktionen wie auch ihre Interaktion über Regelsysteme wie den Baroreflex, die Chemoreflexe oder die zerebrale Autoregulation berechnet werden können. Eine in Deutschland einmalige Kombination aus Stimulationsmethoden zur selektiven Quantifizierung sympathischer und parasympathischer Baroreflex-Antworten und zur Unterdruckstimulation der unteren Körperhälfte erlaubte die Entwicklung neuer Methoden zur Beurteilung der zerebralen Autoregulation. Mit diesen Verfahren wurde auch der Einfluß von Phosphodiesterase-Hemmern auf die zerebrale Perfusion geprüft. Bei Glaukom-Patienten konnte eine Störung der autonomen Baroreflexantworten gezeigt werden. In Kooperation mit dem Comprehensive Epilepsy Center, NYU, New York, zeigten wir eine hemisphären-spezifische Dominanz sympathischer und parasympathischer Modulation wie auch der Baroreflexsensitivität. Nach epilepsie-chirurgischen Eingriffen fanden wir eine Reduktion der sympathischen kardiovaskulären Stimulation. Zusammenhänge zwischen autonomer Stimulation und plötzlichen ungeklärten Todesfällen bei Epilepsie-Patienten sollen untersucht werden. In Zusammenarbeit mit der Mount Sinai School of Medicine, New York, wiesen wir autonome Funktionsbesserungen bei Fabry-Patienten nach Ersatz von  $\alpha$ -Galaktosidase A nach. Weiter konnten wir Zusammenhänge zwischen Baroreflex- und Chemoreflex-Störungen bei der Familiären Dysautonomie, einem Modell-Krankheitsbild zentraler und peripherer autonomer Störungen, aufzeigen. Wir belegten Korrelationen zwischen intrakutanen Innervationsdefiziten und autonomen Regulationsstörungen. Studien zur intrakutanen vasomotorischen Innervation erfolgen in Kooperation mit Prof. Freeman (Boston), Studien zur orthostatischen Dysregulation in Zusammenarbeit mit der Mayo-Clinic, Rochester, MN, (Prof. Low), Studien zur Hautdurchblutung und zur erektilen Dysfunktion bei Diabetikern in Zusammenarbeit mit der Dermatologischen Universitätsklinik und Studien zur Erfassung von kardialen sympathischen Innervationsstörungen bei Patienten mit Erkrankungen des ZNS in Zusammenarbeit mit dem Institut für Nuklearmedizin.

Projektleiter: Prof. Dr. M.J. Hilz. Mitarbeiter: Dr. M. Hecht, Dr. A. Druschky, C. Brown, Dr. B. Stemper, Dr. M. Marthol

### Autonomic Nervous System

The autonomic research laboratory conducts studies to improve the early diagnosis of sympathetic and parasympathetic dysfunction. In cooperation with research

groups in Boston and Pavia, we developed special multichannel data acquisition- and analysis systems allowing to quantify autonomic cardiovascular modulation and interaction of systems, e.g. via the baroreflex, chemoreflexes or cerebral autoregulation. The development of a combination of stimulation procedures that is unique in Germany enables us to selectively quantify sympathetic and parasympathetic baroreflex-responses and simultaneously perform a lower body negative pressure stimulation. These combined procedures allowed us to introduce new methods of testing cerebral autoregulation. The techniques have been used in cooperation with New York University to test cerebral perfusion for example under the influence of phosphodiesterase-inhibitors.

In glaucoma patients, we showed compromised autonomic baroreflex responses. In early stage amyotrophic lateral sclerosis, we also found impaired autonomic modulation. In cooperation with the comprehensive epilepsy center, NYU, New York, we showed a hemisphere-specific dominance of sympathetic and parasympathetic modulation and of baroreflex sensitivity. After epilepsy surgery, we saw a reduction of sympathetic cardiovascular stimulation. We will conduct further studies on interactions between autonomic stimulation and sudden unexplained death in epilepsy. In cooperation with the Mount Sinai School of Medicine, New York, we demonstrated improvement of autonomic cardiovascular function in Fabry patients after replacement of  $\alpha$ -galactosidase A. Together with the Dysautonomia Center New York we found interactions between compromised baroreflex and chemoreflex function in Familial Dysautonomia, a disease serving as a model of central and peripheral autonomic dysfunction. We found correlations between a reduction of intradermal nerve fiber densities and autonomic dysregulation. Further study of intracutaneous vasomotor function are conducted in cooperation with Prof. Freeman. Studies of orthostatic dysregulation are also performed in cooperation with Prof. Low. Further investigations address the analysis of skin blood flow and the topic of erectile dysfunction in diabetic patients. In cooperation with the Institute of Nuclear Medicine cardiac sympathetic innervation in patients with CNS diseases are investigated using I-123-MIBG-SPECT. Principal investigator: Prof. Dr. M.J. Hilz. Coworkers: Dr. M. Hecht, Dr. A. Druschky, C. Brown, Dr. B. Stemper, Dr. M. Marthol

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. E.H. Kolodny, Neurology, New York University (NYU), New York, NY, USA  
 Prof. Dr. Felicia B. Axelrod, Dysautonomia Center, NYU, New York, NY, USA  
 Prof. Dr. Orrin Devinsky, Comprehensive Epilepsy Center, NYU, New York, NY, USA  
 Prof. Dr. R. Desnick, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA  
 Prof. Dr. Phillip A. Low, Mayo Medical School and Mayo Clinic MN, USA  
 Prof. Dr. William Kennedy, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA  
 Prof. Dr. Eduardo Benarroch, Mayo Medical School and Mayo Clinic MN, USA  
 Prof. Dr. Luciano Bernardi, Universita di Pavia, Italia  
 Prof. Dr. Roger Hainsworth, University of Leeds, United Kingdom  
 Prof. Dr. Roy Freeman, Harvard Medical School, Boston, MA, USA



**Finanzierung / Funding**

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M.J. Hilz  
FD-Foundation

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M.J. Hilz  
Genzyme Corporation, Cambridge, MA, USA

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M.J. Hilz  
Sanofi-Synthelabo GmbH, Berlin

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M.J. Hilz  
Pharmacia Et Upjohn, USA

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M.J. Hilz  
Astra GmbH, Wedel

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M.J. Hilz  
Pfizer Pharmaceutical, New York, NY

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M.J. Hilz  
Untersuchungen zur Erektilen Dysfunktion

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M.J. Hilz  
Untersuchungen zum Autonomen Nervensystem

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M.J. Hilz  
Diverse Industriemittel

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Druschky K, Hilz MJ, Kölsch C, Platsch G, Neundörfer B (1999) Cardiac sympathetic denervation in Ross syndrome demonstrated by MIBG-SPECT. *J Auton Nerv Syst* 76: 184-187

Druschky A, Spitzer A, Platsch G, et al (1999) Cardiac sympathetic denervation in early stages of amyotrophic lateral sclerosis demonstrated by 123I-MIBG-SPECT. *Acta Neurol Scand* 99:308-314

Hecht M, Kober H, Claus D, Hilz M, Vieth J, Neundörfer B (1999) The electrical and magnetical cerebral responses evoked by electrical stimulation of the esophagus and the location of their cerebral sources. *Clin Neurophysiol* 110: 1435-1444

Hilz MJ, Stemper B, Axelrod FB (1999) Sympathetic Skin Response differentiates Hereditary Sensory Autonomic Neuropathies III and IV. *Neurology* 52: 1652-1657

Hilz MJ, Stemper B, Sauer P, Haertl U, Singer W (1999) Cold face test demonstrates parasympathetic cardiac dysfunction in familial dysautonomia. *Am J Physiol* 276: R1833-1839.

Hilz MJ, Stemper B, Axelrod FB, Kolodny EH, Neundörfer B (1999) Quantitative thermal perception testing in adults. *J Clin Neurophysiol* 16: 462-471

Hilz MJ, Axelrod FB, Schweibold G, Kolodny EH (1999) Sympathetic skin response following thermal, electrical, acoustic and inspiratory gasp stimulation in Familial Dysautonomia patients and healthy persons. *Clin Auton Res* 9:165-177.

Kilo S, Berghoff M, Hilz M, Freeman R (2000) Neural and Endothelial Control of the Microcirculation in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Neurology* 54: 1246-1252

Hilz MJ, Stemper B, Kolodny EH (2000) Lower limb cold exposure induces pain and prolonged small fiber dysfunction in Fabry patients. *Pain* 84: 361-365

Hilz MJ, Hecht M, Berghoff M, Singer W, Neundörfer B (2000) Abnormal vasoreaction to arousal stimuli - an early sign of diabetic sympathetic neuropathy demonstrated by Laser Doppler flowmetry. *J Clin Neurophysiol* 17: 419-25

Axelrod F, Zupanc M, Hilz MJ, Kramer EL (2000) Ictal SPECT during autonomic crisis in Familial Dysautonomia. *Neurology* 55: 122-125

Hilz MJ, Axelrod FB (2000) Quantitative sensory testing of thermal and vibratory perception in familial dysautonomia. *Clin Auton Res* 10: 177-183.

Druschky A, Hilz MJ, Platsch G, et al (2000) Differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy in early disease stages by means of I-123-MIBG-SPECT. *J Neurol Sci* 175: 3-12

Hilz MJ, Dütsch M, Perrine K, Nelson PK, Rauhut U, Devinsky O (2001) Hemispheric influence on autonomic modulation and baroreflex sensitivity in epilepsy patients. *Ann Neurol* 49: 575-584

Singer W, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Hilz MJ, Low PA (2001) Influence of posture on the Valsalva manoeuvre. *Clin Sci* 100: 433-440

Hecht MJ, Neundörfer B, Kiesewetter F, Hilz MJ (2001) Neuropathy is a major contributing factor to diabetic erectile dysfunction. *Neurol Res* 23: 651-654

Druschky A, Hilz MJ, Hopp P, et al (2001) Interictal cardiac autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy demonstrated by [123I]metaiodobenzylguanidine-SPECT. *Brain* 124: 2372-2382

**3. Degenerative Hirnerkrankungen**

Es soll ein Demenz-Screening-Test entwickelt werden, der es gestattet, mit hoher Sensitivität, Spezifität und prädiktiver Valenz Demenzen nach etablierten Kriterien (DSM-IV, ICD 10) ohne großen apparativen oder zeitlichen Aufwand zu erfassen. Dazu werden Funktionen wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Sprache, konstruktive Fähigkeiten, Rechnen und logisch-schlußfolgerndes Denken erfaßt. Die Ergebnisse werden mit einer Fülle klinischer Daten und bekannten Demenztestverfahren (MMST, MDRS) in Beziehung gesetzt, um so Trennschärfe und diagnostische Aussagekraft bei hoher Ökonomie zu evaluieren und zu verbessern. Ferner wird versucht, bei einzelnen definierten dementiellen Erkrankungen spezifische Leistungsbeeinträchtigungen frühzeitig und gezielt zu erfassen.

In Zusammenarbeit mit dem Pharmakologischen Institut der Universität werden Riechstörungen bei behandelten und unbehandelten Parkinsonpatienten durch olfaktorisch evozierte Potentiale und mit Riechproben (Riechstäbchen/sniffin-sticks) untersucht. Bisherige Ergebnisse weisen darauf hin, daß Hyp- oder Anosmien ein Frühsymptom der Erkrankung sind, deshalb auch nicht auf etwaige Medikamenteneffekte zurückgeführt werden können und nicht mit dem Erkrankungsstadium korrelieren. Durch klinischen Einsatz der Riechproben können möglicherweise nicht nur die Parkinsonsche Erkrankung, sondern auch andere degenerative Leiden wie der Morbus Alzheimer, früher diagnostiziert werden als bisher.

Projektleiter: Prof. Dr. C. Lang

**Degenerative Brain Disease**

A screening test for dementias is to be developed, based on a neuropsychological deficit screening. It is anticipated to detect with high sensitivity, specificity, and positive predictive value dementias of various types according to established criteria (DSM-IV, ICD 10) while avoiding large expenses of material and time. To this end a short test battery taxing attention, memory, language, construction, calculation, and logical deductive thinking is used. The results are correlated with a wealth of clinical data and well-known tests for dementia (MMSE, MDRS) in order to evaluate and improve the distinction between demented and non-demented persons at low economic costs. Furthermore an attempt is made to detect specific performance deficits in well-defined dementing diseases as early as possible in a targeted approach.

In collaboration with the pharmacological institute of the university olfactory disorders in treated and untreated Parkinson patients are assessed using olfactory evoked potentials and olfactory probes (sniffin' sticks). Preliminary results disclosed that hyposmias and anosmias are an early sign of the disease, cannot be regarded as due to

medication effects, and are not correlated with the disease stage. The clinical use of olfactory probes may allow earlier diagnosis not only of Parkinson's disease, but also of other degenerative disorders, e. g. Alzheimer's disease  
Principal Investigator: Prof. Dr. C. Lang

**Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Dr. Doty, Smell and Taste Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. C. Lang*  
Untersuchungen zu Parkinson

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. C. Lang*  
Demenz-Screening

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. C. Lang*  
Verschiedene Firmen, „Alzheimer, Remenyl“

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Lang CJG, Reischies FM, Majer M, Daum RF (1999) Visually guided exploration in Huntington disease. *Cortex* 35:583-590

Daum RF, Sekinger B, Kobal G, Lang C (2000) Riechprüfung mit "sniffin' sticks" zur klinischen Diagnostik des Morbus Parkinson. *Nervenarzt* 71:643-650.

Lang CJG, Majer M, Balan P, Reischies FM (2000) Recall and recognition in Huntington's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 15:361-371

#### 4. Neuromuskuläre Erkrankungen

Im Neuromuskulären Zentrum werden folgende Untersuchungen durchgeführt: (1) apoptotischer Zelltod und Signaltransduktion mononukleärer Zellen bei der vaskulitischen Neuropathie (2) Oxidativer Stress (CML-RAGE-NFκB pathway) bei Polyneuropathien (3) Rolle Ca<sup>++</sup>-bindender Proteine in der selektiven Vulnerabilität von Motoneuronen bei der ALS (4) COX 1 und 2 in spinalen Motoneuronen bei ALS (5) Zelltodmechanismen inflammatorischer Myopathien (FLIP/FAD/TIA-1) (6) Rolle der Annexine und Selektine bei inflammatorischen Myopathien (7) Expression von Lamininen [7 Isoformen] am Skelettmuskel bei degenerativen Myopathien (8) Glio-neuronale Einschlußkörper bei SCA 2 (9) Magnetresonanztomographie des Kopfes bei ALS-Patienten unter besonderer Berücksichtigung der FLAIR-Sequenzen (10) Krankheitsbewältigung und Quality of Life von ALS-Patienten (11) Heim- und Langzeitbeatmung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen (12) Phäno- und Genotypisierung einer autosomal rezessiv vererbten Form der HMSN 2 in einer Costa Ricanischen Familie; ein neuer chromosomaler Locus konnte identifiziert werden (19q13.1).

Ferner werden Fragen der Neurotoxizität von Schwefelkohlenstoff, des Entstehens einer peripheren Nervenschädigung bei chronischer venöser Insuffizienz und zum Einsatz einer offenen Dampfdrucksonde zur Erhebung der peripheren Funktion sudomotorischer Nervenfasern bearbeitet.

Projektleiter: Priv.-Doz. Dr. D. Heuß. Mitarbeiter: Dr. M. Hecht, Priv.-Doz. Dr. Winterholler, Priv.-Doz. Dr. F. Reinhardt, Dr. C. Kayser, Dr. S. Probst-Cousin

#### Neuromuscular Diseases

In the Neuromuscular Diseases consultation the following studies are performed: (1) apoptotic cell ceath and signal transduction of mononuclear cells in vasculitic neuropathy (2) the role of oxidative stress (CML-RAGE-NFκB pathway) in polyneuropathy (3) Ca<sup>++</sup>-binding proteins in human tissue of amyotrophic lateral sclerosis (4) COX 1 and 2 in spinal motor neurons in ALS (5) mechanisms of cell death in myopathies (FLIP/FAD/TIA-1) (6) annexins and selectins in inflammatory myopathies (7) glio-neuronal inclusion bodies in SCA 2 (8) expression of laminins [7 isoforms] in muscular dystrophies (9) MRI-FLAIR-imaging of the head in motor neuron disease (10) Quality of Life in ALS (11) home ventilation in neuromuscular diseases (12) pheno- and genotyping in autosomal rezessive CMT 2 in a Costa Rican family; a new chromosomal locus could be identified (19q13.1).

In addition, the neurotoxicity of carbon disulphide, the influence of chronic venous insufficiency on the function of the peripheral nervous system and the use of an open system to examine the function of peripheral sudomotor fibers are studied

Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. D. Heuß. Coworkers: Dr. M. Hecht, Priv.-Doz. Dr. Winterholler, Priv.-Doz. Dr. F. Reinhardt, Dr. C. Kayser, Dr. S. Probst-Cousin

**Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Institute of Health Research (INISA) and School of Biology, University of Costa Rica, San José, Costa Rica

Department of Neurology, San Juan de Dios Hospital, San José, Costa Rica

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter / Principal Investigator: Heuß*  
IZKF, Teilprojekt B26  
Laufzeit: 1999-2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Heuß*  
Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke, „Neuromuskuläre Zentren der DGM“  
Laufzeit: unbefristet

*Projektleiter / Principal Investigator: Heuß*  
ELAN, 99.10.13.1

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Ekici AB, Schweitzer D, Park O, et al (2000) Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies: Novel mutations in the Peripheral Myelin Genes Connexin 32 (Cx32), Peripheral Myelin Protein 22 (PMP22) and Peripheral Myelin Protein Zero (MPZ). *Neurogenetics* 3: 59-60

Hecht MJ, Brown CM, Mittelham F, Neundörfer B, Hilz MJ (2000) Hypercapnia-induced blood pressure and heart rate changes are not altered in ALS patients. *Clin Aut Res* 10: 363-364

Heuß D, Probst-Cousin S, Kayser C, Neundörfer B (2000) Cell death in vasculitic neuropathy. *Muscle Nerve* 23: 999-1004

Heuß D, Schober S, Eberhardt K, et al (2000) Muscle hypertrophy as a sign of scarring of the S1 nerve root. *Neurol Res* 22: 469-72

Reinhardt F, Wetzel T, Vetten S, et al (2000) Peripheral neuropathy in chronic venous insufficiency. *Muscle Nerve* 23:883-887

Leal A, Morera L, Del Valle G, et al (2001) A second Locus for an Axonal Form of Autosomal Recessive Charcot-Marie-Tooth Disease Maps to Chromosome 19q13.3. *Am J Hum Genet* 68: 269-374

Winterholler MG, Erbguth FJ, Hecht MJ, Heuß D, Neundörfer B (2001) Überleben mit Heimbeatmung. Eine offene, prospektive Untersuchung zur Heimbeatmung bei neuromuskulären Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Situation von ALS-Patienten *Nervenarzt* 72: 293-301

Hecht MJ, Fellner F, Fellner C, Hilz MJ, Heuss D, Neundörfer B (2001) MRI-FLAIR images of the head show corticospinal tract alterations in ALS patients more frequently than T2-, T1- and proton density weighted images. *J Neurol Sci* 186: 37-44

## 5. Schmerz, Dystonie / Neuropathischer Schmerz

Bei Patienten mit schmerzhaften Polyneuropathien wird die Rolle des sympathischen Nervensystems in der Entstehung und Aufrechterhaltung des chronisch-neuropathischen Schmerzes untersucht. In immunhistochemischen Arbeiten an Suralisbiopsaten konnte im Vergleich zu Patienten mit schmerzloser PNP ein relatives Überwiegen sympathischer Nervenfasern gezeigt werden.

Zur Erfassung von Defiziten von C-Fasern erfolgt die Weiterentwicklung der Analyse des Axonreflexes mit gleichzeitiger Analyse von Durchblutungsgrößen mittels Laser-Doppler-Scanner. Bei Patienten mit Familiärer Dysautonomie (HSAN III) konnte erstmals eine periphere Denervierungshypersensitivität gegenüber Katecholaminen aufgezeigt werden.

Beim komplexen regionalen Schmerzsyndrom (CRPS) konnte gezeigt werden, dass die Entzündungszeichen durch eine neurogene Entzündung verursacht werden, dass die sympathischen Störungen für die Schmerzentstehung verantwortlich sein können und dass eine Gewebhypoxie die Chronifizierung der Krankheit bedingt.

Im Projekt „Antinozizeption durch Vagusstimulation“ konnte bei Epilepsiepatienten mit implantierten Vagusstimulator eine Unterdrückung experimentell induzierter Schmerzen und bestehender chronischer Kopschmerzen bei einem Patienten festgestellt werden.

Ein weiteres Teilgebiet beschäftigt sich themenübergreifend mit Behandlungsoptionen durch Botulinumtoxin. Neben dem klinischen und psychosozialen Profil der Dystonien werden genetische und PET-Untersuchungen zur Klärung der motorischen Fehlprogrammierung durchgeführt. Eine Studie über die Wirksamkeit einer mittels Botulinumtoxin induzierter protektiven Ptose auf Erkrankungen der Kornea wurde abgeschlossen. Ebenso konnten mehrere Pilotstudien zur Botulinumtoxin-Behandlung autonomer Störungen (Hyperhidrose, erhöhte Drüsensekretion der Tränen- bzw. Speicheldrüsen) vorgelegt werden.

Projektleiter: Priv.-Doz. Dr. F. Birklein, Prof. Dr. F. Erbguth.  
Mitarbeiter: Dr. A. Bickel, Dr. S. Leis, Dr. M. Weber, Dr. A. Kirchner, Prof. Dr. M.J. Hilz

### Pain, Dystonia / Neuropathic Pain

The role of the sympathetic nervous system in the pathogenesis and maintenance of chronic pain in painful neuropathy is examined. In sural nerve biopsies with immunocytochemistry it was found that sympathetic nerve fibers are relatively less affected than in patients with

neuropathic pain compared to patients with painless neuropathy.

For the examination of c-fiber deficits a non-invasive technique for clinical routine, the axon reflex flare reaction, with the simultaneous analysis of flare size and laser-Doppler-flow by means of a laser-Doppler-scanner is developed. In patients with Familial Dysautonomia (HSAN III) a denervation hypersensitivity against catecholamines in the skin by microdialysis techniques was demonstrated. In CRPS evidence was found that inflammation might be neurogenic, which also accounts for pain and hyperalgesia. There were indications for a sympathetic origin of pain and chronification, indirectly mediated by microvascular de-arrangement and subsequent tissue hypoxia.

A project deals with induced antinociception following vagus nerve stimulation. In humans, we have been able to show that vagus nerve stimulation suppresses experimentally induced pain, as well as headache in one patient suffering from tension type headache for several years.

The project "treatment with botulinum toxin" includes a longterm follow-up of patients with cervical dystonia. Apart from the clinical and psychosocial profile of the disease, studies on genetic aspects (multicenter) and PET-Studies on motor control are performed. A prospective study of the efficacy and safety of a botulinum-toxin induced protective ptosis in corneal disease was published. Several pilot studies on the possible treatment of autonomic dysfunctions (e.g. hyperhidrosis, hyperlacrimation and hypersalivation) with local botulinum-toxin injections could be finished.

Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. F. Birklein, Prof. Dr. F. Erbguth. Coworkers: Dr. A. Bickel, Dr. S. Leis, Dr. M. Weber, Dr. A. Kirchner, Prof. Dr. M.J. Hilz

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Peter Drummond, Murdoch University, Perth, Australien.

Prof. Dr. F. Axelrod, Familial Dysautonomia Centre, University of New York, NY, USA

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. F. Birklein  
DFG, SFB 353, Teilprojekt C3

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. F. Birklein  
ELAN

Laufzeit: 1998-1999

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bickel A, Grehl H, Butz M, et al (1999) Neuropeptide content of peripheral nerve in relation to nerve function in neuropathy, *Clin Neuropathol* 18: 181-189.

Sieweke N, Birklein F, Riedl B, Neundörfer B, Handwerker HO (1999) Patterns of hyperalgesia in complex regional pain syndrome. *Pain* 80: 171-177.

Bickel A, Butz M, Schmelz M, Handwerker HO, Neundörfer B (2000) Density of sympathetic axons in sural nerve biopsies of neuropathy patients is related to painfulness, *Pain* 84: 413-419.

Birklein F, Erbguth F (2000) Sudomotor testing discriminates between patients with and without antibodies against botulinum toxin A. A preliminary observation. *Mov Disord* 15: 146-149

Birklein F, Weber M, Neundörfer B (2000) Increased skin lactate in Complex Regional Pain Syndrome - evidence for tissue hypoxia? *Neurology* 55: 1213-1215

- Birklein F, Weber M, Ernst M, Riedl B, Neundörfer B, Handwerker HO (2000) Experimental tissue acidosis leads to increased pain in complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain* 87: 227-234
- Birklein F, Riedl B, Sieweke N, Weber M, and Neundorfer B (2000) Neurological findings in complex regional pain syndromes - analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand*. 101: 262-269.
- Birklein F, Schmelz M, Schifter S, Weber M (2001) The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology* 57: 2179-2184.
- Birklein F, Handwerker HO (2001) Complex regional pain syndrome: how to resolve the complexity? *Pain* 94: 1-6.
- Birklein F, Kunzel W, Sieweke N (2001) Despite clinical similarities there are significant differences between acute limb trauma and complex regional pain syndrome I (CRPS I). *Pain* 93: 165-171.
- Riedl B, Beckmann T, Neundörfer B, Handwerker HO, Birklein F (2001) Autonomic failure after stroke - is it indicative for pathophysiology of Complex Regional Pain Syndrome? *Acta Neurol. Scand* 103: 27-34
- Kirchner A, Birklein F, Stefan H, Handwerker HO (2001) Vagusstimulation - eine Behandlungsoption für chronische Schmerzen? *Schmerz* 15: 272-277.
- Naumann M, Magyar-Lehmann S, Reiners K, Erbguth F, Leenders KL (2000) Sensory tricks in cervical dystonia: perceptual dysbalance of parietal cortex modulates frontal motor programming. *Ann Neurol* 47: 322-328
- Braune C, Erbguth F, Birklein F (2001) Dose thresholds and duration of the local anhidrotic effect of Botulinum toxin injections - measured by sudometry. *Br J Dermatol* 144: 111-117
- Winterholler MG, Erbguth F, Kat S (2001) Botulinum toxin for the treatment of sialorrhoea in ALS: serious side effects of a transducal approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 417-418

## 6. Kopf- und Rückenschmerz

In einem Modellprojekt der Bundesgesundheitsministeriums wurde die Behandlungseffektivität der Schmerztherapie in der Region Mittelfranken unter vertragsärztlichen Bedingungen untersucht. Zur Verbesserung der Versorgung durch die niedergelassenen Ärzte wurden evidenzbasierte Richtlinien des Bundesgesundheitsministeriums zur Behandlung von Kopf- und Rückenschmerzen eingeführt.

Mit Hilfe der Magnetenzephalographie sollen die pathologischen Verarbeitungsmechanismen bei Patienten mit Schmerzen nach Gehirn- oder Nervenläsion untersucht werden. Bei Patienten mit lumbaler spinaler Stenose konnte gezeigt werden, dass sich die Leitungszeit zwischen dem motorischen Kortex (nach transkranieller kortikaler Magnetstimulation) und einem symptomatischen Beinmuskel nach einer Laufbandbelastung verlängert. Diese Befunde sprechen für eine gehstreckenabhängige Hypoxie der Cauda equina-Fasern als Ursache der Beschwerden.

Projektleiter: Priv.-Doz. Dr. E. Lang. Mitarbeiter: Dr. S. Seidler, Dr. H. Erxleben, Dr. C. Maihöfner, Dr. K. Druschky

## Headache and Low Back Pain

In a project of the German Federal Ministry of Health, the efficacy of management for headache and low back pain in the primary care was evaluated in Middle Franconia, a greater district of Bavaria (1.6 Mio inhabitants). To improve this efficacy, evidence based guidelines of the German Federal Ministry of Health were introduced.

By means of magnetoencephalography pathologic central mechanisms of pain processing in patients with brain or peripheral nerve lesions will be compared to the present findings in normal subjects.

In patients with lumbar spinal stenosis it was demonstrated that treadmill exercise induces prolongation of motor conduction time between the motor cortex (after transcranial cortical magnetstimulation) and a symptomatic leg muscle. It is speculated that a walking-dependent hypoxia of the cauda nerve root fibers plays a major pathophysiological role in this condition.

Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. E. Lang. Coworker: Dr. S. Seidler, Dr. H. Erxleben, Dr. C. Maihöfner, Dr. K. Druschky

### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. E. Lang  
Bundesministerium für Gesundheit, Modellmaßnahme

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. E. Lang  
Fa. Jansen, Schmerzambulanz

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

- Lang E, Eisele R, Bickel A, et al (1999) Strukturqualität in der ambulanten Versorgung chronisch schmerzkranker Patienten. *Schmerz* 13: 102-112
- Lang E, Eisele R, Jankowsky H, et al (2000) Ergebnisqualität in der ambulanten Versorgung von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen. *Schmerz* 14: 146-159
- Lang E (2000) Schmerztherapeutische Strukturqualität bei niedergelassenen Ärzten. Gibt es einen Standard? *Schmerz* 14: 226-230
- Lang E, Eisele R, Jankowsky H, et al (2000) Ergebnisqualität in der ambulanten Versorgung von Patienten mit Kopfschmerzen. *Schmerz* 14: 380-391
- Druschky K, Lang E, Hummel C, et al (2000) Pain-related somatosensory evoked magnetic fields induced by controlled ballistic mechanical impacts. *J Clin Neurophysiol* 17: 613-622
- Lang E, Kastner S, Neundörfer B, Bickel A (2001) Können Therapieempfehlungen oder Patientenseminare die Effektivität der ambulanten Versorgung von Patienten mit Kopfschmerzen verbessern? *Schmerz* 15: 229-240

## 7. Intensivmedizin-Schlaganfallerkrankung

Gegenwärtige Aktivitäten bestehen in Untersuchungen zur komplexen Hämodynamik neurologischer Intensivpatienten, in der Fortführung einer Hygiene-Surveillance zur Erfassung nosokomialer Infektionen, sowie in der Prozessoptimierung der Versorgung von Patienten mit intensivpflichtigen zerebrovaskulären Erkrankungen. In Ausführung ist derzeit eine Studie zur Frage von sekundär entzündlichen Vorgängen und Hirndurchblutung bei intrakraniellen Blutungen.

In der Planung ist eine multizentrische, prospektive und randomisierte Studie zur Rolle der Entlastungsdekompression bei raumfordernden Hirninfarkten.

Folgende Untersuchungen wurden abgeschlossen: Critical-illness-Neuropathie und serologische Marker, Handhabung von Therapielimitierungen bei neurologischen Intensivpatienten, Schlaganfallversorgung in Krankenhäusern der benachbarten Primärversorgung, Pathomechanismen der bakteriell-eitrigen Meningoenzephalitis beim Menschen und häusliche Langzeitbeatmung bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen.

Ein weiteres Projekt prüfte verschiedene Methoden der Anpnoetestung bei Patienten mit Verdacht auf Hirntod.

Zum Themenbereich „Schlaganfallerkrankung“ wurden folgende Forschungsprojekte initiiert:

Einführung telemedizinischer Verfahren zur Optimierung und Beschleunigung von klinischen Entscheidungsprozessen, Etablierung eines verhaltenstherapeutischen Nikotinentwöhnungsverfahrens bei nikotinabhängigen Schlaganfallpatienten, Untersuchung auf hereditäre Gerinnungsstörungen von Patienten mit Gefäßmalformationen, Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Extremitätenschwellung und trophischen Störungen bei Schlaganfallpatienten anhand des Surrogatmarkers Calcitonin-Gen-Related-Peptide und die Untersuchung von Schlaganfallpatienten auf Zusammenhänge zwischen PDGF (Plättchenderivater Wachstumsfaktor) im Serum und Schlaganfalltyp.

Ein weiterer Forschungsbereich besteht in der Analyse von Störungen der cerebrovasculären Autoregulation. Hierzu wurden unterschiedliche funktionelle Verfahren der transcraniellen Dopplersonographie in die klinische Forschung integriert.

Projektleiter: Priv.-Doz. Dr. F. Reinhardt, Priv.-Doz. Dr. J.G. Heckmann (Vorgänger Prof. Dr. F. Erbguth). Mitarbeiter: Prof. Dr. C. Lang, Dr. J. Sommer, Dr. A. Druschky, Dr. C. Gaul, Dr. R. Handschu, Prof. Dr. W. Huk, Priv.-Doz. Dr. Zimmermann

## Intensive Care Medicine–Stroke

Current activities consist in investigations of complex hemodynamics in critically ill neurological patients, in the continuation of a national hygiene surveillance program for nosocomial infections and in process optimization of the care of critically ill patients with cerebrovascular diseases. A study on inflammatory responses in patients with intracranial hematomas is ongoing.

A study protocol for decompressive surgery in malignant brain infarction was elaborated and is ongoing.

The following studies are finished and partially underway: Critical-illness-neuropathy and serological markers, Use of Do-not-resuscitate-(DNR)-orders in a neurological intensive care unit, situation of stroke treatment in surrounding regional hospitals, pathomechanisms of the inflammatory response in human purulent meningoencephalitis and home ventilation for patients with severe neuromuscular diseases. A further project is the comparison of methods for testing of apnea in patients with suspected brain death.

With regards to stroke diagnostics and care studies on telemedicine to improve the cooperation with surrounded local hospitals, studies on nicotine withdrawals in smoking stroke patients, studies on hereditary hypercoagulopathies in patients with dural arteriovenous malformations, studies on influence of biochemical factors in the development of edema in stroke patients and studies on the role of PDGF on

type and pattern of ischemic stroke are underway

A further research focus is the analysis of disorders of cerebrovascular autoregulation. Different methods using transcranial Doppler sonography has been established and are integrated into the clinical research.

Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. F. Reinhardt, Priv.-Doz. Dr. J.G. Heckmann (Vorgänger Prof. Dr. F. Erbguth). Coworker: Prof. Dr. C. Lang, Dr. J. Sommer, Dr. A. Druschky, Dr. C. Gaul, Dr. R. Handschu, Prof. Dr. W. Huk, Priv.-Doz. Dr. Zimmermann

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Heckmann JG, Hiltz MJ, Hagler H, Mück-Weymann M, Neundörfer B (1999) Transcranial Doppler Sonography during acute 80 degree Head-Down Tilt (HDT) for the Assessment of Cerebral Autoregulation in Humans. *Neurol Res* 21: 457-462

Heckmann JG, Leis S, Mück-Weymann M, Hiltz MJ, Neundörfer B (1999) Vestibular evoked blood flow response in the basilar artery. *Acta Neurol Scand* 100: 12-17

Heckmann JG, Niedermeier W, Brandt-Pohlmann M, Hiltz MJ, Hecht M, Neundörfer B (1999) Detektion eines offenen Foramen ovale: Transösophageale Echokardiographie und transcranielle Doppler-Sonographie mit Echovist sind „ergänzende, nicht-konkurrierende Methoden“. *Med Klin* 94: 367-370

Heckmann JG, Galeote J, Kolominsky P, Heuschmann P, Erbguth F, Neundörfer B (2000) Low stroke incidence in the Chiquitano tribe in rural Bolivia. *Stroke* 31:2266-2267

Heckmann JG, Lang CJG, Kindler K, Huk W, Erbguth F, Neundörfer B (2000) Neurologic manifestations of cerebral air embolism as a complication of central venous catheterization. *Crit Care Med* 28: 1621-1625.

Heckmann JG, Hiltz MJ, Hagler H, Mück-Weymann M, Neundörfer B (2000) TCD-ergometer test for the non-invasive assessment of cerebrovascular autoregulation in humans. *J Neurol Sci* 177: 41-47

Druschky A, Herkert M, Radespiel-Tröger M, et al (2001). Critical illness polyneuropathy: clinical findings and cell culture assay of neurotoxicity assessed by a prospective study. *Intensive Care Med* 27: 686-693.

Heckmann JG, Lang CJG, Neundörfer B (2001) Recognition of familiar handwriting in stroke and dementia. *Neurology* 57: 2128-2131

## 8. Öffentliche Gesundheitsmedizin

Ziel des ERLANGER SCHLAGANFALL REGISTER ist es, eine umfassende und kontinuierliche Gesundheitsberichterstattung zur "Volkskrankheit Schlaganfall" zu leisten und Planungsbehörden und Kostenträgern im Gesundheitswesen repräsentative Informationen zur Epidemiologie zur Verfügung zu stellen.

Ein weiteres Ziel besteht in der Erfassung der Versorgungsprofile von Schlaganfallpatienten innerhalb einer Bevölkerung von 100.000 Einwohnern im Langzeitverlauf und in der Evaluation des Versorgungsbedarfs.

Um die Identifikation, Behandlung und Nachsorge von Patienten mit Gefäßerkrankungen und Schlaganfall über Sektorengrenzen zwischen stationärer und ambulanter Versorgung hinweg zu verbessern, wurden mehrere Projekte zum Disease-Management Programm (DMP) entwickelt und werden derzeit in Kooperation mit Krankenkassen umgesetzt. Die gesetzlich geforderte „integrierte Versorgung“ wird am Beispiel der Versorgung von Schlaganfall-Patienten wissenschaftlich evaluiert.

In Zusammenarbeit mit international führenden Gesund-

heitsökonomien wurden erstmals für Deutschland repräsentative Daten zu Kosten nach Schlaganfall im Langzeitverlauf bereitgestellt. Es werden Empfehlungen zu qualitätssichernden Maßnahmen für das Krankheitsbild Schlaganfall entwickelt. Weiterhin werden laufende Datenerhebungen zur Qualitätssicherung Schlaganfall betreut, z.B. im Auftrag der Bayer. Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung (BAQ). Im Rahmen ihrer Funktion als Nationale Koordinierungsstelle der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Schlaganfall Register (ADSR) führt die Forschungsunit Public Health regelmäßig laufende Datenerhebungen zum Krankheitsbild Schlaganfall in Deutschland zusammen und wertet diese Daten für externe Qualitätsvergleiche aus.

Projektleiter: **Dr. P. Kolominsky-Rabas**. Mitarbeiter: **P. Heuschmann, MPH**

## Public Health Medicine

The aim of ERLANGEN STROKE REGISTER is to provide representative epidemiological data on stroke for the health planning authorities and health insurances in Germany. As part of a longer lasting ongoing project the Erlangen Stroke Project is monitoring and evaluating the different patterns of care for stroke patients in a community of approx. 100.000 inhabitants.

In cooperation with health insurance companies several disease management programmes were developed to detect and to monitor patients in a regional setting, who are at ‚high-risk‘ of stroke or stroke recurrence. The ongoing project demonstrates, that coordinated medical care networks are feasible in the German health care system and can help to improve the patient's health status as well as reduce costs of managing these chronic diseases.

In cooperation with international economists the first health economic model on long-term costs of stroke for Germany was established. New recommendations for quality assurance in stroke were developed. Data on quality of acute stroke management were collected for different health care providers, f.e. for the Bavarian Working Group of Quality Management (BAQ). As national coordinating centre of the German Stroke Registries Study Group (ADSR) data of ongoing German stroke registries were pooled and analysed continuously.

Principal Investigator: **Dr. P. Kolominsky-Rabas**. Coworker: **P. Heuschmann, MPH**

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Cinzia Sarti, Dept. of Epidemiology, National Public Health Institute, Helsinki, Finland

Prof. Maurice Giroud, Dijon Stroke Register, Dept. of Neurology, University of Dijon.

Dr. Charles Wolfe, South London Stroke Register, Dept. of Public Health Medicine, UMDS, London.

Prof. David Barer, Stroke Research Unit, University of Newcastle, England.

Prof. Roger Beech, Centre for Health Planning & Management, Keele University, England

Dr. Manuel Correia, Stroke Research Unit, Dept. of Neurology, University of Porto, Portugal.

Prof. Martin Knapp, London School of Economics, England

Prof. Jaime Caro, Caro Research Inc., Concorde, MA, USA

Dr. Athony Rudd, Clinical Effectiveness & Evaluation Unit, Royal College of Physicians, London

### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. P. Kolominsky*  
BMBF, ESPro/DLR, „Versorgungs- und Pflegebedarf nach Schlaganfall“;  
Laufzeit: 1997-2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. P. Kolominsky*  
BMG, GBE 2000, „Gesundheitsberichterstattung des Bundes Schlaganfall“;  
Laufzeit: 2000-2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. P. Kolominsky*  
Bayerisches Staatsministerium, ESPpro/bayer. Staatsm.  
Laufzeit: 1995 - 2000

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. P. Kolominsky*  
Bayerisches Staatsministerium, Gefäß-Screening  
Laufzeit: 2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. P. Kolominsky*  
SBK, „SPES/SBK“  
Laufzeit: seit 1999

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. P. Kolominsky*  
Firmen und diverse Geldgeber

*Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Heuschmann*  
BMBF, „2030“  
Laufzeit: 2001-2003

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Berger K, Weltermann B, Kolominsky-Rabas PL, et al (1999) Untersuchung zur Reliabilität von Schlaganfallskalalen: Die deutschen Versionen von NIHSS, ESS und Rankin Scale. *Fortschr Neurol Psychiatr* 67: 91-93

Wolfe CDA, Giroud M, Kolominsky-Rabas PL, et al (2000) Variations in the incidence and survival of stroke in 3 areas of Europa. *Stroke* 31: 2074-2079

Berger K, Kolominsky-Rabas P, Heuschmann P, Keil U (2000) Die Häufigkeit des Schlaganfalls in Deutschland: Prävalenzen, Inzidenzen und ihre Datenquellen. *Dtsch Med Wschr* 125: 21-25

Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Kugler C, et al (2000) Qualitätssicherung in der Schlaganfall-Behandlung: das Basismodul der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Schlaganfall-Register (ADSR). *Gesundheitswesen* 62: 547-552

Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundörfer B, Heuschmann PU (2001) Incidence, Recurrence and Long-term Survival in Ischaemic Stroke Subtypes according to the TOAST-Criteria: a Population-Based Study. *Stroke* 32: 2735-2740

Heuschmann PU, Neureiter D, Gesslein M, et al (2001) Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infection in ischemic stroke: Results from a population-based case-control study. *Stroke* 32: 2253-2258

Handschuh R, Garling A, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Erbguth FJ, Neundörfer B (2001) Acute Stroke Management in the Local General Hospital. *Stroke* 32: 866-870

### Anhang / Appendix

#### Berufungen / Appointments

PD Dr. F. Birklein, Oberarzt, Neurologische Universitätsklinik Mainz

PD Dr. M. Winterholler, C2-Professur, Universität Halle

#### Habilitationsverfahren

PD Dr. A. Jaspert-Grehl. Proximale Leitungsblockdiagnostik: Bedeutung der Methode in Diagnostik und Verlaufskontrolle akut- und chronisch entzündlicher Neuropathien, 1999.

PD Dr. J.G. Heckmann. Funktionelle Doppler-sonographische Untersuchungen zur cerebrovaskulären Autoregulation und deren klinische Anwendung bei idiopathischen Kopfschmerzsyndromen, 1999.

PD Dr. F. Birklein. Das komplexe regionale Schmerzsyndrom, 2000.

PD Dr. F.M. Reinhardt. Auswirkungen chronischer venöser Insuffizienz auf die Funktion peripherer Nerven, 2000.

PD Dr. M.G. Winterholler. Das neuromuskuläre Hypoventilationssyndrom, 2001.

#### Dissertationen / Doctorate theses

Braeske K: Nachweis residueller Sympathikus-Aktivierung des kardiovaskulären Systems bei Familiärer Dysautonomie mittels Cold Pressor Test, 2001.

Brunklaus S: Expression von Myosin-Isoformen am gesunden und erkrankten menschlichen Skelettmuskel, 2001.

Butz M. Differenzierte Darstellung von Untergruppen unmyelinisierter Nervenfasern an Suralisbiopsaten neuropathischer Patienten und Vergleich mit neurophysiologischen Parametern, 2000.

Fischer S. Sekundäre Mitochondriopathien. Eine lichtmikroskopische Untersuchung verschiedener neuromuskulärer Erkrankungen, 1999.

Gerlach RKA. Monitoring von Basisparametern und konsekutiver Interventionsbedarf bei Patienten mit Schlaganfällen auf der Stroke Unit, 2001.

Glorius S. Einfluß unterschiedlicher Meßbedingungen auf Temperaturempfindungsschwellen und Normwerte des mittels „Marstock“-Thermotestung bestimmten Warm- und Kaltempfindens bei Vorschulkinder, 1999.

Haertl U. Nachweis einer eingeschränkten zerebrovaskulären Autoregulation bei familiärer Dysautonomie mittels transkranieller Dopplersonographie und Kipptischuntersuchung, 2000.

Hahn J. Evaluation der Anwendung eines offenen Testsystems des transepidermalen Wasserverlustes zur Untersuchung peripherer Sudomotoren, 2001.

Halbani P. Untersuchung zur prognostischen Relevanz der Lateralisation interiktaler Spikemuster im MEG im Hinblick auf epilepsiechirurgische Eingriffe, 2001.

Kasper B. Morphologische und molekulare Aspekte der therapierefraktären Temporallappenepilepsie: Mikrodysgenesien und Apolipoprotein E-Allele, 2001

Kettenmann B. Differenzierung olfaktorischer und somatosensorischer Hirnareale nach chemischer Reizung der menschlichen Riechschleimhaut, 1999.

Khaless P. Präklinische und intraklinische Prozessherhebung bei Patienten mit akuten zerebrovaskulären Erkrankungen: Eine Studie zur Prozessoptimierung in der Schlaganfalltherapie, 2001.

Kröckel A. EMG-getriggerte Muskelstimulation in der Behandlung der spastischen Hemiparese nach cerebrovaskulärer Läsion unter besonderer Berücksichtigung der Spastizität, 2000.

Leis S. Messung der cerebralen Blutflussgeschwindigkeiten in der A. basilaris mittels transkranieller Dopplersonographie in Ruhe und unter vestibulärer Stimulation, 2000.

Mann U. Die chirurgische Behandlung von Temporallappenepilepsien: Beziehung zwischen Gedächtnisleistungen und Faktoren des Alter(n)s, 2000.

Marthol H. Untersuchungen zur cerebrovaskulären Autoregulation bei Migrärepatienten: eine ergometrische Studie unter Einsatz der transkraniellen Dopplersonographie, 2000.

Moser F. Zur Lokalisation zerebraler Läsionen bei Aphasie - Ein Vergleich zwischen Männern und Frauen. Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, 2000.

Popp M. Zur Regulation der Mundschleimhautdurchblutung bei Patienten mit „Burning-Mouth-Syndrom“; eine Untersuchung mittels Laser-Doppler-Flowmetrie, 2001.

Saleh AY. Iktuale Herzfrequenzänderungen bei Temporallappenepilepsien, 1999.

Sauer P. Nachweis parasymphatischer kardialer Funktionsstörungen bei familiärer Dysautonomie mit Hilfe des „Cold-Face-Testes“, 2000.

Schmidt Ch. Klassifikation epileptischer Anfälle in Bezug auf das Kern-Schalen-Modell: Anwendungsmöglichkeiten bei Verlaufsuntersuchungen, 2001.

Steingrueber M: Nachweis einer erhöhten Rigidität zerebraler Widerstandsgefäße bei Patienten mit Familiärer Dysautonomie mittels Valsalvamanöver und transkranieller Dopplersonographie, 2001.

Vetten S. Klinische Untersuchungen des peripheren Nervensystems bei Erkrankungen des venösen Systems, 2000.

Wanke S: Zur Effektivität einer adjuvanten EMG-getriggerten Elektrostimulation in der Behandlung motorischer Defizite bei spastischer Hemiparese nach Schlaganfall, 2000.

Wang Y. Intensive Seizure Analysis during Antiepileptic Drug Treatment. 2001

Wetzel. Neurophysiologische Untersuchungen an Patienten mit chronisch venösen Erkrankungen, 2000.

#### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Professor Dr. B. Neundörfer

Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Autonomes Nervensystem in der DGN e.V.

Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke

Vorstandsmitglied (1. Beisitzer) der Viktor von Weizsäcker-Gesellschaft

Board of the European Federation of Autonomic Nervous System (EFAS)

Vorstandsmitglied des Bayerischen Forschungsverbundes „Public Health“

Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM): 1.

Vorsitzender der Jahre 1994 und 1995

Kuratorium der Internationalen Pula-Symposien

Fortschritte Neurologie Psychiatrie (Mitherausgeber)

Neurology, Psychiatry and Brain Research (Editorial Board)

Internistische Praxis (Wissenschaftlicher Beirat)

Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin (Wissenschaftlicher Beirat)

Neurologie und Rehabilitation (Wissenschaftlicher Beirat)

TW Neurologie/Psychiatrie (Wissenschaftlicher Beirat)

In/FO Neurologie und Psychiatrie (Wissenschaftlicher Beirat)

Prof. Dr. H. Stefan

Ehrenprofessur der Universität Chengdu für westliche und traditionelle Medizin

Honorary Director Epilepsy Center Chengdu, West-China University

Gastprofessur an der Neurologischen Klinik der Universität Graz

Chairman: Scientific Panel Epilepsy: European Federation Neurological Society

(EFNS)

Mitglied des Epilepsiekuratoriums Deutschland

Vorsitz Gutachterausschuss Glaxo Wellcome Stipendium für Epilepsieforschung

Journal of Clinical Neuroscience (Editorial Board)

Epilepsia (Editorial Board)

European Journal of Neurology (Editorial Board)

Nervenheilkunde (Wissenschaftlicher Beirat)

Immunologie und Impfen (Wissenschaftlicher Beirat)

Professor Dr. M.J. Hilz

Arbeitsgemeinschaft „Diabetes und Nervensystem“ e.V. in der Deutschen

Diabetes Gesellschaft, (Beirat seit 1999)

Beirat, Informationszentrum für Sexualität und Gesundheit e.V., Universität

Freiburg i.B.,

Beirat und Sekretär, Arbeitsgemeinschaft "Autonomes Nervensystem" in der DGN

Professor Dr. C.J.G. Lang

Ad-hoc-Senatskommission "Verhaltenstoxikologie" der Deutschen

Forschungsgemeinschaft DFG zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe,

Bonn. Mitglied

Alzheimer-Forschungs-Initiative e. V., Düsseldorf. Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. F. Erbguth

Mitglied der "Research Group on Intensive Care Neurology" der "World

Federation of Neurology"

Mitglied des internationalen „NACABI-Consortium“ („North-American

Consortium of Acute Brain Injury")

Priv.-Doz. Dr. J.G. Heckmann

Regionalbeauftragter der Stiftung Deutsche Schlaganfallhilfe

Priv. Doz. Dr. Frank M. Reinhardt

Mitglied des Beirates der Qualitätsmanagement-Akademie des Bundesverbandes

Deutscher Neurologen (BDN)

Priv.-Doz. Dr. D. Heuss

Referent für die Zeitschrift INFO Neurologie und Psychiatrie

#### Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Dr. B. Riedl, Posterpreis der DGSS 1999

Prof. Dr. M.J. Hilz, Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 1999

Dr. M. Weber, Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2000

Dr. A. Kirchner, Priv.-Doz. Dr. F. Birklein, Sertürner-Preis, 2000

Dr. Bickel, Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2001

Dr. B. Kasper, Promotionspreis der FAU, 2001

Dr. A. Kirchner, Ziemer-Preis, 2001

Priv.-Doz. Dr. J.G. Heckmann, 3. DEGUM-Preis, 2001

Prof. Dr. Hermann Stefan: Verleihung des Bundesverdienstkreuzes, 2001

#### Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and

national / international training courses

Süddeutsche Fachaussstellung für Medizintechnik, Pharmazie, Praxis- und Klinikbedarf, Stuttgart Killesberg, 31.01.1999

„Syncope - an interdisciplinary challenge“, Annual meeting of the research group "Autonomic Nervous System" mit dem Department of Internal Medicine II (Cardiology & Angiology), Erlangen. 19.-20.02.1999

"Autonomic innervation and microcirculation in the eye - implication for glaucoma pathophysiology". Department of Ophthalmology, Erlangen (Programmkomitee) 26.-27.02.1999.

15./ 16./ 17. Neurophysiologische Fortbildungsveranstaltung für niedergelassene Nervenärzte.1. Hands-on Workshop zur neurophysiologischen und dopplersonographischen Diagnostik. Erlangen. 26. 06. 1999/ 02. 07. 2000/ 07.07.2001

Teaching Course 'Autonomic Testing'. XI International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology, Prag, Tschechische Republik (Mitorganisator). 07.-11.09.1999

3rd European Federation of Autonomic Societies (EFAS) Meeting, Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen. 26.-28.04.2001

EUMECOM "Epilepsie-Dialog Praxis-Klinik" 1999 / 2000 / 2001

European Workshop on MEG, Erlangen, 29.-30.5.1999

Workshop on Traditional Chinese Medicine, Erlangen, 27.9.1999

Colloquium on the Chronobiology of Epilepsies, Erlangen, 15.6.2001

Erlanger EEG-Kurs 30.11.-8.12.2001

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Epilepsieseminar Erlangen/München 1999 / 2000 / 2001

Update Neurologie 1999 / 2000 / 2001

Epilepsiekolloquium 1999 / 2000 / 2001

Multiple Sklerose- Kolloquien 1999 / 2001

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Multikanal-Video-EEG-Anlage

Multikanal-Biomagnetismus





## Neurochirurgische Klinik mit Poliklinik Lehrstuhl für Neurochirurgie

Department of Neurosurgery  
Chair of Neurosurgery

Schwabachanlage 6, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-34566  
Fax: ++49 (0)9131/85-34476  
<http://www.uni-erlangen.de/neurochirurgie>  
E-Mail: [fahlbusch@nch.imed.uni-erlangen.de](mailto:fahlbusch@nch.imed.uni-erlangen.de)

**Ansprechpartner / Contact:**  
PD Dr. med. Christian Strauss  
Tel.: ++49 (0)9131/85-34570  
Fax: ++49 (0)9131/85-34569  
E-Mail: [christian.strauss@nch.imed.uni-erlangen.de](mailto:christian.strauss@nch.imed.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Fahlbusch, Rudolf	Prof. Dr. med. <i>Vorstand der Klinik / Chair of the Department</i>	fahlbusch@	-34565
Buchfelder, Michael	Prof. Dr. med.	buchfelder@	-34384
Strauß, Christian	PD Dr. med.	strauss@	-34570
Klinger, Margareta	Prof. Dr. med.	klinger@	-34344
Nimsky Christopher	PD Dr. med.	nimsky@	-36140

### Forschungsschwerpunkte

- Hypothalamo-hypophysäre Tumoren
- Neuronavigation und intraoperative Kernspintomographie
- Perioperatives neurophysiologisches Monitoring
- Epilepsiechirurgie
- Neurovaskuläre Kompressionssyndrome
- Internet basierte Lehr - und Lernmodule in der Neurochirurgie (TT net)

### Research Focus

- Hypothalamic - Pituitary Tumors
- Neuronavigation and Intraoperative Imaging
- Perioperative neurophysiological Monitoring
- Epilepsy Surgery
- Neurovascular Compression Syndromes
- Teaching and Training Network in Neurosurgery

## 1. Hypothalamo-Hypophysäre Tumoren

Im Mittelpunkt der Forschung über ein weltweit nahezu einzigartiges Krankengut mit über 3000 operativ behandelten hypothalamo-hypophysären Tumoren in 18 Jahren steht die Molekularbiologie von Hypophysenadenomen. Es handelt sich um gutartige Tumore die von Zellen des Hypophysenvorderlappens ausgehen. Sie wachsen in der Regel langsam, so dass sich die üblichen, bei malignen Tumoren verwendeten Parameter nicht zur Abschätzung ihrer Proliferationsaktivität eignen. Manche dieser Tumoren invadieren die benachbarten anatomischen Strukturen, wie die basale Dura, den Sinus cavernosus oder sogar den knöchernen Sellaboden und die Schleimhaut der Keilbeinhöhle. Mikroinvasionen sind dabei auch unter dem Operationsmikroskop nicht erkennbar und werden nur durch eine histologische Untersuchung, z.B. der basalen Dura dokumentiert. Die Proliferationsaktivität der Tumoren wurde durch Bestimmung der DNA-Polymerase Aktivität, Immunhistochemie mit dem Proliferations-assoziierten Antikörpern Ki-67 und MIB1 an Gefrierschnitten und Paraffinschnitten, sowie Flow-Zytometrie von Nativgewebe abgeschätzt und in Beziehung zu dem Wachstumsverhalten und der Größe der Tumoren gesetzt. Dabei zeigte sich, dass nicht-invasive Mikroadenome ein signifikant geringeres Proliferationspotential haben als invasive Makroadenome. Die endokrinologischen Typen von ACTH-sezernierenden Hypophysenadenome, die klinisch mit einem Nelson-Syndrom verbunden waren und die TSH-sezernierende Hypophysenadenome, die eine Hyperthyreose bedingen und bei denen die primäre Therapie üblicherweise gegen die Schilddrüse gerichtet ist, zeichneten sich durch eine besonders hohe Invasivität und Proliferationsaktivität aus. Ihnen ist gemeinsam das iatrogen induzierte Endorganversagen der peripheren Hormondrüsen Nebenniere bzw. Schilddrüse. Die Ätiologie Wachstumshormon-sezernierender Hypophysenadenome ist in denjenigen Tumoren geklärt, die somatische Mutationen in der  $G_{s\alpha}$ -Untereinheit des regulatorischen Membranproteins aufweisen. Dieses kontrolliert die Aktivität der intrazellulären Adenylatzyklase. 40 % der Hypophysenadenome bei Akromegalie und Gigantismus weisen dieses sogenannte gsp-Onkogen auf, das den Zellen eine ununterbrochene Aktivität der Adenylatzyklase verleiht und daher zu erhöhten intrazellulären cAMP-Spiegeln führt, wobei es in der Folge zu einer Steigerung der Wachstumshormonsekretion und Zellproliferation kommt. Der Wirkungsmechanismus der gsp-Onkogene unterstreicht die Bedeutung der intrazellulären Adenylatzyklase-cAMP-Kaskade in der Funktion der GH-sezernierenden Zellen und erklärt, dass Abnormalitäten in diesem System zu einer Tumorbildung führen können. Dadurch bieten sich Wachstumshormon-sezernierende Hypophysenadenome besonders gut als Modelle zur Untersuchung weiterer intrazellulärer Signal-Transduktionssysteme an. Allerdings ist die Ätiologie von etwa 60 % dieser Tumoren, nämlich denjenigen, in denen man das gsp-Onkogen nicht nachweisen kann, nicht geklärt. Es war naheliegend,

zunächst die Bedeutung der Überexpression von  $G_{s\alpha}$  und die Aktivierung der GRH bzw. Somatostatinrezeptoren zu untersuchen. Die  $G_{s\alpha}$ -Promoterregion wurde bis zum Luziferaserezeptorgen gspliced. In weiteren Untersuchungen wurde die preferentielle Expression der mutierten Wildtyp- $G_{s\alpha}$ -Allele in gsp-positiven Tumoren durch eine direkte Sequenzanalyse des  $G_{s\alpha}$ -Gens unter Verwendung genomischer DNA untersucht. Dabei wurde in manchen gsp-positiven Tumoren ein zusätzlicher Defekt gefunden, nämlich die preferentielle Expression eines mutanten Allels. Synthetische Wachstumshormon-stimulierende Polypeptide (GHRP) aktivieren die Wachstumshormonsekretion durch eine intrazelluläre Signalübertragung über das Phosphatidyl-Inositolsystem und damit auch durch Aktivierung der intrazellulären Kalziumspeicher und der Proteinkinase C. Obwohl es sich um synthetische Polypeptide handelt, ist es wahrscheinlich, dass ein natürliches GHRP-ähnliches System im Hypothalamus existiert und an der Kontrolle der Wachstumshormonsekretion mit beteiligt ist, denn ein Rezeptor für GHRP ist mittlerweile identifiziert und sequenziert. Es wurde gezeigt, dass etwa 25 % der Wachstumshormon-sezernierenden Tumoren relativ hohe Raten von Phosphatidylinositol-Hydrolyse aufweisen und manche von diesen auch nicht weiter auf die Gabe von GHRP reagieren. Eine Erklärung für dieses Verhalten wäre, dass diese Tumoren einen Defekt innerhalb des GHS-Phosphatidylinositol-Systems, wie etwa ein mutiertes G11-Protein oder einen abnormalen Rezeptor beinhalten. Die Projekte wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Neuropathologie der Universität Münster (Prof. Dr. W. Paulus), dem Institut für Neuropathologie der Mayo Clinic Rochester (Prof. B.W. Scheithauer), dem Department of Pathology im St. Michael's Hospital der University of Toronto (Prof. K. Kovacs), dem Department of Pharmacology der Aston Universität Birmingham (Dr. E. Adams), der Klinik für Kinder und Jugendliche der Universität Erlangen-Nürnberg (PD Dr. Dötsch, Dr. Knerr) und der Medizinischen Klinik der Ruhr-Universität Bochum (Prof. Dr. M. Derwahl) durchgeführt.

## Perspektiven

Die molekularen Aspekte bei hypothalamo-hypophysären Prozessen werden durch die Besetzung der erstmals für eine neurochirurgische Klinik eingerichteten C3 Professur für molekulare Neuroendokrinologie und der damit verbundenen Integration einer aus Naturwissenschaftlern und Neurochirurgen bestehenden Arbeitsgruppe mit hoher Wahrscheinlichkeit bereichert.

## Hypothalamic - Pituitary Tumors

One of the major research topics of the Department of Neurosurgery is the molecular biology of pituitary adenomas. A large surgical series of more than 3000 hypothalamo-pituitary tumours operated upon provides the

basis for in-vitro investigations. Tumour invasion, proliferative activity and somatic mutations are assessed for various endocrinological categories of pituitary and hypothalamic tumours. Particularly the expression of the Gsp-oncogene in growth hormone secreting pituitary adenomas was assessed by various techniques: splicing of the  $G_{\text{sc}}$  promotor region, a sequence analysis of the  $G_{\text{sc}}$  gene and a study of the intrasellar signal cascade via the Phosphatidyl-Inositol-system. Projects are being carried out in cooperation with the Institutes of Neuropathology of the Universities of Münster and of the Mayo-Clinic in Rochester, respectively, the Department of Pathology, St. Michaels-Hospital, University of Toronto, the Department of Pharmacology, Aston University Birmingham, the Department of Paediatrics, University of Erlangen-Nürnberg and the Department of Medicine, Ruhr-University Bochum.

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Fahlbusch, Derwahl, Buchfelder, Adams Wilhelm Sander Stiftung, 96.032.1, „Bedeutung der Gsa-Überexpression für die molekulare Pathogenese STH-sezernierender Hypophysentumoren: Ansatz für eine Antisense-Therapie?“*

*Projektleiter / Principal Investigator: Paulus, Fahlbusch, Buchfelder Dr. Mildred Scheel Stiftung, 10-1224, „Molekulargenetische Charakterisierung von Hypophysenadenomen“*

Industriemittel

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Buchfelder M, Fahlbusch R, Merz T, Symowski H, Adams EF(1999) Clinical correlates in acromegalic patients with pituitary tumors expressing GSP oncogenes. Pituitary 1: 181-185

Fahlbusch R, Honegger J, Paulus W, Huk W, Buchfelder M (1999) Surgical treatment of craniopharyngeomas: Experience with 168 patients. J Neurosurg 90: 237-250

Scheithauer BW, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Stefanescu L, Buchfelder M, Fahlbusch R, von Werder K, Lyons DF (1999) Prolactin producing pituitary adenoma and carcinoma with neuronal components - A metaplastic lesion. Pituitary 1: 197-206

Adams EF, Symowski H, Buchfelder M, Poyner DR (2000) A polymorphism in the growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH) receptor gene is associated with elevated response to GHRH by human pituitary somatotrophinomas in vitro. Biochem Biophys Res Commun 275: 33-36

Hanisch A, Dieterich KD, Dietzmann K, Lüdecke D, Buchfelder M, Fahlbusch R, Lehnert H (2000) Expression of members of the interleukin-6 family of cytokines and their receptors in human pituitary and pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 85: 4411-4414

Stefanescu L, Kovacs K, Scheithauer BW, Kontogeorgos G, Riehle DL, Sebo TJ, Murray D, Vidal S, Tran A, Buchfelder M, Fahlbusch R (2000) Effect of dopamine agonists on lactotroph adenomas of the human pituitary. Endocrine Pathology 11: 341-352

Knerr I, Schuster S, Nomikos P, Buchfelder M, Dötsch J, Schoof E, Fahlbusch R, Rascher W (2001) Gene expression of adrenomedullin, leptin, their receptors and neuropeptide Y in hormone-secreting and non-functioning pituitary adenomas, meningiomas and malignant intracranial tumours in humans. Neuropathol Appl Neurobiol 27: 215-222

Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R (2001) Current management of prolactinomas. J Neurooncol 54: 139-150

Scheithauer BW, Fereidooni F, Horvath E, Kovacs K, Robbins P, Tews D, Henry K, Pernicone P, Gaffey TA, Meyer FB, Young WF, Fahlbusch R, Buchfelder M, Lloyd RV (2001) Pituitary carcinoma: an ultrastructural study of eleven cases. Ultrastruct Pathol 25: 227-242

Seemann N, Kuhn D, Wrocklage C, Keyvani K, Hackl W, Buchfelder M, Fahlbusch R, Paulus W (2001) CDKN2A/p16 inactivation is related to pituitary adenoma type and size. J Pathol 193: 491-497

Stefanescu L, Kovacs K, Horvath E, Buchfelder M, Fahlbusch R, Lanranjan (2001) Dopamine D2 receptor gene expression in human adenohipophysial adenomas. Endocrine 3: 329-336

## 2. Neuronavigation und intraoperative Bildgebung

Die Arbeitsgruppe Neuronavigation und intraoperative Bildgebung, vor 6 Jahren als eine der ersten - auch international gesehen - gegründet, besteht aus Mitgliedern der Neurochirurgischen Universitätsklinik, einschließlich je eines in die Klinik integrierten Physikers und Informatikers und der Abteilung für Neuroradiologie (Prof. Dr. W. Huk). Sie ist in den Bereich Bildverarbeitung des Neurozentrums eingebunden. Innerhalb der Universität bestehen enge Kooperationen mit dem Zentrum für Epilepsie der Neurologischen Klinik (Prof. Dr. H. Stefan), dem Institut für Medizinische Physik (Prof. Dr. W. Kalender), sowie dem Institut für Graphische Datenverarbeitung (Prof. Dr. G. Greiner). Darüber hinaus besteht eine Zusammenarbeit unter anderem mit dem Surgical Planning Lab (Prof. Dr. P. Black / Prof. Dr. R. Kikinis) in Boston, der Neurochirurgie der Tokyo Women's Medical University (Prof. Dr. K. Takakura) und der Universität Matsumoto (Prof. Dr. Kobayashi) und dem Institut f. Medizinische Physik der Universität Wien (Prof. Dr. E. Moser).

Zu den außeruniversitären Partnern zählen neben Siemens Medical Solutions die Firmen Zeiss, Medtronic, BrainLab und der Roboterhersteller U.R.S..

Die Neuronavigation wird bei Operationen von Tumoren und Gefäßmißbildungen in eloquenten Hirnarealen, im Rahmen der Epilepsiechirurgie, bei der Schädelbasis- und Sellachirurgie sowie zu Biopsien und interventioneller Therapie eingesetzt. Die intraoperative Magnetresonanztomographie bietet dabei die Möglichkeit zur Resektionskontrolle, sowie die Anwendung interventioneller minimal invasiver Methoden. Das Erstellen intraoperativer Bilder für die Neuronavigation ermöglicht die Kompensation des während der Operation auftretenden Brain-Shift. Dabei liegen Schwerpunkte auf Untersuchungen zur Genauigkeit, zur Segmentierung der Bilder, auf der Einbindung funktioneller Daten wie MEG und fMRI, Untersuchungen zum Brain-Shift und dessen intraoperativer Kompensation, sowie Untersuchungen zur Resektionskontrolle. Ziele dabei sind durch die erhöhte intraoperative Präzision sowie das verbesserte Verständnis der individuellen Anatomie insbesondere unter Einbindung funktioneller Methoden gewisse Operationen überhaupt erst zu ermöglichen und darüber hinaus neben einer Verkürzung des postoperativen Verlaufes eine Reduktion der Morbidität zu erzielen. Die beiden Schwerpunkte der Arbeitsgruppe Neuronavigation und intraoperative Bildgebung sind somit zum einen die Neuronavigation mit der Integration von funktionellen Informationen, zum anderen die intraoperative MR-Bildgebung.

Der Arbeitsgruppe stehen verschiedene mikroskop- und pointergestützte Navigationssysteme (NC4 & MKM, Zeiss & Stealth, SofamorDanek Medtronic) zur Verfügung. Dabei werden funktionelle Daten aus Magnetoenzephalographie und funktioneller Magnetresonanztomographie in die Neuronavigation integriert. Dieser Ansatz wird mit dem durch

die Arbeitsgruppe geprägten Schlagwort der funktionellen Neuronavigation umschrieben. Darüber hinaus verfügt die Neurochirurgische Klinik seit kurzem über ein Robotersystem. Es handelt sich hierbei um ein auf einem Hexapod basierendes System, dem Evolution 1 der Firma U.R.S.. Das erste Einsatzgebiet wird die Anwendung im Rahmen der roboterassistierten erweiterten endoskopischen Schädelbasischirurgie sein.

Die Arbeitsgruppe hat eine 6-jährige Erfahrung mit der intraoperativen MR-Bildgebung. Mit Hilfe eines 0,2 Tesla Niederfeld-MR-Scanners (Magnetom Open, Siemens Medical Solutions) wurden 330 Patienten untersucht. Zur Zeit wird die Installation eines Hochfeld 1,5 Tesla MR-Systems mit integrierter Navigation (Magnetom Sonata, Siemens Medical Solutions) vorbereitet, mit dem neben einer qualitativ deutlich besseren anatomischen Bildgebung auch die Möglichkeit der Anwendung weiterer Bildgebungsmodalitäten, insbesondere funktioneller Messungen, Spektroskopie und diffusionsgewichteter Bildgebung besteht. Die intraoperative Anwendung dieser Modalitäten eröffnet völlig neue Perspektiven in der intraoperativen Identifikation von anatomischen Strukturen und Funktionen.

## Perspektiven

Die Identifikation eloquenter Hirnareale dient dem Konzept radikale Exstirpation von raumfordernden Prozessen mit vermeidbarer Morbidität zu ermöglichen. Funktionelle Daten können bislang nur präoperativ mit Hilfe der Magnetoencephalographie und der funktionellen Magnetresonanztomographie erhoben und dann in die präoperativen Daten integriert werden. Intraoperative Veränderungen der Struktur und Form des Gehirns (Brain Shift) konnten bislang nur im Hinblick auf die Anatomie unter Verwendung der Niederfeld-Magnetresonanztomographie kompensiert werden. Die funktionellen Daten gingen jedoch durch diesen sogenannten Update der Navigation bislang verloren. Mit einem Hochfeld-MR-Scanner soll versucht werden, auch intraoperativ funktionelle Daten zu messen, die dann in die mikroskopgestützte Navigation im Sinne eines intraoperativen Updates eingebunden werden können.

Neben der Einbindung der intraoperativen funktionellen Magnetresonanztomographie besteht ein weiteres Projekt in der Integration der Informationen aus MR-Spektroskopie-Untersuchungen, die insbesondere Aussagen über die Tumorrandozone liefern sollen und über die Neuronavigation auch in das operative Vorgehen einfließen sollen.

Die bisherige funktionelle Bildgebung erlaubt lediglich eine Identifikation von eloquenten Hirnarealen an der Kortexoberfläche. Die diffusionsgewichtete Bildgebung kann tiefer liegende Bahnstrukturen darstellen, die bei der Resektion eines Glioms ebenfalls geschont werden müssen. Dies soll durch die Integration dieser prä- und intraoperativ mit einem Hochfeld-MR zu erhebenden Daten in die Neuronavigation bewerkstelligt werden.

## Neuronavigation and Intraoperative Imaging

The group dedicated to Neuronavigation and Intraoperative Imaging, founded more than 6 years ago, consists of members of the departments of Neurosurgery and Neuroradiology (Prof. Dr. W. Huk) and is linked to the division of image processing in the neurocenter. Within the university there are close cooperations with the center of epilepsy at the department of Neurology (Prof. Dr. H. Stefan) and the Institute of Medical Physics (Prof. Dr. W. Kalender) as well as with the Institute of Computer Graphics (Prof. Dr. G. Greiner). In addition there is a collaboration with the Surgical Planning Lab (Prof. Dr. P. Black / Prof. Dr. R. Kikinis) in Boston, the Department of Neurosurgery of the Tokyo Women's Medical University (Prof. Dr. T. Takakura) and the University of Matsumoto (Prof. Dr. Kobayashi). There is also a cooperation with the Institute of Medical Physics in Vienna (Prof. Dr. E. Moser). Partners in the industry are Siemens Medical Solutions, Zeiss, Medtronic, BrainLab and the robot manufacturer U.R.S..

Neuronavigation is applied in surgery of tumors and vascular malformations near eloquent brain areas, in epilepsy surgery, in surgery around the sella and the skull base and for interventional therapies. Intraoperative Magnetic Resonance Imaging offers the possibility of resection control and the application of interventional minimally invasive techniques. Intraoperative imaging allows for a compensation of brain shift. The research activities are mainly in the fields of application accuracy, segmentation, integration of functional data, e.g.

magnetoencephalography (MEG) and functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), investigations on brain shift and its intraoperative compensation and the evaluation of resection control. Aims are to increase intraoperative precision as well as to get an improved insight of the individual anatomy especially with the integration of functional methods. This results in extended surgical indications, e.g. in surgery of tumors in eloquent brain areas, and a reduction of morbidity.

The major scope of scientific activity are the presurgical functional mapping and its integration into neuronavigation and intraoperative MR Imaging.

The group uses different microscope- and pointer-based neuronavigation systems (NC 4 & MKM, Zeiss, SofamorDanek, Medtronic). Functional data from MEG and fMRI are integrated into these systems. For this method the term "functional neuronavigation" was coined. Furthermore the department of Neurosurgery has recently acquired a robotic system. This "Evolution 1"-system (U.R.S.) is based on a hexapod design with an adapted z-axis as instrument interface. One of the initial indications of robotic assisted surgery will be extended transsphenoidal endoscopic skull base surgery.

The group has now a over five-years-experience in the field of intraoperative imaging. 330 patients were examined with

a 0.2 Tesla low-field MRI (Siemens AG, Erlangen). Currently the installation of a high-field MR-scanner (Magnetom Sonata, Siemens Medical Solutions) is realized. This new scanner will not only provide improved image quality but will also augment the scanning possibilities with fMRI, spectroscopy and diffusion weighted imaging. These intraoperative applications will open new avenues in the intraoperative identification of anatomical structures and function. The identification of functional brain areas is crucial to increase radicality while avoiding morbidity. So far, functional data based on MEG and fMRI were acquired preoperatively and integrated into the neuronavigation. With intraoperative changes of brain anatomy (brain shift) these data are no longer accurate. Until now, only anatomical changes could be compensated for with intraoperative low-field imaging. Using a high-field scanner intraoperative functional imaging may be a possible alternative for an intraoperative update of anatomical and functional data for neuronavigation.

In another project MR-spectroscopy is used for a better delineation of the tumor border. These data shall also be integrated into the neuronavigation. So far, functional imaging only marks the function on the surface of the cortex in the gray matter. Diffusion weighted imaging may be a method to visualize the descending tracts that should be avoided in tumor surgery. With the integration of these pre- and intraoperative data generated with high-field MR-imaging into the neuronavigation a multi-modal concept of brain tumor surgery seems possible.

#### Finanzierung / Funding

Johannes und Frieda Marohn-Stiftung (Gans/98):

ELAN-Fonds, „Intraoperative Kernspintomographie“

DFG, GR 796/2-1, „Modellbasierte Registrierung zur Simulation und Visualisierung von Brain Shift Phänomenen bei neurochirurgischen Eingriffen“

DFG, GA 638/2-1, „Untersuchungen zur Bestimmung biomagnetischer und metabolischer Veränderungen in der Randzone von Hirntumoren mit Magnetoenzephalographie (MEG) und Kernspinspektroskopie (1H-MRS)“

High-Tech Offensive Bayern, Kennziffer 004610, „Dreidimensionale Rekonstruktion und multimediale Visualisierung neuronaler Aktivitäten zur Vorbereitung neurochirurgischer Operationen“

Wilhelm-Sander-Stiftung, 2001.047.1, „Intraoperative Lokalisation funktionell wichtiger Hirnareale bei Patienten mit Hirntumoren mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) und deren Integration in ein intraoperatives Neuronavigationssystem“

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Ganslandt O, Fahlbusch R, Nimsky C, Kober H, Möller M, Steinmeier R, Romstöck J, Vieth J (1999) Functional neuronavigation with magnetoencephalography: outcome in 50 patients with lesions around the motor cortex. *J Neurosurg* 91: 73-79

Nimsky C, Ganslandt O, Kober H, Möller M, Ulmer S, Tomandl B, Fahlbusch R (1999) Integration of functional magnetic resonance imaging supported by magnetoencephalography in functional neuronavigation. *Neurosurgery* 44: 1249-1256

Möller M, Kober H, Ganslandt O, Nimsky C, Vieth J, Fahlbusch R (1999) Functional Mapping Speech Evoked Brain Activity by Magnetoencephalography and its Clinical Application. *Biomed Tech* 44: 159-161

Buchfelder M, Ganslandt O, Fahlbusch R, Nimsky C (2000) Intraoperative magnetic resonance imaging in epilepsy surgery. *J Magn Reson Imaging* 12:547-555, 2000. Fahlbusch R, Ganslandt O, Nimsky C: Intraoperative imaging with open magnetic resonance imaging and neuronavigation. *Childs Nerv Syst* 16: 829-832

Nimsky C, Ganslandt O, Cerny S, Hastreiter P, Greiner G, Fahlbusch R (2000) Quantification of, visualization of, and compensation for brain shift using intraoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 47: 1070-1080

Fahlbusch R, Ganslandt O, Buchfelder M, Schott W, Nimsky C (2001) Intraoperative magnetic resonance imaging during transsphenoidal surgery. *J Neurosurg*, 95: 381-390

Hastreiter P, Rezk-Salama C, Nimsky C, Lürig C, Greiner G, Ertl T (2001) Registration techniques for the analysis of the brain shift in neurosurgery. *Computers and Graphics* 24: 385-389

Kober H, Möller M, Nimsky C, Vieth J, Fahlbusch R, Ganslandt O (2001) New approach to localize speech relevant brain areas and hemispheric dominance using spatially filtered magnetoencephalography. *Hum Brain Mapp* 14: 236-250

Kober H, Nimsky C, Möller M, Hastreiter P, Fahlbusch R, Ganslandt O (2001) Correlation of sensorimotor activation with functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography in presurgical functional imaging: a spatial analysis. *Neuroimage* 14: 1214-1228

Nimsky C, Ganslandt O, Kober H, Buchfelder M, Fahlbusch R (2001) Intraoperative magnetic resonance imaging combined with neuronavigation: a new concept. *Neurosurgery* 48: 1082-1091

Nimsky C, Ganslandt O, Hastreiter P, Fahlbusch R (2001) Intraoperative compensation for brain shift. *Surg Neurol* 56: 357-365

### 3. Perioperatives neurophysiologisches Monitoring

Die neurophysiologische Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit dem intraoperativen Monitoring während zerebraler und spinaler operativer Eingriffe zur Funktionsüberwachung relevanter neuronaler Zentren. Für das kontinuierliche EMG-Monitoring bei raumfordernden Prozessen im Bereich der Schädelbasis wurde mit finanzieller Unterstützung der Marohn-Stiftung (Rom/93) ein „papierloses EMG“ entwickelt, das in dieser Weise weltweit erstmals die Offline-Analyse intraoperativer EMG-Signale ermöglicht. Die Interpretation intraoperativer EMG-Signale erfolgte bisher ausschließlich über akustische Eindrücke. Bei komplexen Schädelbasisprozessen ist das multimodale Monitoring für eine detaillierte Analyse zwingend erforderlich um "physiologische" EMG-Signale von pathologischen zu unterscheiden. Die Analyse der Potentiale ergab eindeutige und charakteristische Muster, die statistisch hochsignifikant mit postoperativen motorischen Hirnnervenparesen einhergehen. Von diesen „A-trains“ genannten Mustern unterscheiden sich vielfältige klinisch nicht relevante Muster, die jedoch durch ihre akustische Ähnlichkeit zu Fehlinterpretationen Anlaß geben.

Das kontinuierliche EMG-Monitoring ermöglicht auch die intraoperative Überwachung von Hirnnerven und Kerngebieten bei Tumoren des Hirnstammes mit Bezug zum IV. Ventrikel. Dabei werden Hirnnervenkerne und das zweite motorische Neuron erfaßt. Diese Form der Überwachung ermöglicht eine radikale und funktionserhaltende operative Vorgehensweise, auch in solchen Anteilen des Hirnstammes, die bisher operativ als nicht zugänglich galten.

Diese Überwachung geht einher mit der intraoperativen elektrophysiologischen Identifikation von Hirnnervenkerengebieten durch die direkte elektrische Stimulation. Für bis vor kurzem als inoperabel geltende Hirnstammtumoren konnten von uns mit Hilfe der elektrophysiologischen Direktstimulati-

on von oberflächennahen Kerngebieten und Hirnnerven drei operative Zugänge in den Hirnstamm herausgearbeitet werden, die auch bei intrinsischen Hirnstammprozessen eine radikale funktionserhaltende Chirurgie ermöglichen. Das von uns im Jahre 1993 erstmals publizierte Verfahren gilt mittlerweile als allgemein anerkannter Standard.

Die intraoperative Überwachung der Hörfunktion ist gerade bei Akustikusneurinomen von herausragender Bedeutung. Bislang konnten vier verschiedene Potentialmuster identifiziert werden, die für die postoperative Hörnervenfunktion von Bedeutung sind. Insbesondere konnten Potentialmuster identifiziert werden, bei denen postoperativ zunächst das Hörvermögen noch erhalten ist, im weiteren postoperativen Verlauf jedoch eine Ertaubung der Patienten auftritt. Diese Patienten profitieren postoperativ von einer die Mikrozirkulation unterstützenden Therapie aus Hydroxyethylstärke und dem Calciumantagonisten Nimodipine. In einer prospektiven Studie konnte eine signifikante Verbesserung der Hörergebnisse erreicht werden.

Bei Tumoren der Zentralregion hat sich die "Phasenumkehr" bei Direktableitungen somatosensorischer Potentiale über dem Sulcus centralis für die Identifikation der Zentralregion als zuverlässig erwiesen. Mit diesem Verfahren können raumfordernde Prozesse i.B. der Zentralregion unter größtmöglicher Schonung eloquenter Hirnareale funktionserhaltend und radikal operiert werden. Im Rahmen dieses Projektes besteht eine enge Kooperation mit der Arbeitsgruppe "Neuro-navigation" und dem Arbeitskreis "Biomagnetismus".

## Perspektiven

Die möglichst zeitnahe Erkennung einer drohenden funktionellen Schädigung motorischer Hirnnerven und deren Kerngebiete ist von entscheidender Bedeutung in der Schädelbasis- und Hirnstammchirurgie, wird jedoch durch die unterschiedliche interindividuelle Interpretation der Rohsignale limitiert. Im Rahmen zweier Teilprojekte im Neurozentrum wird eine objektive, durch Computer gestützte Auswertemethode entwickelt. Wesentlich ist die Implementierung neuartiger Biosignalanalyseverfahren in ein spezielles EMG-Aufnahmesystem, das die registrierten EMG-Daten aufbereitet, qualitativ und quantitativ on-line analysiert und objektiv bewertet. Es zeichnet sich ab, dass annähernd simultan zu operativen Maßnahmen Informationen über die aktuellen neurologischen Funktionen des Patienten zur Verfügung stehen. Dies ermöglicht gerade bei Hirnstamm- und Hirnnerventumoren nicht nur eine radikalere, sondern auch schnellere und funktionserhaltende Operationstechnik.

Der statistisch belegte Nutzen der vasoaktiven Medikation für den Hörerhalt bei Operationen von Akustikusneurinomen wird zur Zeit für den Nervus facialis untersucht. Erste Ergebnisse weisen auch hier auf einen neuroprotektiven Effekt hin, so daß sich für die Zukunft sehr vielversprechende Ansätze für eine Erweiterung der Indikationsstellung ergeben könnten.

## Perioperative Neurophysiological Monitoring

Intraoperative functional monitoring is a concept based on neurophysiological techniques including evoked potentials and electromyography during surgery in eloquent brain areas and the spinal cord. Established in Erlangen in 1983, the research group has been among the first worldwide centers to concentrate on neurophysiological monitoring during neurosurgical procedures. We established standardized recording parameters and defined meanwhile widely accepted patterns for various modalities such as brainstem auditory potentials, somatosensory evoked potentials, phase reversal for intraoperative identification of the central sulcus, which are of prognostic value for postoperative neurological functions of monitored areas. The development of a „paperless EMG“ allowed to differentiate between physiological and pathological EMG activity, which guides the surgeon towards radical removal of lesions and at the same time preservation of function, e.g. removal of acoustic neuromas and preservation of facial nerve function. In 1993 the group has furthermore developed an electrophysiological system for identification of motor nuclei of the brainstem, which allows surgery within brainstem areas, which until then was considered surgical „no man's land“. This technique is considered standard for surgery within the floor of the 4<sup>th</sup> ventricle.

Based on intraoperative Brain stem auditory evoked potential patterns we have introduced adjuvant medical therapy which significantly improves the rate of hearing preservation in acoustic neuroma surgery. Future research focuses on vasoactive medical therapy for a variety of surgical skull base procedures based on intraoperative monitoring in order to improve functional outcome. Another topic is the differentiation between physiological and pathological EMG activity including the influence of anesthetic regimens.

### Finanzierung / Funding

Industriemittel

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Neu M, Strauss C, Romstöck J, Bischoff B, Fahlbusch R (1999) The prognostic value of intraoperative BAEP patterns in acoustic neurinoma surgery. *Clin Electrophysiol* 110: 1935-1941

Strauss C, Romstöck J, Fahlbusch R (1999) Pericolicular surgical approaches to the rhomboid fossa. Part II. Neurophysiological basis. *J Neurosurg* 91: 768-775

Romstöck J, Strauss C, Fahlbusch R (2000) Continuous electromyographic monitoring of facial nerve function during cerebellopontine surgery. *J Neurosurg* 93: 586-593

Strauss C, Naraghi R, Bischoff B, Huk WJ, Romstöck J (2000) Contralateral hearing loss as an effect of venous congestion at the ipsilateral inferior colliculus following microvascular decompression. Report of a case. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 69: 679-682

Strauss C, Bischoff B, Romstöck J, Neu M, Fahlbusch R (2001) Clinical and neurophysiological observations following superior petrosal vein obstruction during CPA surgery. *Neurosurgery* 48: 1157-1161

Strauss C, Bischoff B, Neu M, Fahlbusch R, Romstöck J (2001) Vasoactive treatment for hearing preservation in acoustic neurinoma surgery. *J Neurosurg* 95: 771-777

#### 4. Neurovaskuläre Kompressionssyndrome

Trigeminusneuralgie, Hemispasmus faciei, Glossopharyngeusneuralgie, Torticollis spasmodicus und die arterielle Hypertonie können durch eine sogenannte neurovaskuläre Kompression verursacht werden. Die operative Therapieplanung dieser Kompressionssyndrome bedarf der Visualisierung auffälliger Gefäß-Nervenkontakte an den betroffenen Hirnnerven in der hinteren Schädelgrube mit der Magnetresonanztomographie (MRT). In einem gemeinsamen Projekt mit dem Lehrstuhl für graphische Datenverarbeitung der Universität Erlangen-Nürnberg (Prof Greiner) werden relevante MRT-Bild-daten segmentiert, mit Hilfe der direkten dreidimensionalen Volumen Visualisierung dargestellt und mit speziellen Methoden der Bildverarbeitung bearbeitet. Dazu werden Bilddaten aus verschiedenen Messanordnungen fusioniert und mit intraoperativen Bildbefunden verglichen. Ziel ist die Objektivierung virtueller Datensätze zur Nutzung bei vaskulären Dekompressionen im physikalischen Raum der hinteren Schädelgrube.

Seit 1995 wird im Rahmen einer prospektiven Studie in Kooperation mit der Medizinischen Klinik IV die neurovaskuläre Kompression bei der essentiellen arteriellen Hypertonie und ihre operative Behandlung untersucht. Im Rahmen eines DFG-Projektes zur Pathogenese des essentiellen Hypertonus ist dazu die intraoperative Messung der Sympathikusaktivität bei der mikrovaskulären Dekompression der ventrolateralen Medulla vorgesehen. Seit 1995 ist bei ausgesuchten Patienten mit einem therapie-resistenten, essentiellen arteriellen Hypertonus und Nachweis einer neurovaskulären Kompression im Kernspintomogramm, die präoperativ nachgewiesene arterielle Gefäßschlinge in einem mikroneurochirurgischen operativen Verfahren von Hirnstamm und den Hirnnerven IX und X verlagert worden. Erste Ergebnisse dieser weltweit ersten prospektiven Studie mit Untersuchungen aus dem Zeitraum 1996/1997 sind in Lancet 1998 veröffentlicht worden. Die Technik des operativen Vorgehens wurden ebenso wie die 5 Jahres-Langzeit-Ergebnisse 2001 publiziert.

#### Perspektiven

Optimierung der Bildgebung und Bildverarbeitung. Übertragung von 3D Volume Rendering (Hirnstamm, Nerven, Gefäße) als virtuelles Bild in den physikalischen Raum des Operations-situs. Anwendung der Methodik auf die Untersuchung von Patienten mit arterieller Hypertonie. Fortsetzung der Studie zur operativen Behandlung der arteriellen Hypertonie. Einführung von intraoperativer Messung der Sympathikusaktivität als erster Schritt zur Entwicklung eines Monitorings mit dem Ziel einer intraoperativen Erfolgskontrolle und Sicherung des Behandlungserfolges. Entwicklung von intraoperativen Untersuchungs-Anordnungen gestützt auf elektrophysiologischer Methoden um Erkenntnisse über mögliche Zusammenhänge der involvierten neuralen Strukturen bei der

Kontrolle kardiovaskulärer Funktionen. Mikroanatomische und Immunhistochemische Untersuchung der catecholaminergen medullären Kerngebiete bei neurovaskulärer Kompression und arterieller Hypertonie.

#### Neurovascular Compression Syndromes

Trigeminal Neuralgia, Hemifacial Spasm, Glossopharyngeal Neuralgia, Spasmodic Torticollis and arterial hypertension can be caused by neurovascular compression of the respective cranial nerve at the brainstem. For operative treatment preoperative planning imaging and visualisation of the pathologic contact between nerves and vessels is required. A collaboration with the Institute of Computer Graphics of the University of Erlangen (Prof. Greiner) is established and MRT- data are processed by segmentation and direct volume rendering to obtain 3d-visualisation. Image fusion of data from different MR-sequences for differentiation of neural and vascular structures are being developed.

The association of neurovascular compression at the ventrolateral medulla and arterial hypertension is evaluated in a collaborative study with Medical Clinic IV, Nephrology of the University of Erlangen. In a prospective clinical trial since 1995 the effect of operative microvascular decompression of the ventrolateral medulla in essential hypertension is evaluated in selected cases with severe refractory hypertension. Technique of operative procedure and longterm treatment results were published in 2001.

#### Finanzierung / Funding

DFG, FR 1602/1-1, Beantragt durch den Kooperationspartner - Dr. med. H. Frank, Medizinischen Klinik IV., „Neurovaskuläre Kompression der ventrolateralen Medulla oblongata - ein pathogenetisches Prinzip für die essentielle Hypertonie. Intraoperative Messung der Sympathikusaktivität bei mikrovaskulären Dekompression der ventrolateralen Medulla für arterielle Hypertonie.“

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Jordan J.J., H.R. Toka, K. Heusser, O. Toka, J.R. Shannon, J. Tank, A. Diedrich, C. Stabroth, M. Stoffels, R. Naraghi, W. Oelkers, H. Schuster, H.P. Schobel, H. Haller, F.C. Luft (2000) Severely Impaired Baroreflex-Buffering in Patients with Monogenic Hypertension and Neurovascular Contacts. *Circulation* 102: 2611-2618

Frank H., HP Schobel, K Heusser, H. Geiger, R. Fahlbusch, R. Naraghi (2001) Long-term results after microvascular decompression in essential hypertension. *Stroke* vol. 32: 2950-2955

Naraghi R., R. Fahlbusch (2001) Microvascular decompression for the treatment of hypertension. *Operative techniques in neurosurgery* Vol 4, no. 3, Editor R. Spetzler. W.B. Saunders Co.: 153-161

Schobel H.P., H. Frank, R. Naraghi, E. Titz, H. Geiger, K. Heusser. J. (2001) Hypertension in patients with neurovascular compression is associated with increased central sympathetic outflow. *Am.Soc.Nephrol* 13: 35-41

#### 5. Epilepsiechirurgie

Durch die Etablierung eines Zentrum für präoperative Epilepsiediagnostik und operative Epilepsie-therapie, welches in enger Zusammenarbeit der Neurologischen und Neurochirurgischen Klinik betrieben wird, bestehen die notwendigen or-

ganisatorischen Voraussetzungen für eine gezielte operative Therapie bei kryptogenetischen und symptomatischen pharmakoresistenten Epilepsien. Alle diese Patienten haben eine umfangreiche präoperative Diagnostik mit Video-EEG-Monitoring und strukturellen und funktionellen bildgebenden Verfahren. Gegebenenfalls kommt auch die invasive Implantation von subduralen, Foramen ovale oder Tiefenelektroden in Betracht. Die Strategie für die Behandlung der pharmakoresistenten Temporallappenepilepsie ist nach dem Erlanger Modell eine "tailored resection". Dabei wird von der etablierten "Standardresektion" des Temporallappens, die nur durch die dorsale Ausdehnung der Resektion vom Temporalpol aus gemessen begrenzt wird und generell die temporo-mesialen Strukturen mit einschließt abgewichen. Das Resektionsvolumen soll bei dieser differenzierten Variante der operativen Therapie den individuellen Bedürfnissen des jeweiligen Patienten angepaßt werden. Man strebt eine maximale Effektivität an und versucht dabei, das Volumen des resezierten Gewebes auf ein Minimum zu reduzieren. Dazu wird auch die intraoperative Elektrokortikographie routinemäßig eingesetzt. Das Resektionsausmaß variiert von einer reinen Läsionektomie über die selektive transsylvische oder transkortikal-transventrikuläre Amygdalo-Hippocampektomie bis zu einer sehr ausgedehnten Resektion, die sogar das Ausmaß einer Standardresektion, insbesondere im Bereich des basalen Temporallappens weit überschreiten können. Ein Vergleich der Operationsergebnisse in bezug auf Anfallsfreiheit mit etablierten Serien von Standardresektionen, durchgeführt an international anerkannten Zentren, zeigt dass die Resultate in etwa mit diesen Operationsergebnissen vergleichbar sind, jedoch insbesondere auf der dominanten Seite deutlich weniger neuropsychologische Einbußen hingenommen werden müssen. In bezug auf eine Beeinträchtigung der Sehbahn schneidet die "tailored resection" nicht ungünstiger ab, als Standardresektion oder selektive transsylvische Amygdalo-Hippocampektomie. Die Resektionspräparate wurden "en bloc" entnommen, um eine topographische Einordnung zu gewährleisten und einen genauen Vergleich anatomisch-pathologischer struktureller und funktioneller Daten zu ermöglichen. Gerade von einer möglichst präzisen Definition des Fokus verspricht man sich auch Rückschlüsse auf die Aussagekraft der intraoperativen Elektrokortikographie, die auch bei Temporallappenresektionen immer durchgeführt wird. Zur Dokumentation des Resektionsausmaßes gerade im temporo-mesialen Bereich und auch bei der Implantation von Tiefenelektroden werden auch hier die Verfahren der Neuronavigation und die intraoperative Kernspintomographie eingesetzt. Umschriebene Foci, die sich in eloquente Hirnrindenareale hinein erstrecken oder ausschließlich in diesen lokalisiert sind, können heute mit Hilfe der multiplen subpialen Transsektionen, die ebenfalls unter elektrokortikographischer Kontrolle vorgenommen werden, funktionell isoliert werden. Dies hat sich als eine relativ komplikationsarme und effektive Maßnahme bei diesen sonst unbehandelbaren Epilepsien erwiesen.

Das Ausmaß der Resektionen und Diskonnektionen, sowie die exakte Position von Elektroden wurde bereits intraoperativ mit Hilfe der Kernspintomographie dokumentiert. Dabei konnten Abweichungen vom idealen Resektionsplan erkannt und sofort korrigiert werden.

#### Perspektiven

Die Auswertung bildgebender Verfahren und funktioneller Befunde kann im Modellprojekt des Neurozentrums interdisziplinär erfolgen. Man erwartet die Korrelation spektroskopischer Befunde zum Operationserfolg. Durch die Berufung von Herrn Prof. Dr. Blümcke auf die C4-Professur für Neuro-pathologie wird das etablierte Zentrum für präoperative Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie wesentlich verstärkt und um die spezielle morphologische Diagnostik bereichert.

## Epilepsy Surgery

When a functioning interdisciplinary center for preoperative diagnosis of patients with pharmaco-resistant seizures and surgical treatment of epilepsy was established with close cooperation of the Departments of Neurology and Neurosurgery, all modern standard surgical treatments for epilepsy became available at the University of Erlangen-Nuremberg. The program is focused on "tailoring" of temporal lobe resections, to fit the needs of the individual patient rather than surgical routine standard procedures such as temporal 2/3 lobectomy. The amount of resected brain tissue corresponded to the extent of morphological tissue changes, preoperative functions and investigations and intraoperative electrocorticography. Less neuropsychological damage could be achieved, in relation to standard procedures, particularly following resections in the dominant hemisphere. Another main topic of research are morphological and in-vitro-studies of resected tissues in order to characterise the epileptogenic focus. Novel surgical techniques have been developed, e.g. the performance of multiple subpial transections with intraoperative electrocorticographic studies. The extent of the resections as well as the exact position of electrodes is being documented during surgery by intraoperative magnetic resonance imaging and in cooperation with spectroscopic and visualizing techniques and morphologic investigations it seems realistic to further tailor resection to the needs of individual patients.

#### Finanzierung / Funding

Modellprojekt des Bundesgesundheitsministeriums (Koordinationsassistent)

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bornemann A, Schülemann H, Buchfelder M, Stefan H (1999) Pathologic aspects of cortical dysplasia in patients with pharmaco-resistant epilepsies. *Adv Neurol* 81: 323-327

Buchfelder M, Stefan H (1999) Neurosurgical treatment of epilepsy. *Neurol Psych Brain Res* 7: 131-136



Kasper BS, Stefan H, Buchfelder M, Paulus W (1999) Temporal lobe microdysgenesis in epilepsy versus control brains. *J Neuropathol Exp Neurol* 58: 22-28

Pauli E, Pickel S, Schulemann H, Buchfelder M, Stefan H (1999) Neuropsychologic findings depending on the type of the resection in temporal lobe epilepsy. *Adv Neurol* 81: 371-377

Stefan H, Buchfelder M (1999) Presurgical evaluation for epilepsy surgery. *Neurol Psych Brain Res* 7: 109-112

Buchfelder M, Ganslandt O, Fahlbusch R, Nimsky C (2000) Intraoperative magnetic resonance imaging in epilepsy surgery. *Journ Magnet Reson Imag* 12: 547-555

Eberhardt KE, Stefan H, Buchfelder M, Pauli E, Hopp P, Huk W, Tomandl BF (2000) Significance of bilateral CSI changes for the postoperative outcome in temporal lobe epilepsy. *J Comput Assist Tomogr* 24: 919-926

Stefan H, Eberhardt KEW, Pauli E, Schäfer I, Paulus W, Kasper B, Kerling F, Hopp P, Tomandl BF, Buchfelder M, Huk WJ (2000) Bildgebende Verfahren bei pharmakoresistenter Temporallappenepilepsie. *Nervenarzt* 72: 130-135

Stefan H, Hummel C, Hopfengärtner R, Pauli E, Tilz C, Ganslandt O, Kober H, Möller M, Buchfelder M (2000) Magnetoencephalography in extratemporal epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 17: 190-200

## 6. Internet-basierte Studentische Ausbildung in der Neurochirurgie

Im BMBF-Projektvorhaben "Teaching and Training Network in Neurosurgery" (TT-Net) wird moderne Multimedia- und Informationstechnologie im Krankenhaus genutzt, um sie für die Medizinerbildung einzusetzen. Zentrales Element des TT-Net wird ein webbasiertes Lehrbuch "Neurochirurgisches Basiswissen" für den Studentenunterricht sein. Dieses multimediale Lehrbuch umfasst neben Text auch Hyperlinks, Videoclips, Animationen, VR-Umgebungen (Virtual Reality) und digitale Röntgenbilder. Die Vermittlung chirurgischen Wissens mittels multimedialer Studienmaterialien durch "Learning by Viewing" wird in der chirurgischen Ausbildung das "Learning by Doing" am Patienten minimieren. "Learning by Viewing" erleichtert und stärkt durch den Einsatz von 3D-Modellen die räumliche Orientierung der Studenten, die während der Erlernung, Planung und Ausführung von Operationen Basis allen Handelns ist. Das Lehrbuch wird diagnostorientiert und fachübergreifend sein. Der Inhalt ist angelehnt an den Gegenstandskatalog (GK) der Fachbereiche Neurochirurgie und Neuropathologie sowie verwandter Fächer.

Das Lehrbuchmaterial wird aus einer Sammlung von Fallbeispielen generiert, die als Falldatenbank von den beteiligten klinischen Einrichtungen mit Hilfe elektronischer OP- und Befundberichte (inkl. digitaler Videoclips) und digitaler Krankenakten erzeugt wird. Diese Datenbank wird durch digitale Fallberichte der postoperativen Diagnostik ergänzt, die von den Neuropathologischen Instituten der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) sowie der Universität des Saarlandes erbracht werden. Die Entwicklung aller dafür notwendigen Web-Technologien inkl. Falldatenbank (MySQL) für Linux-Server erfolgt in der Medizinischen Informatik der MHH. Ein interdisziplinäres Redaktionsteam mit Mitarbeitern aus Medizin, Mediendidaktik, Kommunikationsdesign und Medizin-Informatik entwickelt in der MH- Hannover ein didaktisches Konzept für das TT-Net, das aus drei Säulen gebildet

wird: 1. Multimediales, webbasiertes Lehrbuch, 2. Internetbasierte Kommunikation (z.B. Chat), 3. Präsenzunterricht. Eine Feldstudie zur Evaluation des didaktischen Konzeptes von TT-Net wird in Kooperation mit der EFH Hannover (Prof.in Dr. rer. nat. S. Goll) extern geplant und realisiert. Im Rahmen dieser Feldstudie soll, basierend auf den Inhalten des Lehrbuchs, erstmals im Wintersemester 2002/2003 eine multimedial-gestützte (webbasierte) klinische Lehrveranstaltung "Neurologisch/neurochirurgische Erkrankungen - relevante diagnostische und therapeutische Aspekte für die hausärztliche Behandlung" durchgeführt werden. Die Koordination der beteiligten Kliniken sowie die Zusammenstellung der medizinischen Inhalte für das webbasierte Tutorial erfolgt durch den Neurochirurgen Prof. Dr. med. T. Brinker, der u.a. auch die VR-Modelle vorbereitet. Die angestrebte Internationalisierung des Studentenunterrichts wird durch ein Advisory Board unterstützt, dem u.a. sowohl der Ehrenpräsident des Weltverbands der Neurochirurgischen Gesellschaften, Prof. Dr. med. h.c. mult. M. Samii, als auch das Mitglied des Educational Board der European Confederation der Neuropathologischen Gesellschaften, Prof. Dr. med. Dr. phil. G. F. Walter, angehören.

TT-Net wird in einem sehr gut ausgestatteten und hoch kompetenten Umfeld realisiert, dem Virtuellen Lernzentrum der Medizinischen Hochschule Hannover. Dieses Zentrum ist ein Verbund von leistungsfähigen Servern im Campus-Netzwerk. Es verfügt unter anderem über Web-Server, Falldatenbank-Server, Video-Server (MPEG-1/-2) sowie einen CD-Server. Alle Server sind jeweils mit Fast-Ethernet (100Mbit/s) an das Campus-Datennetz angeschlossen. Mit 34 Mbit/s ist dieses mit dem deutschen Wissenschaftsnetz (G-WIN) verbunden, so dass sich künftig auch hochschulübergreifend Extranet-Verbünde für die Mitnutzung bilden lassen.

Beteiligte Institute und Kliniken: Medizinische Hochschule Hannover: Institut für Medizinische Informatik, Prof. Matthias; Abteilung Neurochirurgie, Prof. Dr. med. Samii; Abteilung Neuropathologie, Prof. Dr. med. Walter; Abteilung Neurologie, Prof. Dr. med. Dengler. Universität des Saarlandes: Institut für Pathologie, Abteilung für Neuropathologie, Prof. Dr. med. Feiden. Universität Berlin, Universitätsklinikum Charité: Klinik für Neurochirurgie, Prof. Dr. med. Lanksch. Universität Erlangen-Nürnberg: Neurochirurgische Klinik, PD. Dr. med. Strauss, Prof. Dr. med. Fahlbusch. Evangelische Fachhochschule Hannover: Informationssysteme, EDV in Soz.-Wissenschaft, Prof. Dr. rer.nat. Goll.

## Perspektiven

Die Erstellung internetbasierter Lehr- und Lernmodule ermöglicht den Aufbau einer standardisierten Fallsammlung für die studentische Ausbildung in der Neurochirurgie. Dieses Konzept soll prinzipiell ausgeweitet werden und genutzt werden für die ärztliche Weiter- und Ausbildung auf nationaler Ebene im Rahmen der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie und auf europäischer Ebene im Rahmen der von der European Association of Neurosurgical Societies (EANS) regelmäßig veranstalteten Training Kursen.

## Teaching and Training Network in Neurosurgery

The interdisciplinary project of a teaching and training network for Neurosurgery uses modern multimedia and information technology to provide a Neurosurgical textbook for medical students, which becomes available on the internet. Based on illustrative electronic patient records including video clips of surgical procedures the project focuses on „learning by viewing“ rather than „learning by doing“ The electronic textbook will be based on Medical Boards requirements and is intended to focus on disease oriented management.

### Finanzierung / Funding

BMBF, 08NM150D, „Entwicklung Internet-basierter Lehr-/Lernmodule für diagnostisch-chirurgische High-Tech-Fächer mit Schwerpunkt der Realisierung eines „Teaching and Training Network in Neurosurgery“.

### Anhang / Appendix

#### Berufungen / Appointments

Prof. Dr. med. Michael Buchfelder zum Direktor der Neurochirurgischen Klinik der Universität Göttingen 06.05.2001

#### Habilitationsverfahren

PD Dr. Christopher Nimsky: Intraoperative Anwendung der Magnetresonanztomographie in der Neurochirurgie, Antrittsvorlesung: 20.07.2001

#### Dissertationen / Doctorate theses

Dr. med. Ramon Martinez-Olivera (1999), Langzeitergebnisse nach Operationen von Hypophysenadenomen bei Morbus Cushing - Eine Analyse von 412 Fällen von zwischen 1971 und 1998

Dr. med. Jürgen Kreutzer (2000), Multimodales Monitoring der cerebralen Makro- und Mikrozirkulation bei Patienten mit Schädel-Hirntraumata

Dr. med. Christian Scheller (2000), Intraoperatives EMG-Monitoring des Nervus facialis in der Kleinhirnbrückenwinkel-Chirurgie

Dr. med. dent. Ulrich Steffen Angermaier (2001), Langzeitergebnisse der neurochirurgischen Therapie von Prolaktinomen: Eine Analyse von 476 Fällen zwischen 1982 und 1997

Dr. med. Thomas Müller Ralf (2001), Perioperative Veränderungen der Sekretionsdynamik von Arginin-Vasopressin nach Infusion hypertoner Kochsalzlösungen bei Patienten mit Operationen im Sellabereich

Dr. med. Jörg Zajitschek (2001), Einfluss von "atrial natriuretic peptide" und "brain natriuretic peptide" auf den Elektrolyt- und Wasserhaushalt nach Hypophysenoperationen: Eine perioperative Untersuchung an 50 Patienten

### Abgeschlossene Facharztausbildungen

Dr. med. Christopher Nimsky: 26.08.1999

Dr. med. Oliver Ganslandt: 19.07.2000

Dr. med. Panagiotis Nomikos: 19.07.2000

### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Fahlbusch, R. Professor Dr. med.

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (Mitglied des erweiterten Vorstands, Vorsitzender der Kommission für internationale Beziehungen, Vorsitzender des Stiftungsrats „Neurochirurgische Forschung“)

The Society of Neurological Surgeons (hon m)

Society of the British Neurological Surgeons (hon m)

The American Association of Neurological Surgeons (corr m)

The American Academy of Neurological Surgeons (corr m)

Congress of Neurological Surgeons (corr m)

Sociedade Brasileira de Neurocirurgia (corr m)

Österreichische Gesellschaft für Neurochirurgie (corr m)

Slovakian Neurosurgical Society (Honory member)

Academia Eurasiana Neurochirurgica (Vice President)

European Skull Base Society (Präsident)

Deutsche Gesellschaft für Schädelbasischirurgie (Präsident)

Gesamtverband der Nervenärzte (Präsident)

Deutsche Gesellschaft für Computer- und Roboter-assistierte Chirurgie (CURAC) (Vize-Präsident)

Regelmäßiger Gutachter für DFG und Helmholtz Gesellschaft

Editorial Board, Neurosurgical Consultations, Baltimore

Editorial Board, The Pituitary

Editorial Board, Techniques in Neurosurgery, New York

Editorial Board, Advances in Neurosurgery, Europe

Editorial Board, Neurosurgical Review, Germany

Editorial Board, Der Nervenarzt

Editorial Board, Der Chirurg

Editorial Board, J Neurosurgical Sciences (Italy)

Editorial Board, Turkish Neurosurgery

Editorial Board, Skull Base Surgery

Advisory Board, Acta Neurochirurgica

Advisory Board, British Journal of Neurosurgery

Advisory Board, Neurosurgery

Advisory Board, Zentralblatt für Neurochirurgie

Buchfelder M, Professor Dr. med.

American Association of Neurological Surgeons

Congress of Neurological Surgeons

Sektion Neuroendokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (Beirat)

Deutsche Gesellschaft für Geschichte der Nervenheilkunde

European Neuroendocrine Society (Administrative Board)

AG Präoperative Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie

(Schatzmeister)

Strauss, C., Privatdozent Dr. med.

American Association of Neurophysiologic Monitoring

Advisory Board, Zentralblatt für Neurochirurgie

Klinger M. Professor Dr. med.

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (Mitglied des erweiterten Vorstands, Vorsitzende der Kommission zur Herausgabe der Tagungsberichte der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie)

Editorial Board, Zentralblatt für Neurochirurgie (Language Editor)

Editorial Board, Zentralblatt für Neurochirurgie (Language Editor)

### Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Siegfried Weiser Preis Neurochirurgische Forschung 2000: PD. Dr. Christopher Nimsky

Siegfried Weiser Preis Neurochirurgische Forschung 2001: Dr. Oliver Ganslandt

### Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses

5th International Pituitary Surgery Seminar, Erlangen 16.-19.05.1999

4th European Skull Base Congress, Nürnberg, und 3. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie, Nürnberg 19.05.-21.05.1999

18. Fortbildungstagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie: Gliome / selläre und paraselläre Tumoren (Seeheim/Jugenheim, 24.-27.11.1999)

3. Seminar Intraoperatives Neurophysiologisches Monitoring, Erlangen 19.-20.05.2000

Tagung der Sektion Neurophysiologie der deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, Erlangen 28.-29.09.2001

**Regionale und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

27./ 28. Nervenärztliche Fortbildungsveranstaltung für Ärzte aller Fachgebiete (zusammen mit der Neurologie und Psychiatrie), Erlangen 12.-13.03.1999/ 31.03.-01.04.2000

16./ 17./ 18. Erlanger Neuroendokrinologie-Tag 30.01.1999/ 29.01. 2000/ 27.01. 2001

2. Workshop Navigierte Hirnchirurgie, Erlangen, 13.-14.10.1999

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Offenes Magnetresonanztomographie-Gerät (Siemens Magnetom 0.2T)

Magnes II Biomagnetometer (Bti), gemeinsam mit Arbeitskreis Biomagnetismus



## Abteilung für Neuroradiologie

Division of Neuroradiology

Schwabachanlage 6, D-91054 Erlangen

Tel.: ++49 (0)9131/85-34326

Fax: ++49 (0)9131/85-36179

<http://www.uni-erlangen.de/neuroradiologie>

E-Mail: [Neuroradiologie@rzmail.uni-erlangen.de](mailto:Neuroradiologie@rzmail.uni-erlangen.de)

### Ansprechpartner / Contact:

Frau H. Baumgarten / Frau I. Bauer

Tel.: ++49 (0)9131/85-34326

Fax: ++49 (0)9131/85-36179

E-Mail: [Neuroradiologie@rzmail.uni-erlangen.de](mailto:Neuroradiologie@rzmail.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Huk, Walter J.	Prof. Dr. med. <i>Leiter der Abteilung / Head of the Division</i>	Neuroradiologie@	-34326
Eberhardt, Knut E.W.	PD Dr. med.	Neuroradiologie@	-34442
Tomandl, Bernd F.	Dr. med.	Neuroradiologie@	-34442

### Forschungsschwerpunkte

- Bildgebende, präoperative Epilepsie-Diagnostik
- Endovaskuläre, interventionelle Techniken im Bereich von Kopf und Wirbelsäule
- Entwicklung von standardisierten Verfahren zur 3D-Visualisierung
- Umfassende CT-Diagnostik beim akuten Schlaganfall
- Kontrollierte funktionelle MRT-Studien der Halswirbel- und Lendenwirbelsäule

### Research Focus

- Praeloperative MR-Imaging of epilepsy
- Interventional neuroradiology of head and spine
- Development of standardized methods for 3D-visualization
- Comprehensive imaging of acute ischemic stroke with multislice CT
- Controlled functional MR-studies of the cervical and lumbar spine

## 1. Bildgebende, präoperative Epilepsie-Diagnostik (MR-Spektroskopie, Volumetrie)

Für die präoperative Abklärung der Epilepsie im Allgemeinen, besonders aber der Temporallappenepilepsie, ist die MRT zur Methode der ersten Wahl geworden. Dies gilt vor allem für den Nachweis der mesialen temporalen Sklerose, die sich durch eine Signalvermehrung in T2-betonten Sequenzen und durch eine oft nur diskrete Volumenminderung verrät. Dort, wo diese morphologischen Kriterien nur gering ausgeprägt sind oder gar fehlen, kann die Volumetrie, vor allem aber die Protonen-Spektroskopie wertvolle Informationen beitragen.

### Praeoperative MR-Imaging of epilepsy (MR-spectroscopy, volumetry, relaxometry)

For the preoperative evaluation of epilepsy especially temporal lobe epilepsy (TLE) MR has become the method of the first choice. In TLE, mesial temporal sclerosis causes a signal increase in T<sub>2</sub>w images associated with slight atrophy of hippocampus structures. When these morphological changes are minute or even missing volumetry, relaxometry and more so proton-MR-spectroscopy can provide additional information to identify the epileptogenic focus.

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Eberhardt KE, Stefan H, Grabenbauer GG, Schafer I, Tomandl B, Huk WJ, Kreisler P, Kaferlein M. (1999) Chemical shift imaging spectroscopy findings before and after stereotactic radiotherapy in temporal lobe epilepsy. *Adv Neurol* 81: 339-45.

Eberhardt KE, Stefan H, Buchfelder M, Pauli E, Hopp P, Huk W, Tomandl BF (2000) The significance of bilateral CSI changes for the postoperative outcome in temporal lobe epilepsy. *J Comput Assist Tomogr* 24: 919-26.

Pauli E, Eberhardt KE, Schafer I, Tomandl B, Huk WJ, Stefan H (2000) Chemical shift imaging spectroscopy and memory function in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 41: 282-9.

Stefan H, Pauli E, Eberhardt KE, Schäfer I, Hopp P, Huk W (2000) MRI Spectroscopy, T<sub>2</sub>-relaxometry, and postoperative prognosis in cryptogenic TLE. *Nervenarzt* 71: 282-7

Feichtinger M, Pauli E, Schäfer I, Eberhardt KEW, Tomandl BF, Huk WJ, Stefan H (2001) Ictal fear in temporal lobe epilepsy: surgical outcome and focal hippocampal changes revealed by proton magnetic resonance spectroscopy imaging. *Arch Neurol* 58: 771-7.

Stefan H, Eberhardt KE, Pauli E, Schäfer I, Paulus W, Kasper B, Kerling F, Hopp P, Tomandl BF, Buchfelder M, Huk WJ (2001) Diagnostic imaging in refractory temporal lobe epilepsy. A comparison of MR volumetry and multivoxel-MR-spectroscopy for assessment of postoperative prognosis. *Nervenarzt* 72: 130-5

Stephan H, Feichtinger M, Pauli E, Schäfer I, Eberhardt KE, Hopp M, Buchfelder M, Huk WJ, Paulus W (2001) MRS and histopathological findings in TLE. *Epilepsia* 42: 41-6

## 2. Endovaskuläre, interventionelle Techniken im Bereich von Kopf und Wirbelsäule

Die Behandlung von Gefäßmalformationen des Zentralnervensystems mit Hilfe endovaskulärer Techniken ist noch in steter Entwicklung begriffen, so dass sie einer fortschreitenden Evaluierung in den verschiedenen Integrationsbereichen bedarf. Dies gilt für die Behandlung von arterio-venösen

Malformationen des Gehirns und Rückenmarkes, für Dura-AV-Fisteln und für Aneurysmen der Hirngefäße.

### Interventional neuroradiology of head and spine

Endovascular treatment of vascular malformations of the CNS still is in a continuous process of developments of technical devices requiring continuous evaluation of interventional procedures. This holds true for all kinds of arterio-venous malformations of the brain and spinal cord as well as for dura-av-fistulas and intracranial aneurysms.

## 3. Entwicklung von standardisierten Verfahren zur 3D-Visualisierung

Workstation basierte 3D-Visualisierung ist benutzerabhängig und damit nicht reproduzierbar. In Zusammenarbeit mit der Abteilung Visualisierung und Interaktive Systeme (VIS) der Universität Stuttgart (Prof. Th. Ertl) wurde ein Prototyp zur standardisierten Visualisierung intracranieller Gefäße entwickelt. Dabei werden Daten über das Internet nach Stuttgart übertragen und standardisierte Videosequenzen auf dem Grafik-Server erzeugt. Somit ist erstmals eine reproduzierbare Erstellung von medizinischen 3D-Datensätzen möglich.

### Development of standardized methods for 3D-visualization

Visualization of medical data using individual workstations is user dependent and not reproducible. In cooperation with the Visualization and Interactive Systems Group (VIS) of the University of Stuttgart (Prof. Th. Ertl) we have developed a first prototype software tool for the standardized visualization of intracranial vessels. The data are transferred via the internet and standardized video sequences are generated on the remote server in Stuttgart. Thus for the first time reproducible generation of medical 3D-visualization is possible allowing the evaluation of this method for clinical studies.

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Greess H, Nomayr A, Tomandl B, Blank M, Leil M, Lenz M, Bautz WA (2000) 2D and 3D visualisation of head and neck tumours from spiral-CT data. *Eur J Radiol* 3: 170-7

Tomandl BF, Hastreiter P, Eberhardt KE, Rezk-Salama C, Naraghi R, Greess H, Nissen U, Huk WJ. (2000) Virtual labyrinthoscopy: visualization of the inner ear with interactive direct volume rendering. *Radiographics* 20: 547-58.

Tomandl BF, Hastreiter P, Rezk-Salama C, Engel K, Ertl T, Huk WJ, Naraghi R, Ganslandt O, Nimsky C, Eberhardt KE (2001) Local and remote visualization techniques for interactive direct volume rendering in neuroradiology. *Radiographics* 21: 1561-72.

Tomandl BF, Hastreiter P, Eberhardt KE, Nimsky C, Greess H, Huk WJ, Naraghi R. (2001) Rapid interactive 3-D imaging of the temporal bone with "direct volume rendering. *HNO* 49: 618-25.

## 4. Umfassende CT-Diagnostik beim akuten Schlaganfall

Innerhalb der ersten 6 Stunden nach einem ischämischen Schlaganfall ist die intraarterielle oder systemische Thrombolysierung eine mögliche Form der Therapie, die lebenslange Behinderungen vermeiden kann. Dazu muss die Bildgebung Informationen über bereits definitiv geschädigtes Hirngewebe in Abgrenzung von nur gefährdetem, rettbarém Hirngewebe geben. Als erste neuroradiologische Abteilung in Deutschland verfügen wir seit Ende 1999 über ein Mehrschicht-CT-Gerät. Damit wurde es möglich, ein spezielles Schlaganfall-Protokoll zu entwickeln, das eine normale CT-Untersuchung, eine sog. CT-Perfusion und eine CT-Angiographie umfasst. Damit können alle oben genannten Fragestellungen beantwortet werden. Das Protokoll und erste klinische Ergebnisse wurden auf dem größten Radiologenkongress in Chicago (RSNA) im Dezember 2001 vorgestellt und mit der höchsten Auszeichnung „Magna cum laude“ bedacht.

### Comprehensive imaging of acute ischemic stroke with multislice CT

Within the first 3 - 6 hours after onset of an ischemic stroke systemic or local intraarterial thrombolysis is a possible therapeutic option. To correctly select patient for thrombolysis information about the amount of definitively damaged brain in contrast to tissue at risk as well as the status of the major arteries supplying the brain should be available. As the first neuroradiological department of Germany with a multislice CT-scanner, we were able to develop a special stroke protocol: A combination of non-enhanced CT, CT-perfusion and CT-angiography provides all the necessary information to answer diagnostic questions in the acute phase of an ischemic stroke within less than 15 minutes. This protocol including first clinical experiences was presented at the RSNA meeting in Chicago and honoured with the highest award "Magna cum Laude".

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: S. Fateh-Moghadam, F. Erbguth, B. Tomandl, P. Htun, C. Garlichs  
ELAN-Fond, 00.08.18.1, „Thrombozytenaktivierung beim Schlaganfall“

## 5. Kontrollierte funktionelle MRT-Studien der Halswirbel- und Lendenwirbelsäule

Es wurde ein Gerät entwickelt, welches kontrollierte, reproduzierbare Bewegungen innerhalb des MR-Gerätes ermöglicht, so dass MR-Untersuchungen von Bewegungsstörungen der Halswirbelsäule, z.B. nach Schleudertraumen, durchgeführt werden können.

In ähnlicher Weise wurden MR-Untersuchungen der Lendenwirbelsäule in verschiedenen Funktionsstellungen vorgenom-

men, um die haltungsabhängige Einengung des Spinalkanals und entsprechende Kompressionssyndrome der Lendenwirbelsäule zu untersuchen.

### Controlled functional MR-studies of the cervical and lumbar spine

We developed a special device for reproducible MR-studies of controlled motions of the cervical spine, in order to evaluate disturbances of cervical motion, for instance after whiplash-injuries.

In a similar manner MR-studies of the lumbar spine in different functional position were performed in order to evaluate the effect on the spinal canal and resulting compression syndromes.

#### Anhang / Appendix

##### Habilitationsverfahren

Dr. med. K.E.W. Eberhardt: Symptomatische Stenosen der Lendenwirbelsäule: Funktionelle, quantitative, myelographische Studie mit Hilfe der magnetischen Resonanztomographie, 20.02.2001

##### Abgeschlossene Facharztausbildungen

Dr. B.F. Tomandl, Schwerpunkt Neuroradiologie, Juli 2001

##### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. Dr. med. W.J. Huk  
Kommission Ethik und Recht der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie  
Leiter der Leitlinienkommission der Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)  
Mitglied der Arbeitsgruppe Magnetresonanzverfahren in der Medizinischen Diagnostik des Ausschusses „nicht-ionisierender Strahlen“ der Strahlenschutzkommission (SSK)  
Mitglied des wissenschaftlichen Beirates „Klinische Neuroradiologie“

##### Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

PD Dr. K.E.W. Eberhardt, 3. Preis für das Poster "MR-Cisternography" A new method for the diagnosis of CSF-fistulae". Deutsche Gesellschaft für Schädelbasischirurgie e.V., Nürnberg, 1999.

Dr. B. Tomandl, Prämierung des Posters „Virtual endoscopic labyrinthoscopy with direct volume rendering. A new technique for the 3D reconstruction of the inner ear. ESNR Wien, 1999

Dr. B. Tomandl, „Magna cum Laude“ award für die Education exhibit „CT imaging of ischemic stroke in the new millennium“. RSNA, Chicago, November-Dezember 2001

##### Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses

Workshop interventionelle Neuroradiologie (WIN), Bamberg 4. Mai 2001

##### Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Fortbildungskurs Neuroradiologie der Bay. Röntgengesellschaft e.V.

(jeweils im Frühjahr und Herbst des Jahres) in Erlangen

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Computertomograph (Somatom Volume Zoom, Siemens, 2001)

Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)-Gerät (Neurostar, Siemens, 2000)



## Klinik mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie

Department of Psychiatry and Psychotherapy  
Chair of Psychiatry and Psychotherapy

Schwabachanlage 6, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-34166  
Fax: ++49 (0)9131/85-34862  
E-Mail: [direktionps@psych.med.uni-erlangen.de](mailto:direktionps@psych.med.uni-erlangen.de)

**Ansprechpartner / Contact:**  
Dr. rer. nat. Ariane Peine  
Tel: ++49 (0)9131/85-34147  
Fax: ++49 (0)9131/85-34862  
E-Mail: [ariane.peine@psych.imed.uni-erlangen.de](mailto:ariane.peine@psych.imed.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Baer, Rolf	Prof. Dr. med.		-34133
Demling, Joachim Heinrich	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:joachim.demling@">joachim.demling@</a>	-34593
Erzigkeit, Hellmut	Prof. Dr. phil.	<a href="mailto:hellmut.erzigkeit@">hellmut.erzigkeit@</a>	-36703
Gräbel, Elmar	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:elmar.graessel@">elmar.graessel@</a>	-34801
Henkel, Andreas	Priv.-Doz. Dr. phil. nat.	<a href="mailto:andreas.henkel@">andreas.henkel@</a>	-36362
Kalb, Roland	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:roland.kalb@">roland.kalb@</a>	-34893
Kornhuber, Johannes <i>Vorstand der Klinik seit 01.06.2000 / Chair of the Department since 01.06.2000</i>	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:johannes.kornhuber@">johannes.kornhuber@</a>	-34160
Lanczik, Horst Mario	Priv.-Doz. Dr. med.	bis 28.02.2002	
Mösler, Thomas	Priv.-Doz. Dr. med.	bis 31.12.1999	
Sperling, Wolfgang	Priv.-Doz. Dr. med.	<a href="mailto:wolfgang.sperling@">wolfgang.sperling@</a>	-36194
Stosberg, Krista	Prof. Dr. rer. pol.	<a href="mailto:krista.stosberg@">krista.stosberg@</a>	-34391

### Forschungsschwerpunkte

- Biologische Psychiatrie
- Psychometrie
- Demenzen
- Postpartale Depressionen

### Research Focus

- Biological psychiatry
- Psychometrics
- Dementias
- Postpartum depression

## 1. Biologische Psychiatrie

Im Bereich Schmerzforschung wird der Einfluß relevanter Polymorphismen im nozizeptiven System auf die Schmerzempfindlichkeit bei Probanden und bei Patienten mit komplex-regionalem Schmerzsyndrom untersucht. Methodischer Schwerpunkt der Arbeitsgruppe ist in diesem Bereich auch die chemische Stimulation und die Modalität 'chemischer Schmerz'. Ein Schwerpunkt liegt hierbei bei Untersuchungen zur Ausbildung einer Nikotin-Abhängigkeit. Ein pharmakologischer Schwerpunkt besteht bei der Untersuchung der Metabolisierung von CYP2D6-Substraten in Relation zum CYP2D6-Genotyp. Ziel dieser Untersuchungen ist die Erhöhung der Arzneimittelsicherheit von in der Psychiatrie verwendeten Psychopharmaka. An psychiatrischen und neurologischen Patienten werden in Abhängigkeit vom Krankheitsbild Veränderungen der olfaktorischen und trigeminalen Perzeption untersucht. Besondere Schwerpunkte sind hierbei Untersuchungen zur hedonischen Dynamik und zum olfaktorischen Gedächtnis.

In der Suchtdiagnostik wurde die Vulnerabilität erforscht (u.a. Risikoanalysen, Lateralitätsanalysen) und medikamentös gestützte Verfahren zur Senkung der Rückfallwahrscheinlichkeit („Anti-craving Substanzen“) untersucht. Desweiteren wurden Untersuchungen zur Pathobiochemie und Pathophysiologie des Homocysteins bei chronischem Alkoholismus durchgeführt. Es wurde festgestellt, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alkoholismus und dem Auftreten einer Hyperhomocysteinämie besteht. Es wurden mögliche Ursachen erforscht, die in einer Störung der Homocysteinremethylierung durch irreversible Hemmung der Methionin-Synthase oder durch eine verminderte Aktivität der MTHFR zu sehen sind. Außerdem wurden erste Untersuchungen zur Evaluierung des Zusammenhanges zwischen Hyperhomocysteinämie, klinischem Ausmaß der Alkoholentzugssymptomatik und dem Auftreten von Alkoholentzugsanfällen (Gelegenheitsanfälle nach ILAE) und zu Alkoholismus-assoziierte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen bzw. klinische Prodromalsymptome unter Berücksichtigung von Veränderungen des vaskulären Risikofaktors Homocystein durchgeführt. Zusätzlich wurden Konditionierungsmechanismen analysiert, die mit der chemischen und olfaktorischen Perzeption von relevanten Stimuli verbunden sind.

Ein weiterer Schwerpunkt der Biologische Psychiatrie liegt in der magnetoenzephalographische Grundlagenforschung bei affektiven und schizophrenen Psychosen unter Berücksichtigung pharmakologischer Fragestellungen.

### Biological psychiatry

In the field of pain research, the influence of relevant polymorphisms in the nociceptive system on sensitivity to pain is being investigated in test subjects and in patients with complex regional pain syndromes. In this field, a

methodological focus of the research group is also the chemical simulation and the modality of 'chemical pain'. One point of emphasis here is on investigations on the development of nicotine dependency. A pharmacological focus is on the investigation of the metabolism of CYP2D6 substrates in relation to the CYP2D6 genotype. The aim of these investigations is to increase the drug safety of psychotropic drugs used in psychiatry. Changes in olfactory and trigeminal perception are being investigated on psychiatric and neurological patients, depending on the clinical picture. A particular focus here is directed towards investigations on hedonic dynamics and on olfactory memory.

In addiction diagnostics, research has been performed on vulnerability (including risk analyses, laterality analyses), and drug-assisted procedures for lowering the probability of relapse ("anti-craving substances") have been investigated. In addition, investigations have been conducted on the pathobiochemistry and pathophysiology of homocysteine in chronic alcoholism. It was discovered that there is a significant connection between alcoholism and the occurrence of hyperhomocysteinaemia. Research was also done into possible causes, which revealed a disturbance of homocysteine remethylation through irreversible inhibition of methionine synthase or through a reduced activity of MTHFR. Apart from this, initial investigations have been conducted to evaluate the connection between hyperhomocysteinaemia, the clinical extent of alcohol withdrawal symptoms and the occurrence of alcohol withdrawal seizures (occasional seizures after ILAE) and on alcoholism-associated cardiovascular and cerebrovascular diseases and clinical prodromal symptoms taking into account changes in the vascular risk factor homocysteine. In addition, the conditioning mechanisms connected to the chemical and olfactory perception of relevant stimuli are analysed.

A further focus of biological psychiatry is directed towards magnetoencephalographic basic research on affective and schizophrenic psychoses, taking into account pharmacological hypotheses.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Anton Proksch Institut, Wien

Prof. C.G. Gottfries, Dept. Clinical Neuroscience, Göteborg, Schweden

#### Finanzierung / Funding

DFG: SFB 353, Teilprojekt C9 „Untersuchung von Polymorphismen schmerzrelevanter Gene an Probanden und an Patienten mit Komplex Regionalem Schmerzsyndrom“

Philip Morris External Research Program, "The Effects of the NMDA-Antagonist Memantine on Smoking Behavior and on Discrimination and Hedonic Evaluation of R(+) and S(-)-Nicotine"

Janssen-Cilag GmbH, „Eine placebo-kontrollierte Studie mit Galantamin zur Behandlung von Patienten mit Alzheimer Erkrankung: Sicherheit und Wirksamkeit einer sich verzögert freisetzenen Formulierung. (Gal-Ger 1)“

Asta Medica, „Wirkungsmechanismus von Flupirtin“

Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin, „Diagnostik in der Insomnie“



### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

- Sperling W., Martus P., Barocka A. (1999) Non-right-handedness and obstetrical complications in paranoid hallucinatory schizophrenics. *Psychopathol.* 32: 267-276.
- Sperling W., Vieth J., Martus M., Demling J., Barocka A. (1999) Spontaneous slow and fast MEG activity in male schizophrenics treated with clozapine. *Psychopharmacol.* 142: 375-382.
- Thürauf N., Kaegler M., Dietz R., Barocka A., Kobal G. (1999) Dose-dependent stereoselective activation of the trigeminal sensory system by nicotine in man. *Psychopharmacol.* 142: 236-243.
- Bleich S., Spilker K., Kurth C., Degner D., Quintela-Schneider M., Javaheripour K., Rütther E., Kornhuber J., Wiltfang J. (2000) Oxidative stress and an altered methionine metabolism in alcoholism. *Neurosci. Lett.* 293: 171-174.
- Bleich S., Degner D., Javaheripour K., Kurth C., Kornhuber J. (2000) Homocysteine and alcoholism. *J. Neural Transm. Suppl.*: 187-196.
- Bleich S., Degner D., Bandelow B., von Ahsen N., Rütther E., Kornhuber J. (2000) Plasma homocysteine is a predictor of alcohol withdrawal seizures. *NeuroReport* 11, 2749-2752.
- Druschky K., Walloch J., Heckmann J., Schmidt B., Stefan H., Neundörfer B. (2000) Chronic parvovirus B-19 meningoencephalitis with additional detection of Epstein-Barr virus DNA in the cerebrospinal fluid of an immunocompetent patient. *J. NeuroVirology* 6: 418-422.
- Elstner S., Sperling W. (2000) The carbamazepine hypersensitivity syndrome. Differential diagnosis and a representative case history. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 68: 188-192.
- Hoffmann R.M., Lochte B., Eglau M. (2000) Patient suffers from insomnia. *Proscribing bed rest. MMW-Fortschr. Med.* 142: 26-30.
- Sperling W., Martus P., Alschbach M. (2000) Evaluation of neuronal effects of electroconvulsive therapy by magnetoencephalography (MEG). *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr.* 24: 1339-1354.
- Thürauf N., Renner B., Kaegler M., Barocka A., Kobal G. (2000) Specific sensory detection, discrimination and hedonic estimation of nicotine enantiomers in smokers and non-smokers - Limitations in replacing the sensory components of nicotine? *J. Clin. Psychopharmacol.* 20: 472-478.
- Thürauf N.J., Washeim H.A. (2000) The effects of exogenous analgesia in a patient with borderline personality disorder (BPD) and severe self-injuries behaviour. *Eur. J. Pain* 4: 107-109.
- Bandelow B., Alvarez Tichauer G., Spath C., Broocks A., Hajak G., Bleich S., Rütther E. (2001) Separation anxiety and actual separation experiences during childhood in patients with panic disorder. *Can. J. Psychiatry* 46: 948-952.
- Bleich S., Bleich K., Kropp S., Bittermann H.-J., Degner D., Sperling W., Rütther E., Kornhuber J. (2001) Moderate alcohol consumption in social drinkers raises plasma homocysteine levels: a contradiction to the 'french paradox'? *Alcohol Alcohol.* 36:189-192.
- Bleich S., Bleich K., Wiltfang J., Maler J. M., Kornhuber J. (2001) Glutamatergic neurotransmission in schizophrenics. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 69 Suppl 2: 56-61.
- Heckmann J.G., Portwich P., Kerling F., Stefan H., Neundörfer B. (2001) Simultaneous EEG and ECG recording of sinus arrest. *Intensive Care Med.* 27: 1432.
- Heuschmann P.U., Neureiter D., Gesslein M., Craiovan B., Maass M., Faller G., Beck G., Neundörfer B., Kolominsky-Rabas P.L. (2001) Association between infection with *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* and risk of ischemic stroke subtypes: Results from a population-based case-control study. *Stroke* 32: 2253-2258.
- Kalb R., Trautmann-Sponsel R.D., Kieser M. (2001) Efficacy and tolerability of hypericum extract WS 5572 versus placebo in mildly to moderately depressed patients. A randomized double-blind multicenter clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 34: 96-103.
- Kurth C., Wegerer V., Degner D., Sperling W., Kornhuber J., Paulus W., Bleich S. (2001) Risk assessment of alcohol withdrawal seizures with a Kohonen feature map. *NeuroReport* 12: 1235-1238.
- Sperling W., Frank H., Martus P., Mader R., Barocka A., Walter H., Lesch O.M. (2001) The concept of abnormal hemispheric organization in addiction research. *Alcohol Alcohol.* 35: 394-399.

## 2. Psychometrie

Die Klinische Psychologie hat traditionell einen Forschungsschwerpunkt im Bereich der Methoden- und Testentwicklung. Im Berichtszeitraum wurden mit Unterstützung der Bayer AG Leverkusen zwei international validierte Skalen zur Erfassung von Störungen der Alltagskompetenz fertig gestellt und publiziert: Die B-ADL (Bayer-Activities of Daily Living Scale) und die ADL-IS (Alzheimer's Disease International Scale). Die Skalen wurden in mehreren Zentren entwickelt, wobei die Projektleitung in der Hand der Erlanger Forschungsgruppe mit Prof. Dr. H. Erzigkeit als 'Principal Investigator' lag. Ein weiteres Verfahren, das im Bereich Klinische Psychologie entwickelt wurde und mittlerweile international eingesetzt wird, ist der SKT, ein Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen. In den letzten Jahren wurde er nochmals vollständig überarbeitet, der Normbereich erweitert und eine PC-gestützte Auswertung entwickelt. Ende 2000 wurde das Englische Manual mit den genannten Überarbeitungen publiziert. Desweiteren wurden im Bereich Klinische Psychologie Projekte vorbereitet, bei denen Grundlagenforschung und Anwendungen unserer Forschungsergebnisse im Mittelpunkt stehen. In Zusammenarbeit mit den Bereichen und Abteilungen der Klinik, die im Bereich der Alters- und Demenzforschung tätig sind, Kliniken und klinischen Einrichtungen aus der Region und Unternehmen aus der Wirtschaft, sollen Projekte zur Verbesserung der Aufklärung und Frühdiagnose bei dementiellen Erkrankungen etabliert werden.

### Psychometrics

Clinical psychology traditionally has a research focus in the field of method and test development. Just in the past few years, with the support of Bayer AG Leverkusen, two internationally validated scales for determining disorders of everyday competence were completed and published: the B-ADL (Bayer-Activities of Daily Living Scale) and the ADL-IS (Alzheimer's Disease International Scale). The scales were developed in several different centres, the project being directed by the Erlangen Research Group, with Prof. Dr. H. Erzigkeit as the 'Principal Investigator'. A further procedure that was developed in the field of clinical psychology and is now used internationally is the SKT, a short test for determining memory and attention disorders. Over the past few years, it has been completely revised, the normal range has been extended, and a PC-assisted evaluation has been developed. The English manual with the revisions mentioned was published at the end of 2000.

In addition, in the area of clinical psychology, projects were being prepared that are centred around basic research and the application of our research results. In co-operation with the faculties and departments of the hospital that are involved in the field of ageing and dementia research,

hospitals and clinical institutions from the region and companies from the business world, the objective is to establish projects for improving information about and early diagnosis of dementia disorders.

#### **Internationale Kooperationen / International Collaborations**

USA: Barry Reisberg et al., New York; Sanford Finkel et al., Chicago; John Overall, Houston, Texas; Leonard Poon, Athens, Georgia

UK: Ian Hindmarch et al., Guilford, Swindon, West Sussex, Ayrshire, Cardiff, Salisbury, Wolverhampton

F: Philippe Robert, Nizza; Laurence Huguenot-Diener, Paris

E: Jordi Pena-Casanova, Raphael Blesa et al. Barcelona, Madrid, Pamplona und Santiago de Compostela

A: Dal-Bianco et al. Wien, Linz; Harald Schubert et al. Hall und Innsbruck

#### **Finanzierung / Funding**

Activity of Daily Living Projekt

#### **Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Gauthier S., Rockwood K., Gélinas I., Sykes L., Teunisse S., Orgogozo J.M., Erkinjuntti T., Erzigkeit H., Gleeson M., Kittner B., Pontecorvo M., Feldman H., Whitehouse P. (1999) Outcome measures for the study of activities of daily living in vascular dementia. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 13: 143-147

Lehfeld H., Erzigkeit H. (2000) Loss of activities of daily living function (ADL) and cognitive impairment in various stages of dementia. A comparison of ADL informant ratings, ADL self ratings and psychometric test results. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 68: 262-269

Erzigkeit H., Lehfeld H., Pena-Casanova J., Bieber F., Yekrang-Hartmann C., Rupp M., Rappard F., Arnold K., Hindmarch I. (2001) The Bayer-Activities of Daily Living Scale (B-ADL): Results from a validation study in three European countries. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 12: 348-358

Reisberg B., Finkel S., Overall J., Kanowski S., Hindmarch I., Poon L., Bergener M., Erzigkeit H. (2001) The Alzheimer's disease activities of daily living international scale (ADL-IS). *Int. Psychoger.* 13: 163-181

### **3. Demenzen**

Die häufigsten Formen der Demenz sind die Alzheimer-Demenz (ca. 50%), die Multiinfarkt-Demenz, Mischformen aus diesen beiden sowie die Lewy-Körperchen-Demenz. Nach ICD-10 sind diagnostische Kriterien für die besonders häufige Alzheimer-Demenz bislang fehlende Hinweise auf anderweitige System- oder Hirnerkrankungen. Dringendstes Ziel ist daher eine breit anwendbare klinische Positivdiagnostik. Die momentan aussagekräftigsten Marker sind im Liquor zu finden. Hier wurden wissenschaftliche und methodische Voraussetzungen für die weitere Entwicklung von klinischen Methoden in leichter zu gewinnenden Blutproben entwickelt, um die Diagnostik einfacher und kostengünstiger zu gestalten. Zahlreiche Risikofaktoren für die Entwicklung einer Alzheimer Demenz wurden diskutiert, bislang jedoch ist das Lebensalter bzw. zunehmendes Alter der einzige etablierte Risikofaktor. Aktuelle Studienergebnisse lassen einen Zusammenhang zwischen AD und erhöhten Homocystein-Plasmaspiegeln vermuten. Es wurden Vorarbeiten zu einem Forschungsprojekt geleistet, in dem diese Annahmen überprüft und der Einfluss auf die Differentialdiagnostik geklärt werden soll.

Die Medizinische Psychologie beschäftigt sich u.a. mit Fragen der häuslichen Pflege Demenzkranker, den Konsequenzen für die Angehörigen und den Möglichkeiten einer effektiven

Entlastung. Letztendlich soll es dabei auf Patientenseite zu einem verbesserten körperlichen Status und zu mehr Selbstständigkeit im Alltag und bei den Angehörigen zu weniger subjektiver Belastung durch die Pflegesituation kommen.

### **Dementias**

The most common forms of dementia are Alzheimer's dementia (50%), multi-infarction dementia, mixed forms of the two and Lewy-body-dementia. According to ICD-10, diagnostic criteria for the particularly prevalent Alzheimer's dementia are as yet lacking signs of other types of systemic or brain diseases. The most urgent aim is therefore broadly applicable clinical positive diagnostics. The currently most powerful markers are to be found in the cerebrospinal fluid. Here, scientific and methodological prerequisites for the further development of clinical methods were developed in more easily obtainable blood, in order to make the diagnostics simpler and more cost-effective. Numerous risk factors for the development of Alzheimer's dementia have been discussed, but age or increasing age remains the only established risk factor. Current study results suggest that there may be a connection between AD and increased homocysteine plasma levels. Preliminary work has been done on a research project in which these assumptions are to be tested and the influence on the differential diagnostics elucidated.

A focus of medical psychology is directed toward questions of domestic care for dementia patients, the consequences for their relatives and the options available for providing them with more effective relief. Ultimately, this should lead to an improved physical status and to more independence in everyday life for the patient and to a reduced subjective burden as a result of the care situation for the relatives.

#### **Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Prof. Dr. K. Jellinger, Krankenhaus Lainz, Wien

Dr. R. Krömer, Physical Chemistry Lab., University of London

Comprehensive Rehabilitation and Mental Health Services, Toronto, Kanada

#### **Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Nedoschill J.C., Lang C.J., Lanczik M. (1999) Dementia of the Alzheimer type in women. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 67: 441-447

Gräbel E. (2000) Night care (I): Sleeping disorders in patients with dementia. *Pflege aktuell* 54: 282-285

Gräbel E. (2000) Night service (II): chances for an additional nursing service to patients with dementia. *Pflege aktuell* 54: 348-350

Lehrl S., Gräbel E., Eicke C. (2000) Effectiveness of felodipine in hypertensive patients with mild cerebral cognition disorders in a randomized double-blind study. *Dtsch. med. Wschr.* 125: 1350-1355

Henkel A.W., Horstmann H., Henkel M.K. (2001) Direct observation of membrane retrieval in chromaffin cells by capacitance measurements. *FEBS Lett.* 505: 414-418.

Henkel A.W., Kang G., Kornhuber J. (2001) A common molecular machinery for exocytosis and the 'kiss-and-run' mechanism in chromaffin cells is controlled by phosphorylation. *J. Cell Sci.* 114: 4613-4620

Heuschmann P.U., Neureiter D., Gesslein M., Craiovan B., Maass M., Faller G., Beck G., Neundörfer B., Kolominsky-Rabas P.L. (2001) Association between infection with helicobacter pylori and chlamydia pneumoniae and risk of ischemic stroke subtypes. *Stroke*: 2253-2258

Retz W., Thome J., Durany N., Harsányi A., Retz-Junginger P., Kornhuber J., Riederer P., Rösler M. (2001) Potential genetic markers of sporadic Alzheimer's dementia. *Psychiatr. Gen.* 11: 115-122

Wiltfang J., Esselmann H., Smirnov A., Maler J.M., Bleich S., Otto M., Bibl M., Rütter E., Kornhuber J. (2001) The molecular biology of Alzheimer's dementia and its clinical relevance for early diagnosis and new therapeutic strategies. *Gerontology* 47: 65-71

## 4. Postpartale Depressionen

Psychische Erkrankungen nach der Niederkunft treten relativ häufig auf. Etwas 11 bis 14% aller Frauen erkranken nach einer Geburt an einer Depression unterschiedlichen Schweregrades. Der ständigen Verbesserung der Therapie dieses Personenkreises widmet sich der Forschungsschwerpunkt „Postpartale Depressionen“. Begonnen wurde Evaluation und statistische Aufarbeitung von Patientendaten der in der Mutter-und-Kind-Einheit behandelten Patientinnen. Dies ist besonders interessant, da seit 1997 ununterbrochen Patientinnen in der Mutter-und-Kind-Einheit behandelt werden. Ziel ist die Verbesserung der Patientenversorgung in der Mutter-Kind-Einheit durch Optimierung des Therapiekonzeptes. Ein weiterer wissenschaftlicher Aspekt in der Patientenversorgung stellt auch die Durchführung der klinischen Studie "Lichttherapie zur Behandlung von Patientinnen mit postpartaler Depression" dar.

### Postpartum depression

Mental disorders after childbirth are relatively common. Roughly 11 to 14% of all women suffer from depression of varying degrees after they have given birth. The research focus "Postpartum depression" is dedicated to improving therapy for this group of people. The evaluation and statistical analysis of patient data of the women treated in the Mother-and-Child Unit has been started. This is particularly interesting, since patients have been treated in the Mother-and-Child Unit without interruption since 1997. The aim is to improve patient care in the Mother-and-Child Unit by optimising the therapeutic concept. A further scientific aspect in patient care is the conduct of the clinical study "Light therapy for the treatment of patients with postpartum depression".

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Lanczik M., Brockington I.F. (1999) Postpartum dysphoric syndrome.

*Psychopathology, diagnosis and etiology. Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 67: 60-67

Lanczik M., Hofberg K., Brockington I.F. (1999) Delusion of infestation with postpartum onset: Case report. *Psychopathol.* 32: 277-280

Grünhage F., Schulze T.G., Müller D.J., Lanczik M., Franzek E., Albus M., Borrmann-Hassenbach M., Knapp M., Cichon S., Maier W., Rietschel M., Propping P., Nöthen M.M. (2000) Systematic screening for DNA sequence variation in the coding region of the human dopamine transporter gene (DAT1). *Mol. Psychiatry* 5: 275-282

Cichon S., Schmidt-Wolf G., Schumacher J., Müller D.J., Hurter M., Schulze T.G., Albus M., Borrmann-Hassenbach M., Franzek E., Lanczik M., Fritze J., Kreiner R., Weigelt B., Minges J., Lichtermann D., Lerer B., Kanyas K., Strauch K., Windemuth C., Baur M.P., Wienker T.F., Maier W., Rietschel M., Propping P., Nöthen M.M. (2001) A possible susceptibility locus for bipolar affective disorder in chromosomal region 10q25-q26. *Mol. Psychiatry* 6: 342-349

Cichon S., Schumacher J., Müller D.J., Hurter M., Windemuth C., Strauch K., Hemmer S., Schulze T.G., Schmidt-Wolf G., Albus M., Borrmann-Hassenbach M., Franzek E., Lanczik M., Fritze J., Kreiner R., Reuner U., Weigelt B., Minges J., Lichtermann D., Lerer B., Kanyas K., Baur M.P., Wienker T.F., Maier W., Rietschel M., Propping P., Nöthen M.M. (2001) A genome screen for genes predisposing to bipolar affective disorder detects a new susceptibility locus on 8q. *Hum. Mol. Genet.* 10: 2933-2944

#### Anhang / Appendix

##### Berufungen / Appointments

Prof. Dr. J. Kornhuber, Klinikvorstand, 01.06.2000

##### Habilitationsverfahren

PD Dr. A. Henkel, Untersuchungen zur molekularen Sequenz bei der Exo- und Endozytose, Oktober 2001

##### Dissertationen / Doctorate theses

Autenrieth, T. (1999): Psychometrische Schweregradbeurteilung bei dementiellen Erkrankungen - Ein Vergleich ausgewählter Testverfahren mit dem Schwerpunkt der Grenzen der Praktikabilität bei mittelgradigen und schweren Demenzen.

Förster, L. (1999): Untersuchung zur Prävalenz der prämenstruellen dysphorischen Störung bei stationär behandelten Patientinnen mit endogener Depression.

Neubauer, S. (1999): Zur Inanspruchnahme von Heilpraktikern durch psychiatrische Patienten. Inzidenz und Erfahrungen.

Rosenberger, A. (1999): Langzeithospitalisierung in der psychiatrischen Akutklinik: soziodemographische und krankheitsbezogene Faktoren.

Weeß, T. (1999): Die Messung von Cortisol, Prolactin und TSH bei depressiv erkrankten Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe vor und nach Schlafentzug.

Catana Libera, E. (2000): Das psychiatrische Konsil bei erektiler Dysfunktion.

Lauinger, F. (2000): Die Proportionen des menschlichen Körpers und die Proportionen des Körperbildes im Körperbildtest. Ihre Beziehung und Wandlung im Laufe einer Therapie.

Mathiowetz, T. (2000): Magnetoenzephalographische Messungen an Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis.

O'Connolly, T. A. (2000): Psychotherapie und Religion: eine repräsentative Erhebung unter fränkischen Psychotherapeuten.

Polito, D. (2000): Veränderungen des krankheitsbezogenen Wissens von Schizophreniepatienten im Verlauf einer stationären Behandlung.

Rössner, V. (2000): Wahnsyndrome.

Schaller, M. (2000): Körperliche, psychische und soziale Probleme bei Multiple Sklerose Patienten und deren Bewältigungsverhalten.

Scholz, C. (2000): Die Aufklärung psychisch Kranker.

Stelzer, J. (2000): Psychische Veränderungen bei Patienten mit chronischen Schmerzzuständen.

Künzler, N. (2001): Subtypen der Schizophrenie: Eigenschaften, Stabilität, Bedeutung.

Niklas, R. (2001): Die Geschlechtsspezifität des Wahns bei schizophrenen Psychosen.

Pierer von Esch-Bucher, C. (2001): Die stationäre Alkoholismustherapie aus der Sicht der Patienten - eine katamnestiche Untersuchung.

#### Abgeschlossene Facharztausbildungen

Dr. med. F. Eberhard: Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie. 2000

Dr. med. M. Eglau: Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie. Dez. 2000

Dr. med. R. Meyrer: Facharzt für Neurologie. April 2001

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. H. Erzigkeit  
Mitglied des Preiskomitees ‚Hirnforschung in der Geriatrie‘ der Merz Pharma  
Editorial Board, Human Psychopharmacology, Clinical and Experimental.

Priv.-Doz. Dr. E. Gräbel  
1. Vorsitzender der Alzheimer-Gesellschaft Mittelfranken e.V.  
Schatzmeister der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Psychologie und Psychopathometrie (DGMPP)

Priv.-Doz. Dr. M. Lanczik  
Vice Chair der „Section on Women's Mental Health“ der World Psychiatric Association  
Vorstandsmitglied der International Marce Society (International Society for Psychiatric Disorders Related to Childbirth)  
Vorstandsmitglied der International Society of Women's Mental Health  
Congress President "1st World Congress on Women's Mental Health", Berlin 2001  
Editorial Board, Archiv of Women's Mental Health (Editor-in-Chief)  
Editorial Board, Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology  
Editorial Board, History of Psychiatry

Dr. R. Witkowski  
Vorstand des Donauländischen Vereins für Psychiatrie und ihre Grenzgebiete (Sekretär)  
Planungs- und Koordinationsausschuß für die psychiatrische Versorgung Mittelfrankens (Stimmberechtigtes Mitglied)

Prof. Dr. J. Kornhuber  
Editorial Board, Journal of Neural Transmission

Dipl.-Psych. M. Hoffmann  
Editorial Board, Somnology, Sleep Research and Sleep Medicine

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Prof. Dr. J. Kornhuber: Verleihung des Ehrenpreises – Deutscher Förderpreis für Schmerzforschung und Schmerztherapie. (2000)

Priv.-Doz. Dr. E. Gräbel: Forschungsförderungspreis 2000 der Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V.

Prof. Dr. J. Kornhuber: Wahl in die internationale Ärztejury der Anna-Monika-Stiftung. Juli (2001)

Priv.-Doz. Dr. E. Gräbel: Forschungsförderungspreis 2001 der Deutschen Alzheimer-Gesellschaft e.V. Motivation und Erfahrungen ehrenamtlicher Helferinnen in der häuslichen Betreuung von Demenzkranken (dotiert mit 12.500 DM). (2001)

Dr. N. Thürauf (Sponsor), Dr. S. Bleich (Applicant): Postdoctoral Fellowship Award – Philip Morris Research Program (dotiert mit 90.000 DM). (2001)

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses**

27. Nervenärztliche Fortbildungsveranstaltung für Ärzte aller Fachgebiete. „Psychiatrische und neurologische Erkrankungen bei Frauen“. 12.–13.03.1999:

Fortbildungsveranstaltung. „Zur Lage der Sexualtherapie“. 10.12.1999

28. Nervenärztliche Fortbildungsveranstaltung für Ärzte aller Fachgebiete. „Chronische Schmerzen: Diagnostik und Therapie“. 31.03.–01.04.2000

Psychiatrie im Dialog. 1. Erlanger Psychiatriegespräch. 11.10.2000

29. Nervenärztliche Fortbildungsveranstaltung für Ärzte aller Fachgebiete. „Neuro goes Online“. 24.03.2001

24. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Psychologie und Psychopathometrie. „Minderungen und Steigerungen der allgemeinen geistigen Leistungsfähigkeit“. 6.10.2001

75. Jahrestagung der Bayerischen Nervenärzte. „Psychiatrische und Neurologische Erkrankungen des älteren Menschen“. 09./10.11.2001



## Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie und-psychotherapie

Division of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy

Schwabachanlage 6, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-39122  
Fax: ++49 (0)9131/85-39386  
E-Mail: [Castell@psych.imed.uni-erlangen.de](mailto:Castell@psych.imed.uni-erlangen.de)

**Ansprechpartner / Contact:**  
Oliver Flach  
Tel.: ++49 (0)9131/85-39122  
Fax: ++49 (0)9131/85-39386  
[Oliver.Flach@psych.imed.uni-erlangen.de](mailto:Oliver.Flach@psych.imed.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Castell, R.	Prof. Dr. med.	<a href="mailto:Castell@">Castell@</a>	-39122
<i>Leiter der Abteilung / Head of the Division</i>			

### Forschungsschwerpunkte

- Veränderung der Muskelkraft bei Patientinnen mit Anorexia nervosa während der stationären Behandlung
- Riechstörungen bei Anorexia nervosa
- Geschichte der Kinder- und Jugendpsychiatrie in Deutschland von 1937-1961
- Rituale und Gewalt bei Kindern und Jugendlichen
- Untersuchungen zum Krankheitsbild Hysterie

### Research Focus

- Increase of muscularpower in patients suffering from Anorexia nervosa
- Disturbances in Smell-sensitivity in Patients suffering Anorexia nervosa
- History of Child and Adolescentpsychiatry in Germany from 1937-1961
- Rituals and aggresscen in Children an Adolescents
- Research in Hyteria at Children and Adolescents

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Castell, R., Le Pair, A. (2000). Lese- und Rechtsschreibförderung von Kindern durch Computerprogramme. Zeitschr. f. Kinder- u. Jugendpsychiat. 28: 247-253

Nedoschill, J., Castell, R. (2001). Der Vorsitzende der Deutschen Gesellschaft für Kinderpsychiatrie und Heilpädagogik im Zweiten Weltkrieg. Praxis der Kinderpsychol. Kinderpsychiat. 50: 228-237

Nedoschill, J., Castell, R. (2001). Kindereuthanasie im Nationalsozialismus: Die Kinderfachabteilung Ansbach in Mittelfranken. Praxis der Kinderpsychol. Kinderpsychiat. 50: 192-210

**Anhang / Appendix**

**Dissertationen / Doctorate theses**

1, 2001

**Abgeschlossene Facharztausbildung**

Dr. Hirner (2001)

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

1999: Kinderpsychiatrie und Recht

2000: Herausforderung Medienwelt

2000: Schule, Jugendamt, Kinder- und Jugendpsychiatrie

2001: Geschichte der Kinder- und Jugendpsychiatrie



## Abteilung für Psychosomatik und Psychotherapie

Division of Psychosomatics and Psychotherapy

Schwabachanlage 6, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-34166  
Fax: ++49 (0)9131/85-34862  
E-Mail: [direktionps@psych.imed.uni-erlangen.de](mailto:direktionps@psych.imed.uni-erlangen.de)

**Ansprechpartner / Contact:**  
Dr. med. Angela von Arnim  
Tel: ++49 (0)9131/85-35927  
Fax: ++49 (0)9131/85-34145  
E-Mail: [angela.arnim@psych.imed.uni-erlangen.de](mailto:angela.arnim@psych.imed.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Loew, Thomas.	Priv.-Doz. Dr. med.	bis 31.03.2001	
Prof. Dr. J. Demling <i>komm. Leiter der Abteilung bis 31.05.2000 / Head of the Division until 31.05.2000</i>			
Prof. Dr. J. Kornhuber <i>komm. Leiter der Abteilung seit 01.06.2000 / Head of the Division since 01.06.2000</i>			

### Forschungsschwerpunkte

- Psychosomatik

### Research Focus

- Psychosomatics

## 1. Psychosomatik

Die Wirkung von standardisierenden FE (Funktionelle Entspannung)-Interventionen wurde als komplementäre Maßnahme bei dem ursprünglich auch als psychosomatische Erkrankung verstandenem Asthma bronchiale systematisch untersucht. Nachdem sich die FE auch bei somatoformen Störungen als ein hilfreicher Ansatz erwiesen hat, wird unter Leitung von Frau Dr. v. Arnim eine vergleichende Therapiestudie bei Patienten mit Fibromyalgie durchgeführt, einem sehr häufigen chronischen Schmerzsyndrom (überwiegend bei Frauen). Es handelt sich um eine kontrollierte prospektive differentielle Studie (kognitiv-verhaltenstherapeutische vs. körperbezogene Gruppentherapie), in deren Rahmen bisher 27 Patientinnen über 50 Stunden in Kleingruppen zum einen mit tiefenpsychologisch fundierter körperbezogener Psychotherapie, zum anderen mit einem Schmerzbewältigungsprogramm für Rückenschmerz-Patienten (Basler-Rehfishch) behandelt wurden.

### Psychosomatics

The effect of standardised FR (functional relaxation) interventions has been systematically investigated as a complementary measure in bronchial asthma, which was originally understood as a psychosomatic disease. Now that FR has also proved to be a helpful approach in somatoform disorders, a comparative therapy study is being conducted under the direction of Dr. von Arnim on patients with fibromyalgia, a very common chronic pain syndrome (mainly in women). This is a controlled prospective differential study (cognitive behaviour therapeutic vs. somatic group therapy), in the context of which 27 women have so far been treated for over 50 hours in small groups, on the one hand with somatic psychotherapy founded in depth psychology, and on the other with a pain coping programme for patients with back pain (Basler-Rehfishch).

#### Finanzierung / Funding

Arbeitsgemeinschaft Funktionelle Entspannung, „Fibromyalgiestudie, Erster und Zweiter Studienabschnitt“

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Loew T.H., Sohn R., Martus P., Tritt K., Rechlin T. (2000) Functional relaxation as a somatopschotherapeutic intervention: a prospective controlled study. *Altern. Ther. Health Med.* 6: 70-75

Loew T.H., Tritt K., Siegfried W., Bohmann H., Martus P., Hahn E.G. (2001) Efficacy of 'functional relaxation' in comparison to terbutaline and a 'placebo relaxation' method in patients with acute asthma. A randomized, prospective, placebo-controlled, crossover experimental investigation. *Psychother. Psychosom.* 70: 151-157

#### Anhang / Appendix

##### Berufungen / Appointments

Priv.-Doz. Dr. T. Loew, C3-Professur, Universität Regensburg, April 2001

##### Dissertationen / Doctorate theses

Hoppe C. Die Messung des Körperbildes bei EBgestörten im Querschnitt und im Verlauf einer Gruppentherapie unter Verwedung einer blind plastizierten Tonfigur. 1999

##### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Dr. A. v. Arnim  
Arbeitsgemeinschaft für Funktionelle Entspannung, Mitgliedschaft und Lehrbeauftragung  
Institut für Psychoanalyse, Nürnberg, der DPG (Deutsche Psychoanalytische Gesellschaft),  
Autoren- und Redaktionskollektiv, Mitarbeit

##### Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Prof. Dr. T. Loew: DKV-Cochrane-Preis verliehen vom internationalen Cochrane-Zentrum, 2001





# Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie

## Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie

Department of Maxillofacial Surgery  
Chair of Maxillofacial Surgery

Glückstrasse 11, D-91054 Erlangen  
Tel: ++49 (0)9131/85-33601  
Fax: ++49 (0)9131/85-36288  
<http://www.mkg.uni-erlangen.de>  
E-Mail: [mkg@mkg.med.uni-erlangen.de](mailto:mkg@mkg.med.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

#### Ansprechpartner / Contact:

Dr. med. Dr. med. dent. E. Nkenke  
Tel.: ++49 (0)9131/85-33653  
Fax: ++49 (0)9131/85-34219  
E-Mail: [Nkenke@mkg.imed.uni-erlangen.de](mailto:Nkenke@mkg.imed.uni-erlangen.de)  
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. F.W. Neukam  
Tel.: ++49 (0)9131/85-33601  
Fax: ++49(0)9131/85-36288  
E-Mail: [Neukam@mkg.imed.uni-erlangen.de](mailto:Neukam@mkg.imed.uni-erlangen.de)

		E-Mail-user	Telefon
Neukam, Friedrich Wilhelm <i>Vorstand der Klinik / Chair of the Department</i>	Prof. Dr. med. Dr. med. dent.	Neukam@	-33601
Wiltfang, Jörg	Prof. Dr. med. Dr. med. dent.	Wiltfang@	-34220
Schultze-Mosgau, Stefan	Priv. Doz. Dr. med. Dr. med. dent.	Schultze-Mosgau@	-33653
Kessler, Peter	Priv. Doz. Dr. med. Dr. med. dent.	Kessler@	-33653

### Forschungsschwerpunkte

- Orthognathe Chirurgie
- Molekulardiagnostik und Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms
- Funktionsorientierte Hart- und Weichgeweberekonstruktion
- Computergestützte Chirurgie
- Implantologie

### Research Focus

- Orthognathic surgery
- Molecular diagnostics and therapy of the oral squamous cell carcinoma
- Functional rehabilitation by bone and soft tissue reconstruction
- Computer-aided surgery
- Implantology

## 1. Orthognathe Chirurgie

### Vergleichende, dreidimensionale Untersuchung der Mikromorphologie der Kallusdistraktion

**Arbeitshypothese:** Der histologische Ablauf der knöchernen Regeneration im Distraktionsspalt bei kontinuierlicher Osteodistraktion zeigt eine direkte, desmale Osteoneogenese über bindegewebig präformierten Knochen.

**Material und Methode:** Bei 12 Hausschweine wurde ein mikrohydraulischer Distraktor eingesetzt. Je sechs Tiere werden einer kontinuierlichen, bzw. diskontinuierlichen Osteodistraktion der Mandibula zugeführt.

**Ergebnisse:** Bei kontinuierlicher Osteodistraktion gelang der Nachweis einer intramembranösen Ossifikation. Eine chondrale Umwegdifferenzierung wurde nicht beobachtet. Die zur Osteodistraktion erforderlichen Distraktionskräfte lagen bei kontinuierlicher Distraktion durchschnittlich um über 60% niedriger als bei diskontinuierlichem Vorgehen.

**Diskussion:** Aufgrund der direkten, schnelleren Ossifikation kann nach Abschluß der Distraktionsphase das Fixierungsintervall bei kontinuierlicher Distraktion deutlich verkürzt werden. Für den Patienten bedeutete dies eine Reduktion der Behandlungszeit um 6 bis 8 Wochen bei schnellerer funktioneller Rehabilitation.

### Anwendung des Erbium:YAG-Lasers zur Osteotomie und anschließenden Knochenfixation mittels resorbierbarer Osteosynthesematerialien

**Arbeitshypothese:** Die Anwendung eines gewebeerkennden Erbium:YAG-Lasers zur Osteotomie und anschließenden Knochenfixation mittels resorbierbarer Osteosynthesematerialien reduziert die Morbidität des Patienten.

**Material und Methoden:** Zur schichtspezifischen Abtragung von Knochenmaterial wurde in Zusammenarbeit mit dem Bayerischen Laserzentrum eine Regelung für ein Erbium:YAG-Lasersystem mit Gewebeerkennung entwickelt. Die an die Osteotomie anschließende Knochenfixation erfolgt im Tierversuch mit einem resorbierbaren Osteosynthesematerial (Polymer-Keramik-Composit).

**Ergebnisse:** Nach Durchdringen kortikaler Strukturen regelte das System den Laser aus. Eine Schonung von darunterliegenden Weichgewebestrukturen (z.B. N. alveolaris inf.) konnte neurologisch belegt werden. Im Verlauf zeigt sich eine entzündungsfreie Resorption des Osteosynthesematerials.  
**Diskussion/Ausblick:** Der Einsatz eines gewebeerkennden Lasers und resorbierbaren Osteosynthesematerials kann in Zukunft die Morbidität der Patienten und die Anzahl der notwendigen operativen Eingriffe reduzieren.

## Orthognathic surgery

### Micromorphology of distraction osteogenesis

Callus-distraction has become an accepted treatment procedure to lengthen hypoplastic mandibles in humans. For this purpose extra- and intraoral devices have been applied successfully. The effects of the distraction vector, distractor stability and rate and frequency of callus-distraction on the regenerating tissues have been examined in various studies. In an experimental animal trial a newly developed microhydraulic osteodistractor was tested in 12 pigs. In 6 animals a discontinuous osteodistraction was performed, in the other six an continuous. Distraction pressure was registered. After sacrifice of the animals at various observation times the bone was examined histologically. Besides testing the new distractor successfully, the study proved that in continuous osteodistraction intramembranous bone regeneration occurred at a higher speed, using lower distraction forces compared to non-continuous distraction. A chondroid ossification mode was not observed in continuous distraction, but in discontinuous.

The consolidation period could be reduced by applying a continuous distraction mode. The patient would benefit from these results by a significant reduction of the overall treatment time.

### Controlled osteotomy with the Erbium:YAG-Laser following osteosynthesis of bone fragments with resorbable plates

A controlled open loop system which enables a specific cutting of bone under avoiding of tissue damage of the surrounding structures was created. After cutting bone a new composite material should be tested for more stable osteosynthesis in rabbit femurs. This material is created for the demand of extended load together with the departments WW III and WW V. The controlled loop system to regulate the Er:YAG laser works as macroscopical view shows in vitro and in vivo experiments. One aspect is that the alveolar nerve got no damage. The venter ant. of digastrikus muscle was tested myografically after giving a signal in region of mental nerve. After osteotomy of bone where the alveolar nerve was laying beneath there was no damage in the observed animals. 2 animals for 0 day group and 5 animals of 7 day group were tested and sacrificed. On all animals (5) of the 28 day group were done surgery. They will be sacrificed in 2002. All regions of laser osteotomy are tested histologically at time.

The long term group (1 year) of first experiment with the composite osteosynthesis material were sacrificed. There has been no unusual inflammatory response and a degradation similar to the well known control material.

**Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Prof. C. Chung, Department of Electrical&Electronic Engineering, The University of Hong Kong, Pokfulam Road, Hong Kong

Prof. ML Samchukov, MD Texas Scottish Rite Hospital for Children Seay Center for Musculoskeletal Research Dallas, Texas

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam*  
Volkswagen-Stiftung, I/73770, „Erbium:YAG-Lasers/resorbierbares Osteosynthesematerial“  
Laufzeit: 1999 – 2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam*  
ELAN, Az. 99.08.06.1, „Vergleichende, dreidimensionale Untersuchung der Mikromorphologie der Kallusdistraktion unter Einsatz eines Mikrohydraulikzylinders bei der kontinuierlichen Kallusdistraktion“  
Laufzeit: 1999 – 2000

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Erbe M, Lehotay M, Gode U, Wigand ME, Neukam FW (2000) Nasal airway changes after Le Fort I-impaction and advancement: anatomical and functional findings. *Int J Oral Maxillofac Surg* 30: 123-129

Kessler P, Wiltfang J, Neukam FW (2000) A new distraction device to compare continuous and discontinuous bone distraction in mini-pigs: a preliminary report. *J Craniomaxillofac Surg* 28: 5-11

Colombo F, Cursiefen C, Neukam FW, Holbach LM (2001) Orbital involvement in cherubism. *Ophthalmology* 108: 1884-1888

Kessler P, Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Hirschfelder U, Neukam FW (2001) Distraction osteogenesis of the maxilla and midface using a subcutaneous device: report of four cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 39: 13-21

Wiltfang J, Kessler P, Merten HA, Neukam FW (2001) Continuous and intermittent bone distraction using a microhydraulic cylinder: an experimental study in minipigs. *Br J Oral Maxillofac Surg* 39: 2-7

## 2. Molekulardiagnostik und Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms

Untersuchungen zur Bedeutung der Genexpression, Mutationen von p53 und der Telomeraseaktivität bei der Karzinogenese des oralen Plattenepithelkarzinoms

Arbeitshypothese: Das maligne Verhalten von Zellen wird durch Veränderungen in den Expressionsraten verschiedener Gene bestimmt. Mutationen des Tumorsuppressorgen p53 sind ein frühes Ereignis beim Übergang vom präinvasiven zum invasiven Zustand in vielen humanen Tumortypen und für die Prognose der Erkrankung relevant. Die Telomeraseaktivität (TA) hat zusätzlich eine Bedeutung als diagnostischer Marker bei Leukoplakien und oralen Plattenepithelkarzinomen.

Material und Methode: Die Bestimmung der Genexpression erfolgt mittels „Suppression Subtractive Hybridization“ (SSH) Diese Methode ermöglicht eine direkte Klonierung der cDNA von Genen, die in Tumor-, nicht aber in normalem Gewebe exprimiert werden. So können differenziell exprimierte Gene durch Hybridisierung und Sequenzierung zu charakterisiert und ihre Zugehörigkeit zu einer bestimmten Genfamilien ermittelt werden. In oralen Leukoplakien (OL), oralen Plattenepithelkarzinomen (OSCC), histopathologisch unauffälliger, tumorferner Mucosa, lichtmikroskopisch tumorfreien Randbereichen und Schleimhäute gesunder Personen wurde die Aktivität des Enzyms mittels eines hoch sensitiven TRAP Assay (telomeric repeat amplification protocol) bestimmt.

Ergebnisse: Die Experimente sollen es ermöglichen, neue Gene zu identifizieren, die an der Karzinomentstehung und -progression in der Mundschleimhaut eine wesentliche Rolle spielen. 55% der OSCC sind im TRAP Assay positiv, während in nur 7% der Mucosaprobe gesunder Personen TA nachgewiesen werden konnte. Somit besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen malignem Gewebe und der TA ( $p < 0,01$ ). Diskussion/Ausblick: Das umfassendere Verständnis der genetischen Ursachen des oralen Plattenepithelkarzinoms kann in der Zukunft zu neuen Ansätzen in der Diagnostik und Therapie beitragen.

### Molecular diagnostics and therapy of the oral squamous cell carcinoma

### Gene expression, mutation of p53 and activity of telomerase in oral squamous cell carcinoma

In multistep carcinogenesis an early event is the activation of oncogenes and inactivation of tumor suppressor genes leading to accumulation of other mutations and to the malignant phenotype.

One of the most important markers in tumor progression seems to be the loss of function of the tumor suppressor protein p53. In an experimental study it was investigated how well immunohistochemical staining correlates with the presence of mutation in the p53 gene in tumors and preneoplasms of the oral mucosa. The detection of p53 expression is not always correlated with p53 gene mutation and failure to detect p53 protein by IHC does not prove the absence of mutation of the gene in the carcinogenesis in the oral mucosa. Therefore, p53 IHC appears to be too insensitive to serve as a reliable prognostic marker.

A second useful prognostic and diagnostic marker seems to be the identification of enzymatic activity of telomerase. To evaluate the potential role of reactivation of telomerase as an additional diagnostic and prognostic marker in oral squamous cell carcinomas (OSCC) and oral leukoplakias (OL), we established a modified PCR-based, highly sensitive, and non-radioactive telomeric repeat amplification protocol (TRAP) for detection of telomerase activity and demonstrated that four cell lines derived from oral cell carcinomas have telomerase activity at different levels.

**Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Prof. K Parkinson, MD, Beatson Institute for Cancer Research, Glasgow

Prof. X. Xu, MD, Dept. of Clinical Cancer Prevention, Texas Medical Center, Houston, Texas

Prof. R Lotan, MD Anderson Cancer Center, Department of Tumor Biology, Texas Medical Center, Houston, Texas

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam*  
Marohn-Stiftung, Neuk/96, „Telomeraseaktivität in der oralen Karzinogenese“  
Laufzeit: 1998 – 2001

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam  
ELAN Az. 99.07.08.1, „Veränderungen in der Genexpression und Identifikation neuer, an der oralen Karzinogenese beteiligter Gene“  
Laufzeit: 1999 – 2000

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Kessler P, Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Neukam FW (2001) Langerhans Cell Granulomatosis – a case report of polyostotic manifestation in the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 30: 359-361

Lee BK, Diebel E, Neukam FW, Wiltfang J, Ries J (2001) Diagnostic and prognostic relevance of expression of human telomerase subunits in oral cancer. *Int J Oncol* 19: 1063-1068

Ries JC, Hassfurth E, Steininger H, Kloss FR, Wiltfang J, Girod SC, Neukam FW (2001) Correlation of telomerase activity, clinical prognosis and therapy in oral carcinogenesis. *Anticancer Res* 21: 1057-1063

Ries JC, Hassfurth E, Steininger H, Kloss FR, Wiltfang J, Girod SC, Neukam FW (2001) Telomerase activity in normal oral mucosa, leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 7: 499-502

### 3. Funktionsorientierte Hart- und Weichgeweberekonstruktion

#### Experimentelle Untersuchung zur knöchernen Einheilung eines gefäßgestielten Tibiatransplantates der Ratte

Arbeitshypothese: Ein ersatzschwaches Transplantatlager behindert die Einheilung von gefäßgestielten osteomyokutanen Transplantaten am Interface ortsständiger Knochen/transplanterter Knochen.

Material und Methoden: Zur Erzeugung eines ersatzschwachen Transplantatlagers werden Wistar-Ratten mit 30 Gy fraktioniert im Unterschenkelbereich bestrahlt. Es erfolgt die Entnahme eines gefäßgestielten ossären Tibiatransplantats von der rechten unteren Extremität und Verpflanzung in die Extremität der Gegenseite mit mikrochirurgischer Anastomosierung an den Leistengefäßen. Es werden die Überlebensrate der Transplantate, das Ausmaß der knöchernen Einheilung und die Quantifizierung der Knochenneubildung an der Grenzfläche Transplantat und Transplantatlager vorgenommen.

Ergebnisse: In der vorbestrahlten Gruppe ist eine signifikante Verzögerung der Kaskade der Knochenheilung an der Grenzfläche Knochen-Transplantat/ortsständiger Knochen zu erwarten. Dies betrifft insbesondere die Bildung des Kallus und seine knöcherne Remodellation.

Diskussion/Ausblick: Nach Etablierung dieses Tiermodells soll die Einheilung von Transplantaten durch exogen zugeführte Wachstumsfaktoren (z.B. Bone Morphogenetic Protein (BMP-2), Fibroblast Growth Factor (FGF-2) und Tissue Growth Factor (TGF $\beta$ )) günstig beeinflusst werden.

Induktion ektooper Knochenbildung aus Knochenmarkstammzellen mit Hilfe eines adenoviralen Vektors

Arbeitshypothese: Durch Implantation von Zellen, die über einen definierten Zeitraum gleichmäßig geringe Mengen an BMP-2 sezernieren, kann eine lokale Knochenbildung induziert werden.

Material und Methode: Osteoprogenitorzellen, die mit einem BMP-2-cDNA übertragenden adeno-viralen Vektor infiziert

wurden, werden direkt in Unterkiefer-„critical size defects“ von Ratten implantiert oder in bereits fibrös heilende Defekte injiziert. Anschließend wird die Defektheilung im Vergleich mit unbehandelten Kontrolltieren radiographisch, immunhistochemisch und histomorphometrisch untersucht. Ergebnisse: Es wird erwartet, dass die BMP-Übertragung mittels infizierter Zellen zu einer lokalisierten Beschleunigung der Knochenregeneration in den „critical size defects“ führt. Diskussion/Ausblick: Das vorgestellte Modell soll die lokale Knochenneubildung ohne systemische Nebenwirkungen ermöglichen.

#### Therapeutische Beeinflussung der Aktivität von TGF $\beta$ 1/2 und VEGF in vivo zur Modulation von Zell-Matrix-Interaktionen, Fibrosierung und Vaskularisation bei entzündlichen Wundheilungsstörungen in freien Transplantaten in vorbestrahlten Geweben

Arbeitshypothese: Die Hemmung von Mediatoren für die radioinduzierte Abnahme der kapillären Vaskularisation und verstärkter ECM-Synthese wirkt chronisch-entzündlichen Wundheilungsstörungen nach kombinierter präoperativer Radio-Chemotherapie entgegen.

Material und Methoden: Bei der Verpflanzung eines freien vaskulären myokutanen Graziislappen in den vorbestrahlten Halsbereich bei der Wistar-Ratte erfolgt die Modulation der Zytokinaktivität und Zell-Matrix-Interaktionen bei proliferativen Wundheilungsvorgängen im Einheilungsbereich zwischen dem Transplantatgewebe und dem vorbestrahltem Transplantatlagergewebe.

Ergebnisse: An einem in vivo Modell wurde in Abhängigkeit von Fraktionierungsschema der präoperativen Radiotherapie ein reaktiver Anstieg von TGF $\beta$ 1 und TGF $\beta$ 2, der de novo Synthese von LAP und ein Anstieg von aktivem TGF $\beta$ 1 nachgewiesen. Parallel dazu konnte eine Abnahme der Gefäßdichte und eine Zunahme der Fibrosierung mit Steigerung der Synthese von Kollagen Typ I und Abnahme von Kollagen Typ III beobachtet werden. Diese Veränderungen der Kollagenverteilung können eine Abnahme der mechanischen Wundfestigkeit im bestrahlten Gewebe bedingen.

Diskussion/Ausblick: Eine Therapiemöglichkeit zur Verbesserung der Einheilung freier Transplantate könnte die Blockierung von aktivem TGF $\beta$ 1 mittels neutralisierender Antikörper zur Reduktion der Wundheilungsstörungen, der Fibrosierung und Verbesserung der Wundreißfestigkeit im vorbestrahlten Transplantatlager darstellen.

## Functional rehabilitation by bone and soft tissue reconstruction

### Bony regeneration of microvascular tibia grafts

Goal of this study is the qualitative and quantitative evaluation of neosteogenesis at the bone interface between irradiated orthotopic bone and free vascularized osseous flaps. Therefore a tibia flap model in the rat is to be developed.

Wistar rats were irradiated with a dose up to 30 Gy. Subsequently, a microvascular tibia graft was raised and transpositioned to the groin region. Survival rate of the grafts, bony regeneration and new bone formation were quantified.

A significant decrease of new bone formation in the interface of local bone and graft has to be expected. This new experimental animal model will help to overcome shortcomings caused by irradiation by the administration of different cytokines.

### Induction of ectopic bone formation by adenoviral vectors

By implantation of cells which release BMP-2 over a defined period of time a local bone formation can be induced. Osteoprogenitor cells which have been transfected with BMP-2-cDNA by an adenoviral vector, are implanted in critical size defects in the mandible of rats. Subsequently, a comparison is done to control animals without further treatment.

It is expected that the transfer of BMP will accelerate the bony regeneration of the critical size defects.

The implementation of this model will allow new bone formation without systemic sequelae.

Therapeutic influence on the activity of TGF $\beta$ 1/2 und VEGF

Following preoperative radiotherapy prior to ablative surgery of squamous epithelial carcinomas of the head and neck region, inflammatory changes and the expression of cytokines involved in wound healing could be observed. These processes lead to a delayed healing of free flaps in the graft bed. The aim of the study is to analyse and to modulate vascularisation and the expression profiles of activated TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 2, LAP, VEGF and FGF2 in soft tissue healing.

In Wistar rats, a free myocutaneous gracilis flap taken from the groin is transplanted to the irradiated region of the neck. Postoperative vascularisation and cytoplasmatic expression of activated TGF $\beta$ 1, LAP, TGF $\beta$ 2, VEGF and FGF2 is analysed by immunohistochemistry to determine labeling indices.

In compromised soft tissues, there is a significant reduced vascularisation and an increased expression of activated TGF $\beta$ 1, LAP and TGF $\beta$ 2 together with obvious fibrosis. The expression was located in perivascular fibroblasts and

endothelial cells. In contrast, a significantly lower expression of activated TGF $\beta$ 1, LAP and TGF $\beta$ 2 is observed in non-irradiated graft beds. In the transition area between graft and irradiated graft bed, high expression of activated TGF $\beta$ 1, LAP and TGF $\beta$ 2 is observed on the 3rd postop. day in contrast to the transition area in non-irradiated graft beds. The radiation induced, increased de novo synthesis of LAP, activation of TGF $\beta$ 1 and TGF $\beta$ 2 should be considered as important parameters of fibrosis and wound healing disorders in pre-irradiated graft beds and the transition area to graft tissue. The expression of TGF $\beta$ 1, LAP and TGF $\beta$ 2 might possess prognostic value with regard to wound healing and fibrosis in previously irradiated graft beds.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Enomoto, MD, Dept. of Oral Surgery, Tokyo Medical and Dental University, Japan

Dr. G Karsenty, MD, Dept. of Molecular Genetics, Univ. of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Dr. S. Schultze-Mosgau*  
Stoma, „Einheilvorgängen mit Zytokinen“  
Laufzeit: 2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam*  
ELAN, Az. 99.01.19.1, „Neovaskularisation von freien myokutanen Graziislappen im ersatzschwachen Transplantatlager nach präoperativer Radiotherapie am tierexperimentellen Modell“  
Laufzeit: 1999 - 2000

*Projektleiter / Principal Investigator: PD Dr. Dr. S. Schultze-Mosgau*  
ELAN, Az. 01.07.30.1, „Osteogenese freier Knochentransplantate im ersatzschwachen Lager unter Applikation exogener Zytokine“  
Laufzeit: 2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam*  
ELAN, 01.04.12.1, „Induktion ektopter Knochenbildung aus Knochenmarkstammzellen mit Hilfe eines adenoviralen Vektors“  
Laufzeit: 2001

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Wiltfang J, Klotz S, Wiltfang J, Jordan W, Cohrs S, Engelbe W, Hajak G (1999) First results on daytime submandibular electrostimulation of suprahyoidal muscles to prevent night-time hypopharyngeal collapse in obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 28: 21-25

Schultze-Mosgau S, Erbe M, Keilholz L, Radespiel-Tröger M, Wiltfang J, Minge N, Neukam FW (2000) Histomorphometric analysis on irradiated recipient vessels and transplant vessels of free flaps in patients undergoing reconstruction after ablative surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 29: 112-118

Schultze-Mosgau S, Rödel F, Keilholz L, Grabenbauer GG, Wiltfang J, Radespiel-Tröger M, Sauer R, Neukam FW (2000) Vaskularisation von freien myokutanen Graziislappen im ersatzschwachen Transplantatlager nach präoperativer Radiotherapie - eine experimentelle Untersuchung. *Strahlenther Onkol* 176: 498-505

Kessler P, Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Lethaus B, Grees J, Neukam FW (2001) The role of angiography in the lower extremity using free vascularised fibular transplants for mandibular reconstruction. *J Cranio Maxillofac Surg* 29: 332-336

Schultze-Mosgau S, Keilholz L, Rödel F, Labahn D, Neukam FW (2001) Experimental model for transplantation of a modified free myocutaneous gracilis flap in irradiated neck region in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 30: 63-69

## 4. Computergestützte Chirurgie

### Computerassistierte, intraoperative Unterstützung (Soll-Ist-Vergleich) durch 3D-Oberflächendatensätze bei Weichgeweberekonstruktionen

**Arbeitshypothese:** Die intraoperative Unterstützung des Operateurs bei kraniofazialen Eingriffen durch einen Soll-Ist-Vergleich ermöglicht das akkurate Erreichen einer vorgegebenen objektiven und automatisierten Ergebnismodellierung.

**Material und Methode:** Auf Basis eines automatisierten Symmetrievergleichs wird ein Soll-Ergebnis für die Gesichtssymmetrie bei Patienten mit Bulbusdislokationen modelliert. Intraoperativ erfolgt durch Registrierung ein Soll-Ist-Vergleich zwischen der tatsächlichen und erforderlichen Bulbusposition in Relation zum nicht betroffenen Auge der Gegenseite. Die Differenzvolumina werden visualisiert. Um beim intraoperativen Einsatz des neuen Systems die Operationszeit nicht zu verlängern, ist die Echtzeitfähigkeit des Systems zur Oberflächenerfassung beim Soll-Ist-Vergleich eine Voraussetzung.

**Ergebnisse:** Die präoperativ bestimmte Symmetrieachse zeigt eine hohe Stabilität bezogen auf ein etwaiges intraoperatives Ödem. Die durchschnittliche Abweichung zwischen präoperativ und intraoperativ bestimmter Symmetrieachse beträgt 0,0185 mm. Die Anwendung von strukturlosen Irislinen als Marker auf den Bulbi erlaubt die Bestimmung der Bulbusposition im gleichen Maße wie eine begleitend prä- und postoperativ durchgeführte, jedoch intraoperativ nicht durchführbare augenärztliche Untersuchung.

**Diskussion/Ausblick:** Langfristig soll das System auch zur intraoperativen Kontrolle der Weichgewebsveränderungen bei skelettverlagernden Korrekturoperationen, Defektrekonstruktionen und Distractionsosteogenesen eingesetzt werden, bei denen Weichteilschwellungen auf Grund der längeren Operationsdauer intraoperativ vermehrt auftreten. In Kombination mit einer intraoperativen Bestimmung der Weichteildicke können dann Korrekturfaktoren für die Weichgewebsschwellung bei der Modellierung berücksichtigt werden.

### Computer-assisted intraoperative support by 3D-surface data during soft-tissue reconstruction

The intraoperative support of the surgeon during craniofacial operations allows an accurate match of the automatized, preoperative virtually planned model. Based on an automatized symmetry comparison, the exact position of the globe in patients with dislocation of the globe is calculated. Intraoperatively, virtual and real positions are compared. The axis of symmetry shows a high stability even when an intraoperative oedema occurs. The average deviation between preoperative and intraoperative axis is 0,0185 mm. The technique will be adapted to more complex operations where the intraoperative oedema is more dominant.

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam*  
DFG, 05/SFB603/Nm (Teilprojekt C4), „Ergebnismodellierung/intraoperative Überwachung“  
Laufzeit: 2001-2003

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam*  
Friadent, 354-12006, „Computergestützte Erkennung pathologischer Prozesse“  
Laufzeit: 1997 - 1999

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Keßler P, Wiltfang J, Teschner M, Girod B, Neukam FW (2000)  
Computergraphische Simulationsmöglichkeiten in der orthopädischen Chirurgie. Mund Kiefer Gesichtschir 4: 373-376

Nkenke E, Laboureux X, Häusler G, Wiltfang J, Kessler P, Neukam FW (2000)  
Assessment of visible volume changes in soft tissue after distraction osteogenesis of the mid-face. J Cranio Maxillofac Surg 28 (Suppl 1): 55-56

## 5. Implantologie

**Knochenregeneration unter Verwendung unterschiedlicher autogener, xenogener und alloplastischer Knochenersatzmaterialien mit und ohne Platelet rich plasma (PRP)**

**Arbeitshypothese:** Um die zeitliche und personelle operative Belastung bei augmentativen Maßnahmen möglichst gering zu halten, ist es wünschenswert vermehrt Knochenersatzmaterialien einzusetzen. Diese können auch in Kombination mit PRP Verwendung finden.

**Material und Methode:** Um den Einfluss von PRP und verschiedener osteokonduktiver und induktiver Knochenersatzmaterialien im Vergleich zum autologen Knochen auf die Regeneration von knöchernen Defekten zu untersuchen, wurden die oben genannten Studien aufgelegt.

**Ergebnisse:** Die bisherigen Ergebnisse zeigten nach 2 Wochen eine erhöhte Knochenregeneration in den Gruppen mit autogenem Knochen in Kombination mit PRP und der Colloss®-Gruppe. Nach 12 Wochen findet eine Annäherung der Gruppen aneinander statt. Dies liess sich auch Immunhistochemisch durch eine deutlich erhöhte initiale Expression von BMP-2 und Osteocalcin in den oben genannten Gruppen verifizieren. Die additive Zugabe von PRP zu anderen Knochenersatzmaterialien wie CeraSorb®, Algipore®, Biogran®, BioOss® ohne autogenem Knochen führt im Gegensatz dazu nicht zu einer deutlich erhöhten Expression von BMP-2 bzw. Osteocalcin. Anders verhielt es sich, wenn autologer Knochen beigemischt wurde.

**Diskussion:** Eine Beschleunigung der Degradation bzw. Osseointegration der Knochenersatzmaterialien konnte durch PRP allein nicht erreicht werden. Nur durch die Zugabe autologen Knochens als Träger osteogener Zellen konnte ein positiver Effekt erreicht werden.

## Implantology

### Bony regeneration with allogeneous and alloplastic substitutes combined with PRP

In the project different bone substitutes are tested in the sinus model in minipigs. At present the autogenous bone is considered to be the golden standard. Osteoconductive materials as the tricalciumphosphat (TCP) Cerasorb® as well as deproteinised bovine bone (BioOss®) and the coralline Algipore® are tested as well as the osteoinductive bone substitute COLLOSS® (bovine collagen), in combination with and without platelet-rich plasma (PRP). By the combination of the bone substitutes and the PRP a possible additional induction or acceleration of the material remodelling will be evaluate. It is planned to place the mentioned combinations in the area of the sinus as well as ectopic in the paravertebral area, to see if independent from surrounding bone a de novo bone formation takes place and if, what dimension it has.

Expected results: (1) Gaining reliable data on the osteogenic potency and the necessary healing periods of the tested bone substitutes. (2) Investigating the properties of the de novo bone under loading by dental implants.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. T. Zsolt, Gerichtsmedizinisches Institut der Semmelweis Orvostudományi Egyetem Budapest (SEB), Ungarn

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. J. Wiltfang*  
ELAN, 01.04.05.1, „Tierexperimentelle Untersuchung zur osteogenetischen Potenz des osteoinduktiven Blutproduktes „platelet rich plasma“ in der Beimengung zu autogenem Knochen bei Hartgewebefekten des Kiefers“  
Laufzeit: 2001-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. J. Wiltfang*  
Curasan Pharma, Degussa-Hüls, Friadent, Geistlich, Ossacur, 621-2531.31-5/00, „Knochenregeneration mit und ohne PRP“  
Laufzeit: 2000-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. J. Wiltfang*  
Curasan Pharma, Friadent, Ossacur, „Knochenregeneration „critical size defects““  
Laufzeit: 2000-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. J. Wiltfang*  
Degussa-Hüls, Ossacur, 621-2531.31-12/00, „Osteointegration von Ankylos-Implantaten mit verschiedenen Oberflächenbeschichtungen“  
Laufzeit: 2000-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam*  
Friadent, 621-2531.31-10/98, „Belastungszeitpunkt von dentalen Implantaten im Oberkiefer“  
Laufzeit: 2001-2003

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. J. Wiltfang*  
Geistlich, „Kombination Bio-oss/autogener Knochen“  
Laufzeit: 1999-2000

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam*  
Institut Straumann, „Implantatsofortbelastung im Oberkiefer“  
Laufzeit: 2001-2007

*Projektleiter / Principal Investigator: DR. Dr. A. Schlegel*  
Institut Straumann, 180/2000 SGA, „Zeitpunkt des knöchernen Verschlusses der Sutura palatina“  
Laufzeit: 2000-2002

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam*  
Nobel Biocare, „Implantatsofortbelastung anteriorer Unterkiefer“  
Laufzeit: 2000-2001

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam*  
Nobel Biocare, „Implantate bei schlechter Knochenqualität“  
Laufzeit: 1999-2000

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam*  
Nobel Biocare, „Implantatverankerung im Jochbein“  
Laufzeit: 1999-2000

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Schlegel KA, Sindet-Pedersen S, Höpfner HJ (2000) Clinical and histological findings in guided bone regeneration (GBR) around titanium dental implants with autogenous bone chips using a new resorbable membrane. J Biomed Mater Res 53: 392-399

Schultze-Mosgau S, Schliephake H, Radespiel-Tröger M, Neukam FW (2000) Osseointegration of endodontic endosseous cones: zirconium oxide versus titanium. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 89: 91-98

Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Merten HA, Kessler P, Ludwig A, Engelke W (2000) X-ray, endoscopic and ultrasound evaluation of the maxillary sinus following combined sinus floor augmentation and implant insertion. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Rad 89: 288-291

Nkenke E, Schultze-Mosgau S, Radespiel-Tröger M, Kloss F, Neukam FW (2001) Morbidity of harvesting chin grafts: a prospective study. Clin Oral Impl Res 12: 495-502

Zimmermann R, Jakubietz R, Jakubietz M, Strasser E, Schlegel A, Wiltfang J, Eckstein R (2001) Different preparation techniques to obtain platelet-rich plasma as source of growth factors for local application. Transfusion 41: 1217-1224

#### Anhang / Appendix

##### Berufungen / Appointments

Prof. Dr. Dr. J. Wiltfang, Berufung auf die C3-Professur für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie an der Universität Erlangen-Nürnberg (01.02.1999)

##### Habilitationsverfahren

Schultze-Mosgau S: Vaskularisation und Zytokin-Expression freier Weichgewebetransplantate im ersatzschwachen Transplantatlager - experimentelle und klinische Untersuchungen (Antrittsvorlesung 04.02.00)

Kessler P: Vergleich der kontinuierlichen und diskontinuierlichen Osteodistraktion am Unterkiefer-Tierexperimentell-histologische Untersuchungen am Schwein (Antrittsvorlesung 10.12.01)

##### Dissertationen / Doctorate theses

Lehotay M: Auswirkungen der Le Fort I-Osteotomie auf die Form und Größe sowie Luftdurchgängigkeit der Nasenwege (14.12.99)

Kühnel T: Expression von p53, p21, bcl2 in Basaliomen und Karzinomen der Haut im Kopf- und Halsbereich (15.03.00)

Keweloh M: Die prognostische Wertigkeit der Computertomographie bei der kaufunktionellen Rehabilitation zur quantitativen und qualitativen Beurteilung des augmentierten Implantatlagers im Oberkiefer (20.06.00)

Krems H: Prospektive klinische Studie zu Sensibilitätsstörungen des N. alveolaris inf. und des N. infraorbitalis nach Dysgnathie-Operationen (02.08.00)

Rudolph D: Prospektive Studie zur Inzidenz und Resensibilisierung von Sensibilitätsstörungen des N. alveolaris inf. und des N. infraorbitalis nach Unterkiefer-, beziehungsweise nach Mittelgesichtsfrakturen unter besonderer Berücksichtigung objektiver Meßmethoden (28.03.01)

Surkau P: Histopathomorphologische Veränderungen der Anschluß- und Transplantatgefäße freier vaskulärer Transplantate im vorbestrahlten Transplantatlager (10.07.01)

Choi SW: Enhanced phenotypic expression of rat bone cells infected by a rhBMP-2 (recombinant human bone morphogenetic protein-2) expressing an adenoviral vector (23.07.01)

Herold M: Cephalometrische Untersuchung zum Wachstumsverhalten des Unterkiefers nach Kontinuitätsresektion am Horizontalast im Tierversuch (06.09.01)

Lethaus B: In vivo Beurteilung des knöchernen Interface von MW-CVD diamantbeschichteten Titanprüfkörpern im Patellagleitlagermodell (17.12.2001)

##### Abgeschlossene Facharztbildungen

Schwarz A: Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie (05.03.99)

Schultze-Mosgau S: Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie (21.10.99)

Kessler P: Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie (21.10.99)  
 Rupprecht S: Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie (13.09.00)  
 Becker T: Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie (12.02.01)  
 Nkenke E: Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie (19.09.01)  
 Surkau P: Oralchirurgie (26.09.01)

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam  
 European Association for Osseointegration, General Secretary  
 Präsident der Deutschen Gesellschaft für Implantologie  
 2. Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Kieferchirurgie  
 Section Editor „Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery“  
 Herausgeber „Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie“

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Keßler P, Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Hirschfelder U, Neukam FW:  
 Wissenschaftspreis für den Vortrag „Distraction osteogenesis in early childhood in cases of CLP associated with severe Airway Obstruction“. First World Congress on Cleft Lip and Palate, Zürich, Juli 2000

Krems H, Ott R, Neukam FW, Schultze-Mosgau S: Objektivierung von Sensibilitätsstörungen und Resensibilisierungsverläufen des N. alveolaris inferior und des N. infraorbitalis nach sagittaler Unterkieferspaltung und Le Fort-I-Osteotomie. Posterpreis, Promotionsfeier 2001

Rudolph D, Ott R, Neukam FW, Schultze-Mosgau S: Inzidenz und Resensibilisierung von posttraumatischen und postoperativen Sensibilitätsstörungen des N. alveolaris inferior und N. infraorbitalis nach Unter- und Mittelgesichtsfrakturen. Posterpreis, Promotionsfeier 2001

Schultze-Mosgau S, Erbe M, Keilholz L, Radespiel-Tröger M, Wiltfang J, Minge N, Neukam FW: Histomorphometric analysis of irradiated recipient vessels and transplant vessels of free flaps in patients undergoing reconstruction after ablative surgery. Int J Oral Maxillofac Surg 29, 112-118 (2000). Award for Best Paper 2000 im International Journal of Oral Maxillofacial Surgery

Schultze-Mosgau S, Neukam FW, Basting G: Oral Surgery Band 1/Vol 1 - Operative Therapiekonzepte zur Entfernung unterer Weisheitszähne/Oral Surgery Video Compendium, Volume 1: Treatment concept for extracting impacted lower wisdom teeth. Auszeichnungen: Gold Camera Award des US International Film and Video Festival Chicago 2000, „Summa cum laude“ in Verbindung mit dem Globus der Medikinale, München 2000, „Freddie Award 2000“, New York 2000, Couronne d'Or; XVe Festival International du Film Dentaire, Paris 2000, Corporate Media 2000 „Award of Master für Konzept und Drehbuch“; „Master of Excellence“, 2000, Intermedia-globe Gold des World Media Festival 2000, Hamburg 2000

Schultze-Mosgau S, Neukam FW, Basting G: Oral Surgery Band 7/ Vol 1 - Techniken der Sinusbodenaugmentation. Auszeichnungen: International Film and Videofestival „Certificate of Creative Excellence 1st Place“, 2000, International Festival Film-TV-Multimedia „Gold Certificate IX. Prix Leonardo, Parma 2000, Corporate Video-TV, New Media „Award of Master“, 2000

Schultze-Mosgau S, Wiltfang J, Kessler P, Ott R, Neukam FW: Preis für die beste wissenschaftliche Arbeit, 51. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie „Sensibilitätsstörungen nach sagittaler Unterkieferspaltung und Le Fort I Osteotomie - Unterschiede der klinisch konventionellen und objektiven Evaluation“, Bad Homburg, Mai 2000

Wiltfang J, Kloss F, Kessler P, Schultze-Mosgau S, Zimmermann R, Neukam FW, Schlegel KA: Tierversimentelle histologische und immunhistologische Untersuchung zum Einsatz von Knochenersatzmaterialien und thrombozytenreichem Plasma. Tagungspreis der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Implantologie in Mannheim, September 2001.

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national / international training courses**

Maxillofazialer AO-Kurs (16.04.99)  
 Einsatzmöglichkeiten der Distractionsosteogenese in der kieferorthopädischen und restaurativen Chirurgie (16.03.01)  
 Ankylos-Implantat-System (22./23.06.01)  
 International Workshop on Controversies in Distraction Osteogenesis and Orthognathic Surgery (06.-08.09.01)  
 Wachstumsfaktoren und Knochenersatzmaterialien. Knocheninduktion - Wunsch oder Wirklichkeit? (21.11.01)

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

4. Klinische Demonstration (Funktionsorientierter Hart- und Weichgewebeersatz: Standortbestimmung, Neuerungen und Perspektiven, 16.01.99)  
 Moderne Therapiekonzepte in der Therapie epithelialer Tumoren (Veranstaltung mit dem Tumorzentrum Erlangen, 24.02.99)  
 5. Klinische Demonstration (Sinn und Unsinn der Weisheitszahnentfernung - diagnostische, therapeutische und forensische Aspekte, 15.01.00)  
 6. Klinische Demonstration (Diagnostik und Aufklärungspflicht - Möglichkeit und Grenzen der Zahnärztlichen Chirurgie, 13.01.01)  
 Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment  
 Orbix Röntgenarbeitsplatz Multix Top/Vertex Solitaire (Fa. Siemens)





## Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Zahnerhaltung, Parodontologie und Kinderzahnheilkunde

Department of Operative Dentistry and Peridontology  
Chair of Operative Dentistry, Peridontology, and Paediatric Dentistry

Glückstraße 11, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-33602  
Fax: ++49 (0)9131/85-33603  
<http://www.dent.uni-erlangen.de>  
E-Mail: [petschl@dent.uni-erlangen.de](mailto:petschl@dent.uni-erlangen.de)

**Ansprechpartner / Contact:**  
PD Dr. med. dent. Pelka, Matthias  
Tel.: ++49 (0)9131/85-36310  
Fax: ++49 (0)9131/85-33603  
E-Mail: [pelka@dent.uni-erlangen.de](mailto:pelka@dent.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Petschelt, Anselm <i>Vorstand der Klinik / Chair of the Department</i>	Prof. Dr. med. dent.	<a href="mailto:petschl@">petschl@</a>	-33602,-39293
Voß, Axel	Prof. Dr. med. dent.	<a href="mailto:axel.voss@rzmail.uni-erlangen.de">axel.voss@rzmail.uni-erlangen.de</a>	-34212
Krämer, Norbert	PD, Dr. med. dent.	<a href="mailto:kraemer@">kraemer@</a>	-34202
Pelka, Matthias	PD, Dr. med. dent.	<a href="mailto:pelka@">pelka@</a>	-36310
Oberschachtsiek, Hannelore	Dr. med. dent.	<a href="mailto:hobersch@">hobersch@</a>	-34252
Ebert, Johannes	Dr. med. dent.	<a href="mailto:ebert@">ebert@</a>	-31163
Frankenberger, Roland	PD, Dr. med. dent.	<a href="mailto:frankbg@">frankbg@</a>	-33669

### Forschungsschwerpunkte

- Prospektive klinische Studien zu Füllungsmaterialien
- Dentinbonding
- In vitro Testung zahnärztlicher Füllungsmaterialien
- Endodontie

### Research Focus

- controlled clinical studies with dental filling materials
- dentin bonding agents (DBA)
- laboratory testing of dental restorative materials
- endodontology

## 1. Klinische Studien

Seit der Diskussion um das Füllungsmaterial Amalgam sind zahlreiche Alternativen vorgestellt worden. Die vereinfachten Zulassungsbestimmungen führten dazu, dass Amalgamalternativen in der Regel ohne hinreichende klinische Erfahrungen dem Zahnarzt zur Anwendung in der zahnärztlichen Praxis empfohlen wurden. Zudem ist die Bedeutung der verschiedenen In-vitro-Simulation für die klinische Situation nur in Teilbereichen geklärt. Ziel prospektiver klinischer Studien ist die Überprüfung verschiedener Füllungsmaterialien für Ihre Eignung als Amalgamersatz. Dabei wird unter vorgegebenen Bedingungen von erfahrenen Behandlern die klinische Situation anhand standardisierter Beurteilungskriterien erfasst. Zusätzlich gewährleistet die Replikaherstellung eine indirekte Begutachtung (Randspalt- oder Schadensanalyse am Aufricht- bzw. Rasterelektronenmikroskop) oder eine quantitative Vermessung (Abrasionsbestimmung mittels mechanischer Profilometrie des Füllungsmaterials oder des Antagonisten). Ziel der Untersuchungen ist dabei, einen Zusammenhang zwischen In-vitro- und In-vivo-Studien herzustellen, um Versagensvorhersagen für Füllungsmaterialien frühzeitig treffen zu können.

### Controlled Clinical Studies

Although no scientific evidence about the toxicity of amalgam is relevant in the moment, the acceptance of dental amalgam perceptibly declined during the last years. Consecutively, many so-called amalgam alternatives were introduced on the market. In combination with simplified admission requirements this led to clinical recommendations of filling materials without presence of satisfying long-term clinical data. Furthermore, the real impact of in vitro studies needs to be clarified. Aim of controlled prospective clinical studies (split mouth design) is to evaluate the suitability of different materials as amalgam replacements. Standardized treatment protocols are put into practice by experienced dentists familiar with required restorative materials and techniques. The production of replicas enables also indirect evaluation such as margin analyzes by SEM, failure evaluation by light microscopy, or wear measurement using mechanical profilometry with specially computed software packages. Altogether, the clinical studies guarantee a practical interrelationship between pre-clinical and clinical research focusing on failure analysis and early failure predictability having also economical impact in restorative dentistry.

#### Finanzierung / Funding

Fa. Vivadent, Schaan, Liechtstein

Fa. Espe, Seefeld

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

- Krämer, N., Frankenberger, R., Pelka, M., Petschelt, A. (1999) IPS Empress inlays and onlays after four years - a clinical study. *J Dent* 27: 325-331
- Frankenberger, R., Petschelt, A., Krämer, N. (2000) Leucite-reinforced glass ceramic inlays and onlays after six years. Part I: Clinical behavior. *Oper Dent* 25: 459-465
- Krämer, N., Frankenberger, R. (2000) Leucite-reinforced glass ceramic inlays after six years. Part II: Wear of luting composites. *Oper Dent* 25: 466-472
- Krämer, N., Lohbauer, U., Frankenberger, R. (2000) Adhesive luting of indirect restorations. *Am J Dent* 13: 60D-76D
- Braun, A.-R., Frankenberger, R., Krämer, N. (2001) Clinical performance and margin analysis of Ariston pHc versus Solitaire I as posterior restorations after one year. *Clin Oral Investig* 5: 139-147
- Frankenberger, R., Strobel, W. O., Krämer, N., Baresel, J., Trapper, T., Petschelt, A. (2001) Effect of pre-treatment mode on fatigue between luting composite and composite inlay. *Clin Oral Investig* 5: 260-265
- Krämer, N., Frankenberger, R. (2001) Clinical behaviour of a condensable metal-reinforced glass ionomer cement in primary molars. *Br Dent J* 190: 317-321

## 2. Dentinbonding

Der Forschungsbereich Dentinbonding beschäftigt sich sowohl mit Grundlagenforschung im Bereich der Adhäsion an Zahnhartsubstanzen als auch mit klinisch relevanten Aspekten und Parametern der adhäsiven Zahnheilkunde zur Versorgung der Patienten mit plastischen Kompositfüllungen, Kompositinlays und Keramikinlays.

Mit Hilfe eines von uns modifizierten Trennverfahrens werden routinemäßig präklinische Adhäsionsuntersuchungen zur Eignungsprüfung aktueller Adhäsivsysteme durchgeführt, um die klinische Einsatzfähigkeit abschätzen zu können. Die rasterelektronenoptische Kontrolle komplettiert die In-vitro-Untersuchung von adhäsiven Restaurationssystemen. Eine mittlerweile vier Jahre dauernde, prospektiv-klinische Studie mit Kompositfüllungen im Seitenzahnbereich erweitert das Spektrum auf In-vivo-Evaluationen.

### Dentin Bonding

The research section focusing on dentin bonding pursues substantial aspects relating to adhesion to enamel and dentin being connected with clinical consequences. Special emphasis is primarily attributed to clinically relevant parameters like prevention of marginal gap formation or secondary caries with direct and indirect resin composite restorations and ceramic inlays. Using a specially in our laboratories modified shear bond strength pre-clinical evaluations are routinely carried out to estimate clinical suitability. SEM used for quantitative margin analyzes of restorations or specimens completes our in vitro spectrum concerning adhesive restorative systems. An ongoing clinical study focusing on dentin bonding with direct posterior resin composites tends to confirm the in vitro results and therefore increases the overall impact of this particular results.

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Frankenberger, R., Krämer, N., Petschelt, A. (1999) Fatigue behaviour of different dentin adhesives. *Clin Oral Investig* 3: 11-17.

Frankenberger, R., Krämer, N., Petschelt, A. (2000) Technique sensitivity of dentin bonding: Effect of application mistakes on bond strength and marginal adaptation. *Oper Dent* 25: 324-330

Frankenberger, R., Krämer, N., Petschelt, A. (2000) Long-term effect of dentin primers on enamel bond strength and marginal adaptation. *Oper Dent* 25: 11-19

Frankenberger, R., Krämer, N., Oberschachtsiek, H., Petschelt, A. (2000) Dentin bond strength and marginal adaptation after NaOCl pre-treatment. *Oper Dent* 25: 40-45

Perdigão, J., Frankenberger, R., Rosa, B. T., Bresci, L. (2000) New trends in dentin/enamel adhesion. *Am J Dent* 13: 25D-30D

Frankenberger, R., Perdigão, J., Rosa, B. T., Lopes, M. (2001) "No-bottle" vs. "multi-bottle" adhesives - a microtensile and morphological study. *Dent Mater* 17: 373-380

Perdigão, J., Frankenberger, R. (2001): Effect of solvent and re-wetting time on dentin adhesion. *Quintessence Int* 32: 385-390

**3. In vitro Testung zahnärztlicher Materialien**

Ziel verschiedener In-vitro-Simulationen ist die Testung materialtypischer Parameter wie Abrasion, Biegefestigkeit, Härte und Ermüdung an Materialien, die für den Seitenzahnbereich als Ersatzmaterialien für Amalgam angeboten werden. Vordringliches Ziel ist die Aufklärung von Mechanismen, die das langfristige Materialverhalten bestimmen. Neben der stetigen Abrasion, der alle in der Mundhöhle befindlichen Materialien unterworfen sind, steht das Ermüdungsverhalten wie auch die Freisetzung von biologisch wirksamen Substanzen aus den Füllungsmaterialien im Sinne von „slow release drugs“ im Vordergrund. Ziel der Untersuchungen ist die Werkstoffoptimierung im Hinblick auf das Langzeitverhalten der Materialien in der Mundhöhle.

**Entwicklung faserverstärkter Glas Ionomer Zemente aus reaktiven Glasfasern**

Glas Ionomer Zemente (GICs) finden derzeit in der Zahnheilkunde als temporäres Füllungsmaterial und als Befestigungszement breite Anwendung. Die Zementaushärtung basiert auf einer Reaktion von wässriger Polyacrylsäure mit einem löslichen Glaspulver aus dem System  $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-CaF}_2$ . Die Glaspartikel verbleiben als Verstärkungselement in der polymeren Zementmatrix. Die Zemente wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Werkstoffwissenschaften III, Glas und Keramik, Universität Erlangen-Nürnberg entwickelt. Speziell die Auswirkungen der Partikelmorphologie und die Korrelation mit mechanischen Eigenschaften wurden untersucht. Reaktive Glasfasern und deren Potenzial zur Anwendung in dentalen Glas Ionomer Zementen wurden in Zusammenarbeit mit dem Biomaterials Center am New York State College of Ceramics (NYSCC), Alfred University, NY, USA entwickelt

**Mechanismen des zyklischen Ermüdungsverhaltens von restaurativen Füllungskompositen**

Moderne Füllungsmaterialien werden als effektiver Ersatz für Amalgam mit zusätzlichen ästhetischen und biokompatiblen Eigenschaften eingesetzt. Die Materialien wurden für eine Anwendung in Lasttragenden Bereichen entwickelt. Die mechanischen Eigenschaften unter dem Einfluss der Kaukraft und damit die Ermüdungsresistenz der Materialien sind dabei wichtige Aspekte. Ermüdungsbrüche nach einer langen, klinischen Tragedauer sind häufige Ursachen für den Füllungsverlust. Versagen aufgrund von Material-, Höcker- oder Randfrakturen wurde in der Literatur ausführlich dokumentiert.

Materialermüdung wird von einem korrosiven Angriff des Wassers bei einer oralen Temperatur von 37°C und von der Kaubelastung forciert. Die Theorie der mechanischen Ermüdung gliedert das Materialversagen in drei Phasen: Risseinleitung, unterkritisches Risswachstum und katastrophaler Bruch. Da die Bruchphase sehr kurz andauert, zählt die Resistenz gegen Risseinleitung und unterkritisches Risswachstum als ausschlaggebend für die Materialeigenschaften unter Ermüdungsbelastung. Der Zweck dieser Forschungsrichtung ist die Ermittlung von Festigkeiten und zyklischen Ermüdungsresistenzen von aktuellen Füllungsmaterialien. Die Versuche werden unter Simulation klinischer Gegebenheiten und unter dem Fokus von Aufklärung der Mechanismen des Ermüdungsbruches durchgeführt.

**Abbinde- und Alterungsverhalten restaurativer Materialien**

Das Ziel dieser Studie besteht in der Ermittlung des Langzeit- und Ermüdungsverhaltens unter zyklischer Wechselbelastung von 9 repräsentativen modernen Füllungsmaterialien (Komposite incl.Ormocere, Compomere, Glasionomerzemente). Prüfparameter sind die Einflüsse der unterschiedlichen Verarbeitung der Materialien wie z.B. Anmischverhalten bei Zementen und neuartige Lichtpolymerisationsverfahren bei Kompositen. Die zu ermittelnden charakteristischen Kennwerte sind u.a. Biegefestigkeit, E-Modul, Konversionsrate, Wasseraufnahme, Löslichkeit und Ermüdungsverhalten unter zyklischer Wechselbelastung. Bei der Auswahl der Prüfmethoden wird nach Möglichkeit auf international anerkannte und in ISO-Prüfnormen festgeschriebene Verfahren zurückgegriffen.

**Laboratory Material Science**

The aim of the different in-vitro-simulations is to evaluate material-typical parameters of filling materials like abrasion, fracture toughness, hardness and fatigue which are offered as restorative materials for molars and premolars to substitute amalgam fillings. The main goal is to elucidate

mechanisms that are limiting the long-term material-behavior. Beside the continuous abrasion of all filling materials in the oral cavity, research is focused on the fatigue behavior of the materials and the release of biologically effective substances from the filling-materials. The final goal of all the examinations is to optimize the restorative materials with respect to long-time behavior in the oral cavity.

### Development of reactive fiber reinforced glass ionomer cements

Glass ionomer cements (GICs) are currently widely used in dentistry as temporary restorative filling materials and luting cements. The hardening process (cementation) is based on the reaction of aqueous polyacrylic acid with ion leachable glass powders from the system  $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-CaF}_2$ . The glass particles remain as reinforcing phase in the polymeric cement matrix. GICs were examined in co-operation with the Department for Materials Science III, Glass and Ceramics, University of Erlangen with a special focus on glass particle morphology and materials properties correlation. Reactive glass fibers for potential application in dental GICs are developed in co-operation with the New York State College of Ceramics (NYSCC) at Alfred University, NY, USA.

### Cyclic fatigue principles of resin composite restoratives

Modern restorative materials were developed with a focus on amalgam like characteristics, excellent esthetics and biocompatibility. These materials were improved for an application in stress bearing areas. Therefore mechanical properties under masticatory load and above all fatigue resistance are an important property. Fatigue fractures after years in clinical use were found to be a common failure reason. Damages of restorations like bulk, cusp, or marginal fractures were reported frequently.

Fatigue in dental restoratives is influenced by corrosive water attack at a certain temperature (37°C) and by cyclic masticatory forces. Contemporary approaches to fatigue principles consider a fracture process in three phases: crack initiation, slow crack growth and fast fracture. The latter phase is very short in duration and thus the time of crack initiation and of slow crack growth account for the useful fatigue resistance of a material. The purpose of this work is to determine the strength of today's resin composite materials under fatigue conditions, simulating the clinical situation. The methodology is developed considering the findings on materials degradation above.

### Setting- and Ageing Characteristics of Restorative Materials

Aim of this project is the determination of the ageing and cyclic fatigue behavior of 9 representative novel dental restorative materials (Composites including ormocers, compomers, and glass ionomer cements). Test parameter are effects due to different working procedures of the relevant materials, e.g. mixing behavior of cements and newly developed light-curing methods for resin-based composites. Characteristical properties to be determined are flexural strength, Young's Modulus, rate of conversion, water uptake, solubility, cyclic fatigue behavior, and more. Test methods are chosen according to internationally accepted and published ISO-Standards for dental materials, whenever possible.

#### Finanzierung / Funding

DFG, Sachbeihilfe zur Anschaffung einer HPLC zur Untersuchung eluierbarer Substanzen aus zahnärztlichen Werkstoffen. DFG: PE 697/1-1  
Forschungsgemeinschaft Dental e.V.  
Laufzeit: 09/2000 - 06/2002  
Firma 3M-ESPE  
Laufzeit: 09/2000 - 05/2002

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Pelka, M., Danzl, Ch., Distler, W., Petschelt, A. (2000) A new screening test for toxicity testing of dental materials, *J Dent* 28: 341-345

## 4. Endodontie

Die Schwerpunkte im Forschungsbereich Endodontie konzentrieren sich auf Materialforschung, Bakteriologie und klinische Studien. Eine Materialgruppe, die in allen drei Schwerpunktbereichen untersucht wurde, sind Guttaperchaspitzen. Bei handelsüblichen Spitzen ist die antimikrobielle Wirkung rein vom Zinkoxidanteil abhängig. Dies wurde von der Firma Roeko (Langenau, Deutschland) genutzt, auch andere Stoffe zuzumischen und so die Spitzen als Medikamententräger zu nutzen. Spitzen mit  $\text{Ca(OH)}_2$ - und CHX-Beimischung wurden bei uns umfangreichen in-vitro-Tests unterzogen. Anschließend wurde im Rahmen klinischer Studien die Eignung der Spitzen als medikamentöse Einlage bestätigt. Zahlreiche Studien im Bereich Materialforschung bezogen sich auf das Abdichtungsvermögen von Wurzelkanalfüllungen. Einige der Untersuchungen wurden in Kooperation mit der Universitätszahnklinik Lodz, Polen, durchgeführt.

Im bakteriologischen Bereich wurden die antimikrobiellen Eigenschaften von Wurzelfüllstiften mit verschiedenen Methoden untersucht. Zum einen die Hemmhofbildung, zum anderen die quantitative Verringerung der Bakterienanzahl in simulierten Wurzelkanälen. Diese Methodik soll nun auf einen endodontischen Problemkeim, *Enterococcus faecalis*, ausgedehnt werden.

## Endodontics

Endodontic research in our polyclinic is focused on material testing, bacteriology and clinical studies. One of the endodontic materials which has been tested in all three aspects are gutta percha cones. The antimicrobial effect of normal gutta percha cones is based on the zinc oxide component. Roeko (Langenau, Germany) replaced zinc oxide by disinfecting agents, using gutta percha cones as a carrier. Cones containing  $\text{Ca(OH)}_2$  and CHX underwent various in-vitro-tests within our laboratories. The possibility for using them as an intracanal medicament was confirmed in a prospective clinical study. Numerous studies in the field of microleakage testing were performed, some of them in cooperation with the dental school of Lodz, Poland. The antimicrobial effects of gutta percha cones on bacteria were tested in two ways: the bacteria inhibition zone on agar plates and the decrease of vital bacteria within simulated root canals. These methods are now applied on *Enterococcus faecalis*, a problematic bacterium in endodontics.

### Anhang / Appendix

#### Habilitationsverfahren

Priv.-Doz. Dr. Roland Frankenberger: Die Kompositfüllung im Seitenzahnbereich unter besonderer Berücksichtigung der Dentinhaftung. (20.7.2000)

#### Dissertationen / Doctorate theses

Danzl, C.: Toxizitätsvergleich von Kompositen und Kompomeren an *Artemia Salina*. (2000)

Dimpfl, E.: Abrasion der Klebefuge bei IPS-Empress®-Inlays nach vier Jahren. (2000)

Grancey, R.: Zwei und Drei-Medien-Abrasion zahnärztlicher Materialien im Pin-on-disc-Verschleißverfahren. (2000)

Heilberger, C.: Zur langfristigen Haltbarkeit von Amalgam-Füllungen - eine retrospektive klinische Studie. (2000)

Heilberger, H.: Klinisches Langzeitverhalten von zahnfarbenen Frontzahnfüllungen. (2000)

Kaiser, H.: Direkte Überkappung mit einem Einkomponenten- und einem Mehrkomponentendentinadhäsiv. (2000)

Kaul, J.: Das Kariesinkrement nach Strahlentherapie im Kiefer- und Gesichtsbereich. (2000)

Kern, A.: Einfluß der Oberflächenbearbeitung auf die Festigkeit und Ermüdungseigenschaften CAD/ CAM bearbeitbarer Dentalmaterialien. (2000)

Kunstmann, K.: Klinische Erfahrungen mit einem hochviskosen Glasionomerzement. (2000)

Mumesohn, M.: Langzeiterfahrungen mit einem mikrogefüllten Komposit als Inlaymaterial. (2000)

Rücker, C.: Abrasionssimulation an Glasionomerzementen, Kompomer und Kompositen. (2000)

Schmidt, G.: Klinische Qualitätsbeurteilung von gegossenen Metallinlays und onlays (eine retrospektive klinische Studie). (2000)

Schnellbögl, A.: Zahnstatus, Mundhygiene und Speichel-pH während der Radiotherapie. (2000)

Toker, T.: Eine 6-Jahresnachuntersuchung von IPS Empress® Inlays und Onlays in vivo. (2000)

Welscher, C.: Verschleiß zahnärztlicher Materialien durch Keramik- und Komposit-antagonisten im Pin-on-disc-Design. (2000)

Brakhoff, D.: Auswirkung verschiedener Dentinabdeckungen auf das Randschlussverhalten von Keramikinlays in Schmelz- bzw. Dentinbegrenzten Kavitäten unter Kaubelastung. (2001)

Burghardt, S.-U.: Vergleichende Untersuchungen zur approximalen Kontaktkraft - eine In-vivo-Studie. (2001)

Folosea, R.: Quantitative Randanalyse von Adhäsivinlays bei unterschiedlicher Restschmelz-breite. (2001)

Heissler, B.: Immunhistologische Untersuchung (APAAP-Technik) der Expression funktionell verschiedener Makrophagenmarker (27E10, 25F9, RM3/1) in normaler Gingiva, chronischer Gingivitis, Erwachsenenparodontitis und rasch fortschreitender Parodontitis. (2001) (Betreuung zusammen mit Prof. Dr. v.d. Driesch, Univ. Hautklinik, Hamburg Eppendorf).

Röschke, T.-K.: Verfahren zum kontinuierlichen Messen von Fluorid im Zahnschmelz mittels dreier ionensensitiver Elektroden. (2001)

Trapper, F.: Eigen- und Antagonistenabrasion zahnärztlicher Füllungsmaterialien. (2001)

#### Diplomarbeiten

Ilie N.: Partikelverstärkte Kompositmaterialien für den Einsatz in der Dentalmedizin. Diplomarbeit, Universität Erlangen - Nürnberg (1999).

Walker J.: Development of reactive fibre reinforced glass ionomer cements. Diplomarbeit, Universität Erlangen - Nürnberg/ University of Alfred, New York, USA (2001).

#### Gastwissenschaftler

ZA Dahlia ElChafei: Forschungsaufenthalt im Forschungsbereich In vitro Testung zahnärztlicher Materialien. Thema: „Entwicklung neuartiger Belichtungstrategien unter Verwendung von LED Licht zum Aushärten zahnärztlicher Kompositmaterialien“. Aufenthaltsdauer: 2001 - 2003.

ZA Ghada ElHilaly Eid: Stipendium der Ägyptischen Regierung im Forschungsbereich Endodontie. Thema: „Finite Element Simulationen der Belastungen beim Füllen von Wurzelkanälen“. Aufenthaltsdauer: 2000 - 2002.

Dr. Sergej Nikolaenko: DAAD Stipendiat im Forschungsbereich In vitro Testung zahnärztlicher Materialien. Thema: „Ermüdungsverhalten von Glas Ionomer Zementen“. Aufenthaltsdauer: 2000 - 2002.

ZÄ Andrea Stedem: Forschungsaufenthalt im Forschungsbereich In vitro Testung zahnärztlicher Materialien. Thema: „Entwicklung und Bewertung der adhäsiven Befestigung von Keramikbrücken“. Aufenthaltsdauer: 2001 - 2003.

#### Auszeichnungen und Preise / Honors and awards

Miller - Preis der DGZMK 2001 Priv.-Doz. Dr. Roland Frankenberger, „Die Kompositfüllung im Seitenzahnbereich unter besonderer Berücksichtigung der Dentinhaftung.“

#### Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Fortbildung zur weitergebildeten zahnmedizinischen Assistentin (12 x 2 Tage)

Fortbildung zur zahnmedizinischen Fachhelferin (2 x 10 Tage)



## Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik

### Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Zahnärztliche Prothetik

Department of Prosthetic Dentistry  
Chair of Prosthetic Dentistry

Glückstr. 11, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-33604  
Fax.: ++49 (0)9131/85-36781  
<http://www.prothetik-erlangen.de>  
E-Mail: [manfred.wichmann@rzmail.uni-erlangen.de](mailto:manfred.wichmann@rzmail.uni-erlangen.de)

#### Ansprechpartner / Contact:

Prof. Dr. med. dent. Norbert Müller  
Tel.: ++49 (0)9131/85-33652, -36780  
E-Mail: [norbert.mueller@rzmail.uni-erlangen.de](mailto:norbert.mueller@rzmail.uni-erlangen.de)

#### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Wichmann Manfred	Prof. Dr. med. dent. <i>Vorstand der Klinik / Chair of the Department</i>	<a href="mailto:manfred.wichmann@">manfred.wichmann@</a>	-34225
Ott Rudolf	Prof. Dr. med. dent.	<a href="mailto:rudolf.ott@">rudolf.ott@</a>	-34227
Brauner Holger	Prof. Dr. med. dent. Dr. rer. nat.	<a href="mailto:holger.brauner@">holger.brauner@</a>	-36780, -35999
Müller Norbert	Prof. Dr. med. dent.	<a href="mailto:norbert.mueller@">norbert.mueller@</a>	-33652, -36780
Heckmann Siegfried	Priv.-Doz. Dr. med. dent. Dr. phil.	<a href="mailto:siegfried.heckmann@">siegfried.heckmann@</a>	-36651
Pröschel Peter	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	<a href="mailto:peter.proeschel@">peter.proeschel@</a>	-34223

#### Forschungsschwerpunkte

- Konstruktionselemente in der zahnärztlichen Prothetik
- Instrumentelle und klinische Funktionsdiagnostik und Funktionstherapie
- Zahnfarbene Restaurationen
- Biomechanische Aspekte prothetischer Suprakonstruktionen auf enossalen Implantaten
- Erkrankungen der Mundschleimhaut

#### Research Focus

- Clinical Investigation of Precision Attachments
- Instrumental and Clinical Diagnosis and Therapy of the Temporomandibular Joint
- Full ceramic restoration
- Biomechanical aspects of implants
- Muccosal diseases

## 1. Konstruktionselemente in der zahnärztlichen Prothetik

Von der Schweizer Firma Cendres & Métaux wird ein universelles Geschiebesystem angeboten, das aus einer Systempatrize und 6 verschiedenen Matrizen besteht. Vorteil dieses Systems ist die Verschleißfreiheit, die erstmalig bei einem dentalen Geschiebesystem realisiert werden konnte, die einfache Verarbeitung, die vorteilhafte Ästhetik bei guter Hygienefähigkeit, die Erweiterungsfähigkeit der prothetischen Arbeiten und die vielseitige Indikationsstellung. Das Mini SG®- Geschiebe-System ist damit ein universelles, ästhetisch und parodontal vorteilhaftes Attachment, das gegenüber „klassischen“ Verbindungselementen wie z. B. Teleskopen bei geringerem Behandlungsaufwand günstigere klinische Ergebnisse erwarten lässt.

Anhand einer prospektiven klinischen Studie wird die praktische Anwendbarkeit des Mini SG®- Systems untersucht. Die bereits vorliegenden Ergebnisse bisheriger *in vitro* und *in vivo* Studien werden dadurch in Bezug auf den klinischen Alltag unter klinischen Bedingungen evaluiert. Erste Auswertungen der klinischen Studie werden im Mai 2002 veröffentlicht. Leitung der Arbeitsgruppe: Prof. Dr. M. Wichmann

### Clinical Investigation of Precision Attachments

Cendres & Métaux, a Swiss based company offers a new precision attachment system. The system contains one patrix and six different matrix elements. Advantages of this system are simple handling, possible extensions of the final restoration and its versatile use.

This makes the Mini SG®-System a very effective, aesthetic and cost-effective alternative to other conventional treatments options (e.g. telescopic copings).

A randomized clinical trial involves more than 30 patients. The handling of the Mini SG®-system will be evaluated and results of other *in vitro* and *in vivo* studies are to be confirmed.

First results will be published in Mai 2002. Head of research group: Prof. Dr. M. Wichmann

#### Finanzierung / Commodores

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Wichmann  
DFG, WI 1792/1

Forschungsmittel der Deutschen Gesellschaft für Zahnärztliche Prothetik und Werkstoffkunde

Industrieförderung: Fa. Cendres & Métaux, Biel, Suisse

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Wichmann, M., Kuntze, W. (1999) Vergleichende Untersuchung zur Aktivierbarkeit konfektionierter Geschiebe. DZZ 54: 438-442

Wichmann, M., Kuntze, W. (1999) Retention and Wear of Precision Attachments. Int J Prosthodont 12: 409-412.

## 2. Instrumentelle und klinische Funktionsdiagnostik und Funktionstherapie

### Bedeutung von kinematischen Kondylenpunkten

Im Hinblick auf neuere Erkenntnisse über die Bewegungseigenschaften menschlicher Kondylen (s. Forschungsbericht 1996-1998) wird zunehmend die Verwendung von sog. kinematischen Punkten als kondyläre Referenz empfohlen. Die anatomische Lage und Bedeutung dieser Punkte sind jedoch unbekannt. Um zu klären, ob kinematische Punkte wie vermutet (Pröschel, Morneburg) den kondylären Ansatzstellen der lateralen Ligamente entsprechen, wurde in Zusammenarbeit mit der Firma Zebris (Tübingen) eine Methode entwickelt, um kinematische Punkte am Patienten zu lokalisieren. In Zusammenarbeit mit der Universität Düsseldorf sollen kondyläre Punkte mit Hilfe von Kernspinaufnahmen der Anatomie der Kondylen zugeordnet werden.

### Relation zwischen Kaukraft und Muskelaktivität bei statischer und dynamischer Kontraktion

Beim Kauen produzieren die Kieferelevatoren eine wesentlich höhere Aktivitäten als beim kräftigen isometrischen Beißen auf ein Dynamometer (Pröschel, Raum). Durch direkten Vergleich von Kaukraft und Muskelaktivität bei implantatgetragenen Brücken (Pröschel, Morneburg) konnte erstmals experimentell belegt werden, daß die zusätzliche Muskelaktivität beim Kauen nicht mit einer Erhöhung der Kaukraft einhergeht. In mehreren Dissertationen (Yamal, Rinne, Groos, Weidemann) wurde nach den Ursachen für die zusätzliche Muskelaktivität beim Kauen gesucht. Es zeigte sich, daß die Arbeitslänge der Muskeln, die Kau- bzw. Kontraktionsgeschwindigkeit sowie die Auswertemethode (RMS - oder Flächenintegriertes EMG) zur Erhöhung der Aktivität beitragen.

### Entwicklung einer neuen Methode zur individuellen Registrierung von Artikulationsparametern

Die Arbeitsgruppe von PD Dr. Pröschel und Dr. Morneburg untersuchte die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten okklusaler Fehler, die bei der Anfertigung von Zahnersatz entstehen, wenn Mittelwerte für die Bewegungsparameter im Artikulator verwendet werden. Der Vorteil der Mittelwertstellungen liegt in der erheblichen Zeitersparnis bei der Behandlung. Im Hinblick auf die Qualitätssicherung von prothetischen Arbeiten geben die Resultate Aufschlüsse über die Notwendigkeit begleitender Maßnahmen zur Erstellung eines funktionell korrekten Zahnersatzes in der Praxis. Bei der Herstellung von Zahnersatz entstehen okklusale Fehler, wenn die Einstellung des Artikulators von den individuel-

len Verhältnissen am Patienten abweicht (Morneburg). Da herkömmliche individuelle Registriermethoden sehr aufwendig sind, wurde in Zusammenarbeit mit der Firma KaVo (Leutkirch) die sog. Artikulator-bezogene Registrierung entwickelt (Pröschel et al.), die eine sehr rationelle und dennoch vollindividuelle Aufzeichnung der Patientenparameter ermöglicht. Die neue Methode führt zu einer Minimierung von okklusalen Fehlern und schafft darüber hinaus die nötige Voraussetzung zur Durchführung von evidenzbasierten, multizentrischen Studien zum klinischen Erfolg von Registriermaßnahmen.

### Klinische Messung von Kaukräften

Die Arbeitsgruppe Pröschel/Morneburg entwickelte einen dreidimensionalen Kraftaufnehmer für in vivo Messungen von Kaukräften und Implantatbelastungen. Die Schwierigkeiten von Kaukraftmessungen, die hier gelöst wurden, bestehen in der geringen Größe des Messaufnehmers bei gleichzeitig hoher Belastbarkeit und der Speicheldichtigkeit zur Vermeidung von Kurzschlüssen. Deshalb liegen international sehr wenige Studien zu diesem Thema vor. Untersucht wurden die Kaukräfte in Abhängigkeit vom Kaugut und die Implantatbelastung in Abhängigkeit von der Kauflächengestaltung. In beiden Fällen zeigten sich erhebliche Einflüsse durch die untersuchten Parameter. Zusätzlich wurden die Ergebnisse mit der Ableitung der Kräfte aus dem Elektromyogramm der Elevatoren verglichen. Da die beiden Verfahren zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen, wurde in weiteren Arbeiten nach physiologischen Ursachen geforscht, die die nahezu doppelt so hohen Kaukräfte der elektromyographischen Methode interpretieren lassen.

### Instrumental and Clinical Diagnosis and Therapy of the Temporomandibular Joint

#### Anatomic meaning of kinematic condylar points

In view of recent insights into the kinematics of human condyles (s. Forschungsbericht 1996-1998), so called kinematic points are increasingly recommended as a condylar reference in international literature. The anatomic location and meaning of such landmarks is however unclear. To investigate whether kinematic points would correspond to the attachments of the lateral ligaments - as proposed by Pröschel and Morneburg - a method for localizing kinematic points in vivo was developed in cooperation with Zebris Co. (Tübingen). In cooperation with the University of Düsseldorf kinematic points shall be related to condylar anatomy using NMR methods.

### Relation between chewing force and muscle activity in static and dynamic contractions

Jaw elevator muscles produce much more activity in natural chewing than in powerful isometric biting on a force transducer (Pröschel, Raum). Direct comparison of chewing force and muscle activity in patients with implant supported partial dentures revealed that the additional muscle activity in chewing was not associated with a likewise increased bite force. Several theses aimed to enlighten the reasons for the additional muscle activity in chewing (Yamal, Rinne, Groos, Weidemann). It turned out that the working length, the movement - and contraction velocity as well as the method of evaluation (RMS - or real integration of EMG) contribute to the increase of muscle activity.

### Development of a new method for individual registration of articulation parameters

In the fabrication of dental restorations, occlusal errors will emerge if the adjustment of the articulator does not correspond to a patient's individual conditions. Since common registration methods are too complicated, a so-called articulator - related registration was developed that enables a more practical yet fully individual registration. This method minimizes occlusal errors and provides necessary support for future evidence - based studies on the clinical success of registration

PD Dr. Pröschel, assisted by Dr. Morneburg investigated the frequency of occlusal errors that would occur while manufacturing dentures with mean-value settings of articulators. Using these settings enables a timesaving therapy. Considering the quality of prosthodontic restorations the results show which kind of measures should be taken to receive functionally properly dentures. The same research group developed a three-dimensional force transducer for measuring chewing forces and implant loadings in vivo. The problems solved with this device are the small dimension together with high loading and the insulation of the wiring. The dependence of chewing forces on food consistency and of implant loading on the occlusal scheme were investigated.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Laboratory of Oral Pathophysiology, University of Utrecht, Niederlande  
Academic Center of Dentistry, Amsterdam, Niederlande

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Pröschel P, Raum J (2000) Preconditions for Estimation of Masticatory Forces from Dynamic Electromyograms and Isometric Bite Force/Activity Relations of Elevator Muscles. *Int J Prosthodont* 14: 563-568

Pröschel P, Morneburg T. (2000) Investigation of a possible relationship between the kinematic axis and the condylar attachment of the lateral ligaments. *J Oral Rehabil* 27: 165-173

Pröschel P, Maul T, Morneburg T. (2000) Predicted Incidence of Excursive occlusal errors in common modes of articulator adjustment. *Int J Prosthodont* 13, 303-310



Hugger A, Holtkamp C, Pröschel P, Drescher D, Stüttgen U. (2001) Die Reproduzierbarkeit der elektronisch ermittelten individuellen Scharnierachsenposition. Dtsch Zahnärztl Z 56: 383-387

### 3. Zahnfarbene Restaurationen. Klinische und werkstoffkundliche Untersuchungen zu vollkeramischen Systemen und Kompositmaterialien

Die klinische Verträglichkeitsprüfung von neuartigen Techniken und Materialien, die als Alternativen zu herkömmlichen Materialien angeboten werden, ist unabdingbar. Daher werden im Rahmen dieses Forschungsvorhabens Kompositverblendmaterialien (Artglass® und Targis/Vectris® im split mouth design) und mittels der Adhäsivtechnik (Syntac classic®) befestigte vollkeramische Restaurationen (Vita Mark II® Feldspatkeramik) hinsichtlich ihrer lokalen Gewebeverträglichkeit sowohl klinisch als auch im Rahmen von histologischen Routineuntersuchungen beobachtet.

Zahnfarbene Kompositverblendmaterialien werden ständig weiterentwickelt und der Indikationsbereich zum Teil in die besonders belasteten tragenden okklusalen Areale von Kronen und Brücken ausgeweitet. Ein im Vergleich zur natürlichen Zahnhartsubstanz stärkerer Verschleiß würde zu okklusalen Interferenzen bis hin zu möglichen Myoarthropatien führen können. Neben umfangreichen in-vitro Testverfahren gibt jedoch nur die klinische Langzeituntersuchung Aufschluss über das Maß und die Art des Verschleißes. Daher wird zur Zeit eine klinische Langzeitstudie (Dauer mindestens vier Jahre) im Split -Mouth Design mit den Materialien Artglass® und Targis/Vectris® durchgeführt.

Ziel weiterer Untersuchung ist es, unter der Verwendung eines CAD/CAM Systems (CEREC®) die klinischen Möglichkeiten einer Zahnhartsubstanz schonenden und biokompatiblen Versorgung mit maschinenbearbeitbaren Keramiken unter Ausnutzung der Adhäsivtechnologie (Klebung) zu untersuchen. Im Rahmen einer klinischen Studie werden vollkeramische Restaurationen, die mittels dreier unterschiedlicher CAD/CAM Systeme hergestellt wurden, verglichen. Die Produkte der Firmen ESPE (LAVA®), Girrbach (Digident®) und Sirona (Cerec inLab®) sollen bewertet werden. Jeweils 10 behandlungsbedürftige Patienten sollen mit Brücken versorgt werden, die mit einem der oben genannten Systeme hergestellt wurden. Im Vordergrund steht die klinische Langzeitbeobachtung (Dauer 4 Jahre) in Bezug auf: (1) Randschluss: Passgenauigkeit, Dichtigkeit, Kariesfreiheit im Kronenrandbereich. (2) Ästhetik: Langlebigkeit der Verblendung und des Übergangs Verblendung/Gerüst. (3) Stabilität und Dimensionierung des Konnektors, Einfluss der Konnektordimensionierung auf die Ästhetik. (4) Plaqueverhalten (=Gewebeverträglichkeit) im Vergleich zu Nachbarzähnen: initial und im Verlauf der Untersuchung. (5) Wirtschaftlichkeit: Anschaffungskosten, Zeitaufwand in der Herstellung

Ein weiterer Teilaspekt stellt die Untersuchung der ästheti-

schen Möglichkeiten von vollkeramischen CAD/CAM gefertigten Restaurationen dar. Maschinenbearbeitbare Keramiken werden als monochromatischer Block zur substanzschonenden Versorgung von Einzelzähnen angeboten. Können diese industriell gefertigten Keramiken mit vom Zahntechniker individuell hergestellten Restaurationen konkurrieren?  
Leiter der Arbeitsgruppe: Dr. Sven Reich

#### Full ceramic restoration

Due to the necessity of testing the biocompatibility of innovative biomaterials in clinical trials, composite veneering materials (Artglass™ and Targis/Vectris™ applying split mouth design) and adhesively luted (Syntac classic™) full ceramic restorations (Vita Mark II™ feldspatic ceramic) are tested intraorally concerning their local biocompatibility. Additionally they are histomorphologically evaluated. The indication of innovative tooth colored veneering materials is spread to stress bearing occlusal areas. Severe wear may lead to occlusal interferences and even to diseases of the whole orofacial masticatory system including the temporo mandibular joint. Therefore the wear of the two veneering composites Artglass™ and Targis/Vectris™ is evaluated in a prospective split mouth designed clinical study.

With respect to preserving natural tooth substance the aim of this clinical trial is to evaluate the possibilities of providing a full ceramic restoration by the use of CAD/CAM technology (CEREC™), machinable ceramics and adhesive luting technique.

The aim of a randomized clinical trial is the in vivo testing of CAD/CAM produced three unit full ceramic bridges. A total of thirty bridges manufactured with three different CAD/CAM systems are investigated with respect to (1) marginal fit, (2) esthetics, (3) dimensions of the connector, (4) plaque adhesion and biocompatibility, (5) economics. Another topic of interest is the investigation of the esthetic performance of machinable ceramics. Can machinable ceramics compete with individually veneered ceramic restorations concerning esthetics?

Head of research group: Dr. S. Reich

#### Finanzierung / Funding

Fa. Sirona, Bensheim.

#### 4. Biomechanische Aspekte prothetischer Suprakonstruktionen auf enossalen Implantaten

##### Zur Spannungsentwicklung beim Befestigen implantatgetragener Brücken

Ziel der Studie ist die Untersuchung der Vor- bzw. Nachteile des Zementierens gegenüber dem Verschrauben 3-gliedriger Brücken gegenüber 5-gliedrigen Brücken, sowie der Einfluss der keramischen Verblendung auf die Spannungsentwicklung.

Während bei zahngetragenen Brücken eine gewisse herstellungsbedingte Ungenauigkeit durch die Anpassungsfähigkeit des Parodontiums ausgeglichen wird, stellt sich bei fest im Knochen verankerten, also osseointegrierten Implantaten die Frage, welcher Herstellungsweg beschritten werden sollte, um die damit verbundenen Spannungen gering zu halten. Weiterhin ist von Interesse, wie die unvermeidbaren Spannungen den Knochen belasten, der das Implantat umgibt. Erste Ergebnisse wurden beim 10. Jahreskongress der EAO in Mailand vom 13. - 15. September 2001 präsentiert.

Leiter der Arbeitsgruppe PD Dr. Dr. S. Heckmann

##### Sofortbelastung von Implantaten

Die Frage der Belastbarkeit eines einheilenden Implantates ist von großem Interesse, da die Sofortbelastung als Behandlungsmöglichkeit immer mehr Befürworter findet. Die dem Patienten daraus entstehenden Vorteile liegen auf der Hand. Implantate mit speziellen rauhen Oberflächen scheinen sich hierfür besonders zu eignen. In diesem Projekt erfolgt die Überprüfung der Implantatstabilität in wöchentlichen Abständen während der Einheilphase. Zur Bestimmung der Implantatfestigkeit werden das bewährte Periotest-Verfahren sowie das neuere Osstell®-Verfahren verwendet. Neben den in vivo Messungen werden auch an verschiedenen konstruierten technischen Modellen Implantatstabilitätsmessungen mit beiden Verfahren durchgeführt, um schließlich eine Empfehlung hinsichtlich zweckmäßiger und zuverlässiger Verwendung machen zu können.

Weiterhin werden Finite Element Rechnungen ausgeführt, um in Zusammenhang mit den von Wilke und Buser erbrachten experimentellen Ausdeh-Ergebnissen das Risiko der Implantatbelastung zu verschiedenen Zeitpunkten des Einheilvorganges abschätzen zu können.

Leiter der Arbeitsgruppe PD Dr. Dr. S. Heckmann

##### Biomechanical aspects of implants

Stress development of cemented and screw retained implant supported FPDs

The aim of this investigation is to measure the development of stress while fixing implant supported superstructures by

luting cements or screws. The study protocol differs between 3-unit bridges and 5-unit bridges. The influence of ceramic veneering on passive fit is also investigated. First results were unexpected because the cement layer was thought to reduce stress development which could not be confirmed. First results have been presented at the EAO meeting in Milan from 13. - 15. September 2001.

##### Immediate loading of implants

Deeper insight into the healing process of dental implants is of interest since immediate loading has obvious clinical advantages and is increasingly proposed as a new method for treatment. Implants with a special surface roughness seem to be advantageous. In this study, implant stability will be measured in weekly intervals during the healing phase using the periotest method and the Osstell® - method. Besides the in vivo measurements, implant stability is also studied with the two methods on technical models in vitro. Using Finite Element calculations, the risk of implant loading during the healing process shall be assessed.

##### Finanzierung / Funding

ITI Research Grant. Projekt-Nr.: 202/2000 SGA

##### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Heckmann, S.M., Heckmann, J.G., Weber, H.-P. (2000) Clinical outcomes of three Parkinson's disease patients treated with mandibular implant overdentures. Clin Oral Impl Res 11: 566-571

Heckmann, S.M. Winter, W., Meyer, M., Weber, H.-P., Wichmann, M.G. (2001) Prosthesis attachment selection and its influence on loading of implant and bearing area. Part 1: In vivo verification of stereolithographic model. Clin Oral Impl Res 12: 617-623

Heckmann, S.M. Winter, W., Meyer, M., Weber, H.-P., Wichmann, M.G. (2001) Prosthesis attachment selection and its influence on loading of implant and bearing area. Part 2: A methodical study using five types of prosthesis attachment. Clin Oral Impl Res 12: 640-647.

#### 5. Erkrankungen der Mundschleimhaut

##### Dysgeusie

Zu den Ursachen des Krankheitsbildes der Dysgeusie (Störung des Geschmackssinnes) liegen bislang wenige Untersuchungen vor. Im vorliegenden Projekt werden bei Dysgeusie-Patienten, die in unsere Sprechstunde überwiesen wurden, Untersuchungs-Parameter erhoben wie gustatorische und olfaktorische Sensitivität, Beck's Depression Index, Blutanalyse etc. und mit den entsprechenden Werten von Kontrollpersonen verglichen, um auf die Ursachen der Entstehung der Dysgeusie Rückschlüsse zu erhalten. Bei Patienten mit Zinkmangel hat sich die Verabreichung von Zink als wirksam erwiesen. Der Nachweis der Wirksamkeit von Zinkgabe bei Patienten, die keinen erniedrigten Zinklevel haben, ist jedoch nicht ausreichend geklärt (Heyneman 1996). Mit der Methodik einer randomisierten klinischen Doppelblindstudie (RCT) wird die Wirksamkeit der Zinkgabe Patienten mit dem Syn-

drom der idiopathischen Dysgeusie untersucht.  
Leiter der Arbeitsgruppe: PD Dr. Dr. S. Heckmann

## Der Einfluss der GABAPENTIN Behandlung auf die Mikrozirkulation der Mundschleimhaut

Die Fragestellung bei dieser Untersuchung ergibt sich aus Vorarbeiten. Bei Patienten mit BMS konnte mittels Laserdoppler-Flowmetrie in Ruhe und nach Aktivierung mit Trockeneis eine abnorme Vasoreaktivität der Schleimhaut festgestellt werden. Unklar ist jedoch, ob diesen Befunden eine ursächliche Bedeutung zukommt oder ob die Befunde Folge der langjährigen Schmerz-Symptomatik darstellen. Da die ersten Befunde einer Therapie mit GABAPENTIN vielversprechend sind soll in einer Anschluss-Untersuchung geprüft werden, ob sich unter der GABAPENTIN-Therapie auch diese mikrozirkulatorischen Befunde normalisieren. Wäre dies der Fall, so käme diesen Befunden eine pathophysiologische Bedeutung zu. Die Fragestellung soll mit der bereits publizierten Methodik (Heckmann et al. in Clin Aut Research und in Pain) angegangen werden.

## Mucosal diseases

### On the etiology of dysgeusia

The etiology of dysgeusia has not yet been investigated on a broad basis. In the present study, parameters like the gustatory and olfactory sensitivity, Beck's Depression Index, blood analysis etc. are compared in dysgeusia patients and in controls. In patients with zinc deficiency, the medication of zinc has proved to be effective. The effectiveness of zinc medication in patients with no decreased zinc levels has not yet been established (Heyneman 1996). In a randomized double-blinded clinical trial (RCT) the efficacy of zinc medication in patients suffering from symptoms of idiopathic dysgeusia is investigated. A research grant of 40 000 has been received by the Wilhelm Sander Stiftung. First results have been presented at the 50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Zahnärztliche Prothetik und Werkstoffkunde, Bad Homburg, May, 17.-19, 2001. The publication of the final results are anticipated for an international peer-reviewed journal in the field of oral medicine.

### The treatment of the BMS-syndrome with GABAPENTIN

The Burning Mouth Syndrome (BMS, Synonyms: Glossodynia) is considered to be a chronic intraoral pain syndrome which is found in women of the peri- and postmenopausal age. The symptomatology can last up to years with a burning oral mucosa mainly in the anterior region of the tongue. The objective of the study is to find a

new therapy in the treatment of BMS patients using the medication of GABAPENTIN which has been effective in the treatment of the neuropathic pain syndromes with a positive effect on the central nerve system (Maurer et al. 1999, Nicholson 2000).

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Professor Thomas Taylor, University of Connecticut, USA

Prof. Dr. H.P. Weber, Harvard University.

Finanzierung / Funding

Wilhelm Sander-Stiftung. Projekt-Nr.: 2001.019.1

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Heckmann, J.G., Hilz, M.J., Hummel, T., Popp, M., Marthol, H., Neundörfer, B., Heckmann, S.M. (2000) Oral mucosal blood flow following dry ice stimulation in humans Clin Auton Res 10: 317-321.

Heckmann, S.M., Heckmann, J.G., Hilz, M.J., Popp, M., Marthol, H., Neundörfer, B., Hummel, T. (2001) Oral mucosal blood flow in patients with burning mouth syndrome Pain 90: 281-286.

#### Anhang / Appendix

##### Berufungen / Appointments

Prof. Dr. Manfred Wichmann, Februar 2000 auf den Lehrstuhl für Zahnärztliche Prothetik der FAU Erlangen-Nürnberg.

##### Habilitationsverfahren

Dr. phil. Dr. med. dent. Siegfried Heckmann, Zur Kraftübertragung auf Implantat und Lager bei der Versorgung der unbezahnten Mandibula. Experimentelle Modellstudien und in vivo-Untersuchung (Mai 2001)

Dr. med. dent. Thomas Morneburg, Die Auswirkung unterschiedlicher Methoden der Gelenkachsbestimmung auf die okklusale Fehler bei Anfertigung von Zahnersatz und auf die Diagnose von craniomandibulären Dysfunktionen (2001)

##### Dissertationen / Doctorate theses

Dr. med. dent. A. Hackenberg, Zur Reproduzierbarkeit von zentrischen Registraten in Abhängigkeit des Werkstoffes. (1999)

Dr. med. dent. Ch. Bauer, Zur Abstützung von Totalprothesen auf zwei oder vier inserierten Implantaten im Unterkiefer. (1999)

Dr. med. dent. G. Gallenz, Zur Funktionsdiagnostik von Dysgnathiepatienten - eine interdisziplinäre Untersuchung. (1999)

Dr. med. dent. B. Hrala, Kollagene im marginalen Weichgewebe von Zahn und Implantat. (1999)

Dr. med. dent. J. Raum, Klinisch - experimentelle Untersuchungen zum Problem der Kaukraftabschätzung aus dem Elektromyogramm der Elevatorenmuskulatur. (1999)

Dr. med. dent. Th. Maul, Häufigkeit okklusaler Interferenzen bei Anfertigung von Zahnersatz in mittelwertig eingestellten Artikulatoren. (1999)

Dr. med. dent. T. Jamal, Biomechanische und muskelphysiologische Einflüsse auf die Kaukraftschätzung aus dem Elektromyogramm der Elevatorenmuskulatur. (1999)

Dr. med. dent. M. Nagengast, Der Mundöffnungsreflex am Implantat. Eine klinische Studie. (2000)

Dr. med. dent. H. Rinne, Zum Einfluss der Kontraktionsdynamik auf die Kaukraftschätzung aus dem Elektromyogramm der Elevatoren. (2001)

Dr. med. dent. P. Weidemann, Einfluss unterschiedlicher Auswertemethoden auf die Kaukraftschätzung aus dem Elektromyogramm der Elevatoren. (2001)

Dr. med. dent. B. Groos, Das zeitliche und örtliche Auftreten von Aktivitätsamplituden bei unterschiedlich schnellen isometrischen und dynamischen Kraftentfaltungen der Kaumuskulatur. (2001)

Dr. med. dent. T. Bär, Passung von subgingival endenden Kronen - Toleranzgrenzen und Auswirkungen auf das marginale Parodontium. (2001)

Dr. med. dent. S. Heckmann, Mikroanalytische Untersuchungen von Reibkorrosionsprodukten ausgewählter Dentallegierungen. (2001)

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. M. Wichmann

Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Zahnärztliche Prothetik und Werkstoffkunde Prof. Im Direktorium der „Akademie Praxis und Wissenschaften“ der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
Beirat des Bayerischen Landesverbandes Implantologie.

Dr. Ingrid Staehle

Vorstand des Arbeitsgemeinschaft für Psychosomatik in der Zahnheilkunde innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Dentsply Förderpreis der Bundeszahnärztekammer der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde und Dentsply International an Herrn Boris Hrala für die von Prof. Dr. Müller betreute Promotionsarbeit: Histomorphologische Untersuchung der Extrazellulärmatrix des marginalen Weichgewebes um Zähne und Implantate (1999)

Posterpreis an Dr. J. Raum (2000)

IJP Award: Auszeichnung für die zweitbeste Veröffentlichung im Jahr 2001 im International Journal of Prosthodontics, an P. Pröschel und J. Raum für „Preconditions for Estimation of Masticatory Forces from Dynamic Electromyograms and Isometric Bite Force/Activity Relations of Elevator Muscles“, J Prosthodont 14, (2001) 563 - 568 (2001)

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Reich S. Abteilung f. Zahnärztliche Prothetik der FAU in Erlangen am 10. und 11.11.99

„Novum“- Kursus Implantologie. Zusammen mit der Poliklinik für Mund-, Kiefer- Gesichtschirurgie. Wichmann, M. Erlangen, 28.02.2001.

Curriculum Implantologie, Implantatprothetik. Wichmann, M. Erlangen, 13. - 14. Juli 2001.

Kursus Implantologie (zusammen mit der Poliklinik für Mund-, Kiefer- Gesichtschirurgie). Wichmann, M. Erlangen, 14./15.09.2001.

Cerec 3 Seminar für Kollegen der Abteilung, Reich, S. 30./31.11.2001 Abteilung f. Zahnärztliche Prothetik der FAU in Erlangen

Prothetische Versorgung nach Augmentation und Implantation. Interdisziplinäre Fortbildungsveranstaltung im Rahmen des Curriculum Implantologie der BLZK, Wichmann M. 07./08.12.2001.



## Poliklinik für Kieferorthopädie Lehrstuhl für Zahn-, Mund und Kieferheilkunde, insbesondere Kieferorthopädie

Department of Orthodontics and Orofacial Orthopedics  
Chair of Orthodontics

Glückstrasse 11, D-91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131/85-33643  
Fax: ++49 (0)9131/85-32055

Prof. Dr. Ursula Hirschfelder  
Tel.: ++49 (0)9131/85-33643  
Fax: ++49 (0)9131/85-32055  
E-Mail: ursula.hirschfelder@kfo.imed.uni-erlangen.de  
Dr. med. dent. Klaus Hertrich  
Tel.: ++49 (0)9131/85-36779  
Fax: ++49 (0)9131/85-32055  
E-Mail: klaus.hertrich@kfo.imed.uni-erlangen.de

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail-user	Telefon
Hirschfelder, Ursula <i>Vorstand der Klinik / Chair of the Department</i>	Prof. Dr. med. dent.	ursula.hirschfelder@	-33643
Hertrich, Klaus	Dr. med. dent.	klaus.hertrich@	-36779

### Forschungsschwerpunkte

- Visualisierung komplexer kraniofazialer Fehlbildungen unter Einsatz der modernen Bildgebung
- Lippen-Kiefer-Gaumenspalten
- Evaluierung morpho-funktioneller Zusammenhänge
- Materialwissenschaftliche Untersuchungen
- Beurteilung der Oberflächenmorphologie von Zähnen nach Bracketentfernung
- Evaluierung psychosomatischer Zusammenhänge in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
- Ergebnisbewertung interdisziplinärer Therapiekonzepte
- Untersuchung morpho-funktioneller Zusammenhänge zwischen Wirbelsäulenfehlbildungen und Muskelerkrankungen und dem Aufbau des Gesichtsschädels
- Prospektive und retrospektive qualitätsorientierte Evaluierung kieferorthopädischer Therapiekonzepte
- Distractionsosteogenese

### Research Focus

- 3D-Visualisation of craniofacial abnormalities using modern imaging techniques
- Scientific studies on clefts of the lip, alveolar and palate
- Scientific studies on correlation between form and function within the craniofacial complex of morpho-functional coherence
- Scientific examinations on orthodontic adhesive materials
- Scanning electron microscopy assisted evaluation of teeth surfaces after the removal of brackets
- Evaluation of psychosomatic questions in dentistry
- Result evaluation of interdisciplinary therapy concepts
- Investigation of morpho-functional relationships between spinal column viations or myopathy and deformities of the facial skeleton
- Quality based on evaluation of orthodontic treatment concept
- Distractionosteogenesis

## 1. Visualisierung und morphometrische Beurteilung komplexer kraniofazialer Fehlbildungen (Computertomographie, Sonographie)

Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Schwerpunkte werden kraniofaziale Fehlbildungen und Asymmetrien verstärkt unter Einsatz moderner bildgebender Untersuchungsverfahren differenzialdiagnostisch typisiert. Dabei kommen neue Analysemethoden zur Anwendung. Unter Einsatz einer neuen CT-Auswertungssoftware (Voxim®) werden vorhandene CT-Daten neu evaluiert. Durch die Möglichkeit dreidimensionale Messungen vornehmen zu können, werden sich neue Erkenntnisse über die Gesichtsmorphologie bei kraniofazialen Fehlbildungen ergeben. Ergänzt wird die morphometrische Evaluierung des Gesichtsskeletts durch Anwendung der VRT-Technik (Volum Rendering Technik) zur Darstellung der Muskelvolumina anhand von CT-Datensätzen.

### Visualisation and morphometrical evaluation of complex craniofacial deformities

In context of these scientific emphasis craniofacial deformities and asymmetries are characterized by using modern imaging techniques with respect to differential diagnostic typed with application of modern picturegiven investigation diagnostic. New analysis methods are used. In context with the application of a new CT software (Voxim®) available CT data are reevaluated. The possibility of three-dimensional measurements will arise new realizations concerning the face morphology in cases of craniofacial deformities. The anatomically based evaluation of the facial skeleton is completed by application of the new VRT technique (Volume Rendering technique) for the representation of the muscle volumes on the basis of CT data records.

#### Finanzierung / Funding

Kostenlose Bereitstellung neuester CT-Geräte durch die Firma Siemens, Medizinische Technik, Unternehmensbereich Computertomographie.

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hertrich, K., Hirschfelder, U., Bewersdorff, A. (1999) Three-dimensional Cephalometric Error Analysis Using The Digigraph™ Workstation. *Europ J Orthodont* 21: 591-592.

Joachim, M., Hirschfelder, U., Hirschfelder, H. (1999) Image Quality in 3D-CT of the Facial Skeleton considering the Exposure dose. *Europ J Orthodont* 21: 594

Böhm, B., Hirschfelder, U. (2000) Localization of Lower Right Molars in a Panoramic Radiograph, Lateral Cephalogram and Dental-CT. *J Orthofac Orthop / Fortschr Kieferorthop* 61: 237-244.

## 2. Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Im Rahmen der laufenden Projekte wird die Gesichtsschädelentwicklung von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten nach sekundärer Osteoplastik im Rahmen einer Langzeit-

studie bewertet. Ein weiteres Projekt befasst sich mit der messtechnischen Erfassung der Pneumatisation des Felsenbeines und des Processus Mastoideus anhand computertomographischer Daten in Relation zu dem Hörvermögen der betroffenen Patienten.

Ferner wird das Ergebnis der Wachstumssteuerung im Rahmen der kieferorthopädischen Primärtherapie bei Säuglingen mit LKG-Spalten evaluiert.

### Cleft lip palates (CLP)

In the framework of a long-term study a current project is to evaluate the facial development in cases with cleft lip palates also according to secondary osteoplasty. A further project deals with a measurement system of the Pneumatisation of the petrosus bone and the Processus mastoideus on the basis of computertomographic data in relation to the faculty of Phoniatics and Pädaudiology. Furthermore the result of a growth control study of the upper jaw development is evaluated in the context to the early orthodontic therapy with babies with cleft lip palates.

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hirschfelder, U., Hirschfelder, H. Upper Cervical Spine Malformations in Cleft Lip and Palate Patients. *Europ J Orthodont*; 22 :448

## 3. Evaluierung mopho-funktioneller Zusammenhänge

Im Rahmen eines laufenden Projektes werden derzeit funktionelle Abläufe im Kiefer-Gesichtsbereich unter Anwendung der Sonographie und Elektromyographie in Relation zum skelettalen Aufbau des Gesichtsschädels beurteilt.

### Evaluation of mopho-functional connections

In context of a current project functional sequences with the maxillo-facial complex are evaluated by applications of sonographic and electromyography procedures. Material-scientific investigations

## 4. Materialwissenschaftliche Untersuchungen

Es sind derzeit wissenschaftliche Projekte initiiert, mit denen die Haftfestigkeit verschiedener Adhäsivmaterialien, sowie die Haftfestigkeit von verschiedenen Keramikbrackets getestet werden. Dieses Projekt wird durch die Industrie gefördert. In diesem Rahmen wird auch die Oberflächenmorphologie von Zähnen nach Entfernung von Keramikbrackets mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie untersucht.

## Material-scientific Investigations

There are at present scientific projects dealing with the adhesive bond strength of different adhesive materials are tested, as well as the adhesive bond strength using different ceramic brackets. This project is promoted by the industry. Within this framework also the touts surface is examined by using scanning electron microscopy.

### Finanzierung / Funding

Fa. 3M Unitek - Inter Unitek GmbH, „Materialwissenschaftliche Untersuchungen zur Haftfestigkeit von Keramikbrackets“ und „Haftfestigkeitsuntersuchungen unter Verwendung verschiedener Polymerisationslampen“

## 5. Qualitätsorientierte Evaluierung kieferorthopädischer Therapiekonzepte

Im Rahmen des im Jahre 2000 eingeführten Qualitätsmanagementsystems werden Studien zur Evaluierung des kieferorthopädischen Behandlungserfolges unter Anwendung international gültiger Indizes durchgeführt.

### Quality based on evaluation of orthodontic treatment therapy concepts

In the context of the introduced quality management system in 2000 studies are executed on the evaluation of orthodontical handling success with application internationally valid indices.

## 6. Distractionsosteogenese

Im Rahmen eines laufenden Forschungsprojektes werden Langzeitstudien zur Gesichtsschädelentwicklung nach Mittelgesichts- und Unterkieferdistractionen anhand von Fernröntgenseitenbildern vorgenommen.

### Distractionosteogenesis

In the context of a current research project long term studies are made on facial development of distraction osteogenesis of the midface and the mandible on the basis of lateral telerradiographs.

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

KeBler, P., Wiltfang, J., Schultze-Mosgau, S., Hirschfelder, U., Neukam, F.W. (2001) Distraction osteogenesis of the maxilla and midface using a subcutaneous device: Report of four cases. British J Oral and Maxillofacial Surgery 39: 13-21.

### Anhang / Appendix

#### Dissertationen / Doctorate theses

Hofmann, Heidrun, Untersuchungen zum Zusammenhang von kleinen Handskelettanomalien und Zahnfehlagen. (1999)

Joachim, Marianthi, Bildqualität von 3D- und Dental-CT Bildrekonstruktionen des Schädels unter Berücksichtigung der Dosis. (1999)

Sellerer, Steffen, Bestimmung der Zahnangulation im Dental-CT bei nichtkonstanten Untersuchungsparametern. (1999)

Stephan, Maike, Sonographische Untersuchungen des Musculus masseter in Ruhe und Funktion in Abhängigkeit zum chronologischen und zum skelettalen Alter. (1999)

Wuttig, Mario, Sonographische Untersuchung des Muskulus masseter in Ruhe und Funktion in Abhängigkeit vom Alter. (1999)

Bigalke, Christopfer, Die Kaumuskulatur im CT-Bild (Normalwerte und Verlängerungen bei asymmetrischem Gesicht) (2000)

Joppich, Frank, Untersuchung zu Veränderungen der Schädelbasis bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Eine Untersuchung anhand von Fernröntgenbildern (2000)

Maier, Erich, Bisslagebestimmung unter Verwendung des Digi GraphTM im Vergleich zur Fernröntgenanalyse. (2000)

Gensler, Jan, Klinische Untersuchung zur dreidimensionalen Kephalmetrie mit dem Digi GraphTM. (2001)

Leininger, Andreas, Schädelbasismorphologie bei Progenie. (2001)

#### Abgeschlossene Facharztausbildung

Dr. Genderski, Bernd (1999)

Dr. Köhn, Michael (1999)

Dr. Neuhaus, Christiane (1999)

Dr. Reidegeld, Ulrike (1999)

Dr. Sellmann, Heiko (1999)

Dr. Eberhard, Heike (2000)

Dr. Heymer, Anne (2000)

Dr. Sellerer, Stefan (2000)

Dr. Stephan, Maike (2000)

Dr. Wulff, Steffen (2000)

Dr. Nakovics, Tanja (2001)

Dr. Stephan, Maike (2001)

ZA Wuttig, Mario (2001)

#### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. Dr. U. Hirschfelder

Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie (DGKFO)

Arbeitsgemeinschaft für Röntgenologie in der DGZMK

Arbeitsgemeinschaft für Grundlagenforschung in der DGZMK

Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie in der DGZMK

Mitarbeit in der Bayerischen Landes Zahnärztekammer: Prüfung der Gleichwertigkeit

European Orthodontic Society (EOS)

World Federation of Orthodontic

American Orthodontic Society

#### Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

5.-6.10.2001 Jahrestagung des Arbeitskreises Psychologie und Psychosomatik in der Zahnheilkunde

#### Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Somatom Volume Zoom - Gerät steht bei Fa. Siemens in Forchheim, Leihbenutzung



## Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF)

Interdisciplinary Center for Clinical Research

### Sprecher / Speaker

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Joachim R. Kalden  
Direktor der Medizinischen Klinik III mit Poliklinik  
Krankenhausstrasse 12, D-91054 Erlangen

### Stellvertretender Sprecher

Prof. Dr. med. Bernhard Fleckenstein  
Vorstand des Instituts für Klinische und Molekulare  
Virologie  
Schlossgarten 4, D-91054 Erlangen

### Geschäftsführung

Dipl.-Volksw. Katrin Faber  
Maximiliansplatz 2, D-91054 Erlangen

1. Förderperiode: 01.10.1996 - 30.09.1999
  2. Förderperiode: 01.10.1999 - 30.09.2002
  3. Förderperiode: 01.10.2002 - 30.09.2004
- Anzahl der beteiligten Wissenschaftler: etwa 100

Das Leitthema des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung: **Genese, Diagnostik und Therapie von Entzündungsprozessen** basiert auf langwierigen wissenschaftlichen Vorleistungen an der Medizinischen Fakultät und hat sich vor allem aus den vorhandenen Sonderforschungsbereichen entwickelt. Nach einer erfolgreichen ersten und zweiten Förderperiode steht derzeit die Begutachtung der dritten Förderperiode an.

Mit der Etablierung des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung konnte in der Medizinischen Fakultät die Akzeptanz für eine interne Evaluierung von Forschungsvorhaben erheblich verbessert und erweitert werden. Zusätzlich hat die erfolgreiche Entwicklung des Zentrums ohne jeden Zweifel zu einer Profilbildung der Medizinischen Fakultät im Bereich der Entzündungsforschung beigetragen. Für die Entwicklung der wissenschaftlichen Inhalte des Zentrums ist als positiv zu vermerken, dass nach der Aufbauphase vom 01.10.1996 bis 30.09.1999 der Anteil an klinischen Institutionen gegenüber der ersten Begutachtung deutlich erhöht werden konnte. Zu der für Mai 2002 terminierten Begutachtung stellen sich insgesamt 12 Kliniken und 8 klinisch-theoretische Institute der Beratung durch den wissenschaftlichen Beirat.

Die **inhaltliche Schwerpunktsetzung** des IZKF's hat sich in den vergangenen Jahren nicht wesentlich geändert. Die bestehenden Projektbereiche sind:

- A) Mikrobielle Erreger und entzündliche Erkrankungen
- B) Akute und chronische Entzündungsprozesse des Gefäßsystems
- C) Therapieforschung bei entzündlichen Erkrankungen
- D) Osteoarthritis

Zu diesen 4 definierten Schwerpunkten des Zentrums haben sich seit 1999 mit Beginn der zweiten Förderperiode zusätzlich folgende thematorientierte Forschungsgebiete definieren lassen:

1. Apoptose bei Entzündungsprozessen
2. Extrazelluläre Matrix
3. Zelldifferenzierung und Zellmigration
4. Arthrose

In diesen Querschnittsbereichen hat sich eine sehr enge, zum Teil methodisch orientierte, zum Teil aber auch wissenschaftliche Interaktion zwischen Klinikern und Nichtklinikern entwickeln lassen, was mit zu gemeinsam formulierten Neuanträgen im Sinne von Tandemprojekten mit einem Antragsteller aus der Klinik sowie aus dem nichtklinischen Bereich geführt hat.

Eines der Hauptanliegen des IZKF's bleibt die **Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses**. So konnten zum 1.1.1999 zwei Nachwuchsgruppen nach entsprechender Begutachtung



unter Einbeziehung der Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates etabliert werden. Nachwuchsgruppe 1: Chemokine und Chemokinrezeptoren bei Infektionserkrankungen, Leitung: PD Dr. Heinrich Körner. Nachwuchsgruppe 2: Zelluläre Interaktion mit Basalmembran bei Entzündungsprozessen, Leitung: Frau PD Dr. Lydia Sorokin

Beide Nachwuchsgruppen haben in ihren Bereichen sehr erfolgreich gearbeitet, wobei der Fokus der Arbeiten der Nachwuchsgruppe 1 auf der TNF-abhängigen Reifung dendritischer Zellen und der sekundären reifungsabhängigen Migration dieser Zellen liegt. Diese Studien werden am Modell der experimentellen Infektion der Maus mit den Parasiten *L. major*, der experimentellen Leishmaniose durchgeführt. Im Zentrum des Studiums der 2. Arbeitsgruppe steht die Rolle unterschiedlicher Isoformen von Laminin in der Entwicklung der extrazellulären Matrix sowie die Bedeutung von Laminen bei Entzündungsprozessen. Auf Grund ihrer auch international anerkannten Arbeit hat Frau PD Dr. Lydia Sorokin einen Ruf auf einen Lehrstuhl für Bindegewebsforschung an die Universität Lund erhalten.

Eine dritte Nachwuchsgruppe zur Thematik „Somatische Gentherapie“ ist derzeit ausgeschrieben und soll noch 2002 besetzt werden.

Die Nachwuchsgruppen sind in ausgezeichneter Weise in dem neu erstellten Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin in der Glückstrasse untergebracht. Mit der Ansiedlung in diesem Zentrum ist eine enge Interaktion mit den dort vorhandenen Lehrstühlen und C3-Abteilungen aus dem Bereich der Bindegewebsforschung, der Immunologie sowie der Onkologie ermöglicht.

Neben der Etablierung der Nachwuchsgruppen steht eine Reihe von Rotationsstellen im Zentrum zur Verfügung, die besonders den Klinikern dazu dienen sollen, für gewisse Zeitabstände in das Labor zu rotieren, um ihre wissenschaftlich in das Zentrum eingebrachten Projekte erfolgreich bearbeiten zu können. Eine steigende Akzeptanz dieser Rotationsstellen ist deutlich.

Um dem Zentrum auch über das Jahr 2004, nach Beendigung der anteiligen Bundesfinanzierung, die notwendige Flexibilität in der Fortführung der wissenschaftlichen Schwerpunkte zu geben, wurde eine **Strategiekommission** gegründet, die sich unter dem Vorsitz von PD Dr. Körner mit Fragen der Nachwuchsförderung, der Eingliederung neuer wissenschaftlicher Schwerpunkte befasst und diskutiert und ein einmal jährlich stattfindendes Doktorandenseminar, zu dem Doktoranden aus allen wissenschaftlichen Verbänden der Medizinischen Fakultät eingeladen werden, etabliert hat. Die Strategiekommission setzt sich aus jüngeren Wissenschaftlern des Zentrums, aus einem älteren Wissenschaftler aus dem Bereich der Medizinischen Fakultät sowie einem Wissenschaftler aus der Nachbaruniversität Würzburg, einem Lehrstuhlinhaber mit entsprechenden Erfahrungen in dem Themabereich des Zentrums, zusammen.

Die zentrumsfördernden Mechanismen werden abgerundet

durch die Etablierung eines Visiting Professor Programms, sowie durch die Planung eines alle 2 Jahre stattfindenden internationalen wissenschaftlichen Kolloquiums.

Im folgenden ist eine **kurze Zusammenfassung der derzeitigen wissenschaftlichen Schwerpunkte** gegeben:

**Schwerpunkt A** „Mikrobielle Erreger und entzündliche Erkrankungen“ konzentriert sich auf eine Analyse von Mechanismen, die zu einer Borreliarthritis führen bzw. eine Neuroborreliose induzieren. Studiert werden T-Zell-Subpopulationen, wobei besonders die Involvierung von Th1- und Th2 CD4 positiven Zellen steht. Ein Mausmodell zum Studium einer Borrelieninfektion konnte erfolgreich entwickelt werden. Neue Projekte in diesem Bereich befassen sich mit Abwehrmechanismen bei der Tuberkulose, bei der Infektion mit Ehrlichien sowie bei Pilzkrankungen.

**Schwerpunkt B** „Akute und chronische Entzündungsprozesse des Gefäßsystems“ fokussiert sich auf Projekte, die die Infektion von Endothel- und Muskelzellen mit Cytomegalovirus studieren und untersuchen, in wie weit eine solche Infektion von pathogenetischer Relevanz für die Entwicklung entzündlich proliferativer Gelenkerkrankungen ist. Weiter beinhaltet dieser Schwerpunkt Projekte aus dem Bereich der Rheumatologie, der Hypertonieforschung sowie pathogenetisch orientierten Studien bei chronischen Nierenerkrankungen, Autoimmunopathien und chronisch fibrosierende Entzündungsprozessen an dem Beispiel der chronischen Leberentzündung.

**Der Schwerpunkt C** „Therapieforschung bei entzündlichen Erkrankungen“ hat sich erheblich erweitern lassen, neben Projekten zur Entwicklung neuer Vektoren für eine somatische Gentherapie stehen Ansätze für eine Peptidvaksinierung bei blasenbildenden Hauterkrankungen sowie bei der Sprue. Weiterhin werden Kombinationstherapien von unterschiedlichen immunsuppressiv wirkenden Medikamenten in ihren Wirkmechanismen analysiert inklusive neuer, sog. biologisch aktiver Substanzen, die proinflammatorische Zytokine blockieren.

**Im Schwerpunktbereich D** „Osteoarthritis“ konzentrieren sich die vorhandenen Teilprojekte auf die Erforschung molekularer und zellulärer Prozesse der Knorpeldegeneration und -regeneration am Beispiel der Osteoarthritis. Mit der Untersuchung wird das Ziel verfolgt, Grundlagen für neue Diagnose- und Therapieverfahren zu entwickeln.

The major topic of the Interdisciplinary Center for Clinical research Genesis, Diagnostics and Therapy of Inflammation Processes is based on previously ongoing research activities on the Medical Faculty. The chosen research foci (A) microbial agents and inflammatory diseases, (B) acute and chronic inflammation processes of the vascular system, and (C) therapy research on inflammatory diseases represent existing structures of clinical institutes and departments. They are orientated in addition on already existing

extramural funded research institutions. The establishment of the Interdisciplinary Center for Clinical Research aims to contribute to an entire concept of an intensified clinical research on the topic "inflammation" in a forced and interdisciplinary manner.

With the establishing of the Interdisciplinary Center for Clinical research for the first time an internal evaluation of scientific projects has been accepted by the faculty members. In addition, the prosperous development of the center has without any doubt majorly contributed to the profile finding of the Medical Faculty with respect to research activities in the area of inflammation. With the third evaluation in May this year by the external advisory board, it is remarkable to note that the number of clinical institutions trying to participate with projects within the interdisciplinary center for clinical research has steadily increased. Thus, for the forthcoming evaluation projects from 12 clinics and 8 theoretical clinical institutions are awaiting for the recommendations from the external Scientific Advisory Board.

Besides the already mentioned and defined four major research areas, four cross sectional topics could be defined in which scientists from the different projects intensively cooperate. These topics are:

1. Apoptosis involved in inflammatory processes
2. Extracellular matrix
3. Cell differentiation and migration
4. Osteoarthritis

Within these topics of common interest a fruitful and partly methodological orientated cooperation has been developed. This has resulted after all in applications of so-called tandem projects in which one of the applicants comes from a theoretical institution with a partner from a clinical department.

Special interest has always been focussed on the support and development of young scientists. In this respect, the center successfully established together with the Scientific Advisory Board two Junior Research Groups which started in January 1999.

Junior Research Group I: chemokine and chemokine receptors and their implication in infectious diseases, Head: PD Dr. Heinrich Körner.

Junior Research Group II: cellular interaction with the base and membrane within inflammatory processes, Head: Ms. PD Lydia Sorokin.

Both Junior Research Groups have been extremely successfully. Thus Ms. PD Lydia Sorokin has accepted an offer for a full-term Professorship at the Lund University.

Beside the establishment of Junior Research Groups, rotation positions are available for clinical colleagues who would like to rotate for a certain period of time out of their clinical duties in the laboratory to successfully pursue their scientific projects.

To guarantee flexibility with special emphasis on the promotion of young scientists also beyond the year 2004, that is when the financing of the center will be fully taken over by the University Hospital, a strategy committee was established. The chairmen of this committee is PD Dr. Körner, one of the Heads of the Junior Research Groups. Dr. Körner has successfully established a one-year seminar for all MD and PhD students being active in the different research programmes of the Medical Faculty. These student meetings in the so-called Fiebiger Center presenting data in form of posters or presentations - has turned out to be very successful to promote the interactions of the young scientists being actively involved in the different research projects of the Medical Faculty.

As already indicated the major research areas have not changed tremendously. Thus, the scientific activities which have been described in the the previous research report in the project areas A, B, C and D have not changed with exception of B where the increase of clinical projects is remarkable.

#### Finanzierung / Funding

Die erfolgreiche Entwicklung des IZKF's mit der sich abzeichnenden zentralen Stellung in der Förderung der interdisziplinären klinischen Forschung an der Medizinischen Fakultät hat dazu geführt, dass das Zentrum auch über die Beendigung der Bundesfinanzierung im Jahre 2004 hinaus, an der Fakultät durch Landesmittel unterstützt, fortgeführt werden wird.

### Nachwuchsgruppe: Chemokine und Chemokinrezeptoren bei Infektionserkrankungen / Junior Research Group: Chemokines and Chemokine Receptors in Infectious Diseases

#### Ansprechpartner / Contact

**Dr. Heinrich Körner**

**Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin  
Glückstrasse 6, D-91054 Erlangen**

**Tel: ++49 (0)9131/85-39312**

**Fax: ++49 (0)9131/85-39311**

**E-Mail: [hkoerner@molmed.uni-erlangen.de](mailto:hkoerner@molmed.uni-erlangen.de)**

Die Aufgabe des Immunsystems, eine Ausbreitung von Pathogenen zu verhindern, kann nur durch eine schnelle und zielgerichtete Rekrutierung von Effektor-Zellen zum Ort einer Entzündung erfüllt werden. Die Rekrutierung wird durch Adhäsionsmoleküle und Chemokine bewirkt und von proinflammatorischen Zytokinen gesteuert. Die molekulare Regulation der Zellmigration, die während einer Entzündung

stattfindet, ist in den letzten Jahren in den Mittelpunkt des Interesses gerückt.

Der Fokus der Arbeiten liegt erstens auf der TNF-abhängigen Reifung dendritischer Zellen und der sekundären reifungsabhängigen Migration dieser Zellen. Dieser Aspekt wird in der experimentellen Infektion der Maus durch den Parasiten *L. major*, der experimentellen Leishmaniose, analysiert. Zweitens wird das TNF-induzierte Chemokin LARC und sein Rezeptor CCR6 untersucht. Dafür verwenden wir das "gene targeting" und etablieren eine LARC-negative Maus und analysieren außerdem das Bindungsverhalten von rezirkulierenden B Zellen (CCR6-positiv) auf Endothelioma-Zellen, die LARC TNF-induziert exprimieren. Drittens wird die Abhängigkeit des B Zell-Homings zu den B Zellfollikeln in Milz und Lymphknoten von verschiedenen TNF und LT-induzierten Chemokinen in unterschiedlichen Knockoutmodellen untersucht. Diese Projekte untersuchen auf einer zellulären Ebene das geordnete Zusammenspiel von proinflammatorischen Zytokinen und lokalen Mediatoren. Sie dienen dazu, das Verständnis der Mechanismen zu vertiefen, die eine effektive Zellmigration von Entzündungszellen aus der Peripherie in das entzündete Gewebe und wieder zurück in die Organe des lymphatischen Systems regulieren.

The central task of the immune system, to confine and destroy invading pathogens, can only be met when inflammatory cells can be recruited fast and efficiently to the site of the invasion. This recruitment depends on the presence of adhesion molecules and chemokines and is regulated by pro-inflammatory cytokines. Over the last years research has focused on the molecular mechanisms involved in regulating this inflammatory cell migration. Our work is focused on the TNF-mediated maturation of dendritic cells and the secondary maturation-dependent migration of these cells. This aspect of immunity is studied in the experimental model of a parasitic infection, the murine cutaneous leishmaniasis. A second project is the investigation of the TNF-induced chemokine LARC and its receptor, CCR6. We use gene targeting to establish a LARC-deficient mouse strain and analyse furthermore, the adhesion of recirculating B cells to endothelioma cells which express LARC after activation with TNF. Our third project is the analysis of B cell migration to the follicles of spleen and lymph node that is regulated by different TNF and LT-induced chemokines in gene deficient mouse strains. These projects investigate the interaction of pro-inflammatory cytokines and local mediators on a cellular level. They are designed to deepen our understanding of the mechanisms that regulate efficient cell migration of inflammatory cells from the periphery to the site of inflammation and back to the secondary lymphoid organs.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Jon Sedgwick, DNAX Research Laboratories, Palo Alto, USA

Prof. Mark Smyth, Austin Institute, Melbourne, Australien

Dr. Matthew Cook und Prof. Antony Basten, Centenary Institute, Sydney, Australien

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Körner  
DFG, Ko-1315/3-1 und 3-3

Laufzeit: 6/1998-12/ 2000 und seit 1/2001

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Körner  
IZKF, Nachwuchsgruppe 1

Laufzeit: Seit 4/1999

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Körner  
DFG, Ko-1315/4-1

Laufzeit: 9/2000-8/2002

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bean A. G. D., Roach D. R., Briscoe H., France M. P., Körner H., Sedgwick J. D., W. J. Britton (1999) Structural deficiencies in granuloma formation in tumor necrosis factor gene-targeted mice underlie a heightened sensitivity to aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J. Immunol.* 162: 3504-3511.

Ching L. M., Goldsmith D., Joseph W. R., Körner H., Sedgwick J. D., B. C. Baguley (1999) Induction of intratumoral tumor necrosis factor (TNF) synthesis and hemorrhagic necrosis by 5,6-dimethylxanthone-4-acetic acid (DMXAA) in TNF knockout mice. *Cancer Res.* 59: 3304-3307.

Hayder H., Blanden R. V., Körner H., Riminton D. S., Sedgwick J. D. and A. Müllbacher (1999) Adenovirus-induced liver pathology is mediated through TNF receptors I and II but is independent of TNF or lymphotoxin. *J. Immunol.* 163: 1516-1520.

Ngo V. N., Körner H., Gunn M. D., Schmidt D. S., Riminton D. S., Cooper M. D., Browning J. L. Sedgwick J. D., J. G. Cyster (1999) Lymphotoxin  $\alpha/\beta$  and tumor necrosis factor are required for stromal cell expression of homing chemokines in B and T cell areas of the spleen. *J. Exp. Med.*, 189: 403-412.

Smyth M. J., Johnstone R. W., Cretney E., Haynes N. M., Sedgwick J. D., Körner H., Poulton L. D., A. G. Baxter (1999) Multiple deficiencies underlie NK cell inactivity in Lymphotoxin- $\alpha$  gene-targeted mice. *J. Immunol.* 163: 1350-1353.

Körner H., Cretney E., Wilhelm P., Kelly J. M., Röllinghoff M., Sedgwick J. D., M. J. Smyth (2000) Tumor necrosis factor sustains the generalized lymphoproliferative disorder (gld) phenotype. *J. Exp. Med.* 191: 89-96.

Reich A., Körner H., Sedgwick J. D., H. Pircher (2000) Immune down-regulation and peripheral deletion of CD8 T cells does not require TNF receptor-ligand interactions nor CD95 (Fas, APO-1). *Eur. J. Immunol.* 30: 678 - 682.

Sedgwick J. D., Riminton D. S., Cyster J. G., H. Körner (2000) Tumour necrosis factor: A master-regulator of leucocyte movement. *Immunol. Today* 21, 110-113

Gabor M. J., Sedgwick J. D., Lemckert F. A., Godfrey D. I., H. Körner (2001) Lymphotoxin controls  $\alpha E\beta 7$ -integrin expression by peripheral CD8+ T cells. *Immunol. Cell Biol.* 79: 323-331.

Körner H., Winkler T. H., Sedgwick J. D., Röllinghoff M., Basten A., M. C. Cook (2001) Recirculating and marginal zone B cell populations can be established and maintained independently of primary and secondary follicles. *Immunol. Cell Biol.* 79: 54-62.

Ruuls S.R., Hoek R. M., Ngo V. N., McNeil T., Lucian L. A., Janatpour M. J., Körner H., Scheerens H., Hessel E. M., Cyster J. G., McEvoy L. M., J. D. Sedgwick (2001) Membrane-Bound TNF Supports Secondary Lymphoid Organ Structure but Is Subserving to Secreted TNF in Driving Autoimmune Inflammation. *Immunity* 15: 533-543.

Wilhelm P., Ritter U., Labbow S., Donhauser N., Röllinghoff M., Bogdan C, H. Körner (2001) Rapidly Fatal Leishmaniasis in Resistant C57BL/6 Mice Lacking Tumor Necrosis Factor. *J. Immunol.* 166: 4012-4019.

## Sonderforschungsbereich 263: Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität

DFG Collaborative Research Centre 263: Immunological Mechanisms in Infection, Inflammation and Autoimmunity

Sprecher / Speaker:

**Prof. Dr. Martin Röllinghoff**

Institut für klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene

Wasserturmstraße 3/5, D-91054 Erlangen

Tel.: ++49 (0)9131/85-22552

Fax: ++49 (0)9131/85-1001

E-Mail: [roellinghoff@mikrobio.med.uni-erlangen.de](mailto:roellinghoff@mikrobio.med.uni-erlangen.de)

SFB-Sekretariat / Secretary:

**Frau Christine Kubik**

Tel.: ++49 (0)9131-85-22281

Fax: ++49 (0)9131-85-22573

E-Mail: [kubik@mikrobio.med.uni-erlangen.de](mailto:kubik@mikrobio.med.uni-erlangen.de)

Beginn der Förderung: 1991

Anzahl der Teilprojekte: 17

Beteiligte Einrichtungen: Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Institut für Klinische und Experimentelle Pharmakologie und Toxikologie, Institut für Experimentelle Medizin I, Medizinische Klinik III mit Poliklinik und Institut für Klinische Immunologie, Medizinische Klinik IV mit Poliklinik, Dermatologische Klinik mit Poliklinik  
 Die Analyse der Regulation und Fehlregulation humoraler, d.h. zytokin-, chemokin-, antikörper- und zellularvermittelter Reaktionen des angeborenen „innate“ und des erworbenen Immunsystems steht im Zentrum des Interesses.

Zum einen sollen mikrobiell induzierte Immunreaktionen studiert werden. Spezielles Interesse gilt dabei der induzierbaren Stickstoffmonoxidsynthase, der IL-4-Rezeptor-vermittelten Signaltransduktion, den Immunophilinen, der Chemokin-vermittelten Zellmigration und der Rolle der CD1-restringierten T-Lymphozyten. Insgesamt wird mit drei Infektionserregern gearbeitet: mit *Leishmania major*, *Yersinia enterocolitica* und mit *Mycobacterium tuberculosis*.

Zweitens soll das Zusammenwirken von zahlreichen Mediatoren (z.B. Zyklenen, autokrinen Faktoren, Integrinen, etc) am Modell der glomerulären Entzündungsreaktion, zusätzlich Mechanismen der T-Zell-Aktivierung bei Entzündungsreaktionen, integringesteuerte Zellmigrationsvorgänge sowie die Rolle des Proteasoms bei der NO-vermittelten Apoptose studiert werden.

Schließlich sollen wichtige Grundprinzipien analysiert werden, die zu humoralen und zellulären Immunreaktionen gegen körpereigene Strukturen führen, wie z.B. gegen knorpel-spezifisches Kollagen II, körpereigene DNA oder hemidesmosomale Proteine auf Keratinozyten und damit zu Autoimmunerkrankungen. Das für diese Thematik wichtige Problem der Toleranzinduktion soll jetzt verstärkt bearbeitet werden.

Start of support: 1991

Number of projects: 17

Participating institutions: Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Institut für Klinische und Experimentelle Pharmakologie und Toxikologie, Institut für Experimentelle Medizin I, Medizinische Klinik III mit Poliklinik und Institut für Klinische Immunologie, Medizinische Klinik IV mit Poliklinik, Dermatologische Klinik mit Poliklinik

The analysis of the regulation and dysregulation of humoral, i.e. specifically cytokine-, chemokine-, antibody-, and cell-mediated reactions of the innate and adaptive immune systems are the major topics.

First immune reactions, which are induced by microbes will be investigated. Our main focus lies on the inducible nitric oxide synthase, the IL-4 receptor-mediated signal transduction, the immunophilins, the chemokine-mediated cell migration and the functional role of CD1-restricted T-lymphocytes. Three microbes are used as model organisms: *Leishmania major*, *Yersinia enterocolitica* and *Mycobacterium tuberculosis*.

Second, the interaction between various mediators (e.g. cytokines, autocrine factors, integrins etc.) in glomerular inflammation, integrin-mediated cell migration and the role of the proteasome in NO-mediated apoptosis will be investigated.

Finally, we will continue to analyse important basic principles, which result in humoral and cellular immune reactions against self structures, such as cartilage-specific collagen II, DNA or hemidesmosomal proteins expressed by keratinocytes and cause autoimmune disease. The problem of self tolerance, that is essential for these issues, will now be studied in more detail.



## Sonderforschungsbereich 353: Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung

DFG Collaborative Research Centre 353: Pathobiology of Pain Development and Processing

Sprecher / Speaker:

**Prof. Dr. Hermann Otto Handwerker**

**Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie**

**Universitätsstraße 17, D-91054 Erlangen**

**Tel: ++49 (0)9131/85-22400**

**Fax: ++49 (0)9131/85-22497**

**E-Mail: handwerker@physiologie1.uni-erlangen.de**

**SFB-Sekretariat / Secretary:**

**Susanne Haux-Oertel**

**Institut für Physiologie und Experimentelle**

**Pathophysiologie**

**Universitätsstraße 17, D-91054 Erlangen**

**Tel: ++49 (0)9131/85-29304**

**Fax: ++49 (0)9131/85-22497**

**E-Mail: haux@physiologie1.uni-erlangen.de**

Beginn der Förderung: 1992

Anzahl der Teilprojekte: 16

Beteiligte Einrichtungen: Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Dermatologische Klinik, Institut für Biochemie, Anatomisches Institut, Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie, Neurologische Klinik, Medizinische Klinik IV, Psychiatrische Klinik, Molekulare Virologie, Physiologisches Institut der Universität Würzburg

Ziel dieses SFB ist es, die pathophysiologischen Mechanismen klinisch relevanter Schmerzzustände auf verschiedenen Ebenen zu untersuchen. Die Forschungsgegenstände reichen von zell- und molekularbiologischen Untersuchungen über die plastischen Veränderungen an peripheren und zentralen nozizeptiven Neuronen bis zu klinisch-physiologischen Untersuchungen an Patienten mit Schmerz- und Juckzuständen. Der Sonderforschungsbereich gliedert sich entsprechend in drei Teilbereiche.

Im *Teilbereich A* geht es um zelluläre Mechanismen der Schmerzentstehung und der Analgesie. In diesem Teilbereich werden u.a. die intrazellulären Botenstoffe untersucht, die die Empfindlichkeit der Nozizeptoren regeln. Ein weiteres Ziel ist die Aufklärung der molekularen Strukturen von Membranrezeptoren der Nozizeption und die Interaktion mit analgetisch wirkenden Medikamenten. Ausserdem wird die Interaktion neurotroper Viren mit dem genetischen Apparat nozizeptiver Neurone erforscht.

Im *Teilbereich B* geht es um Struktur und Funktion der neuronalen Systeme der Nozizeption. Hier werden Subsysteme der Nozizeption untersucht, z.B. die meningealen Strukturen, an denen Kopfschmerzen ausgelöst werden. Ein weiteres Ziel ist die Untersuchung der Hirnstrukturen, die zur endogenen Schmerzhemmung beitragen.

Im *Teilbereich C* geht es um humanphysiologische und klinische Schmerzforschung. Das umfasst die Analyse der Nozizeption beim gesunden Probanden und bei Patienten mit spezifischen, schmerzhaften Krankheitsbildern, z.B. dem

Start of support: 1992

Number of projects: 16

Participating institutions: Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Dermatologische Klinik, Institut für Biochemie, Anatomisches Institut, Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie, Neurologische Klinik, Medizinische Klinik IV, Psychiatrische Klinik, Molekulare Virologie, Physiologisches Institut der Universität Würzburg

The aim of this collaborative research center (SFB) has been the investigation of pathophysiological mechanisms of clinically relevant pain conditions at various levels. Research topics span cell and molecular biology as well as plasticity of peripheral and central nociceptive neurons and clinical and physiological investigations in patients suffering from pain and itch conditions. The collaborative research center (SFB) is arranged in three sections:

Topics of *section A* are cellular mechanisms of pain and of analgesic drugs. Projects in this section are e.g. dealing with intracellular mediators regulating the sensitivity of nociceptors. Other projects are concerned with the investigation of molecular structures of membrane receptors in nociceptors and the interaction of these mechanisms with analgesic substances. Furthermore, the interaction between neurotropic viruses and the genetic apparatus of nociceptive neurons has been studied.

Topics of *section B* are structure and function of neuronal subsystems of nociception. In this section projects are e.g. dealing with meningeal structures relevant for the initiation and maintenance of headache. One project of this section is concerned with endogenous pain control.

Projects in *section C* have been dealing with research on pain, hyperalgesia and itch in healthy human subjects and in patients suffering from painful or itching diseases. One of the topics studied are the mechanisms of pain in complex regional pain syndrome (CRPS) and in other forms of neuropathic pain.

komplexen regionalen Schmerzsyndrom (CRPS) und anderen Arten neuropathischer Schmerzen. Ein Teilprojekt in diesem Bereich befasst sich mit der genetischen Voraussetzung der Schmerzempfindlichkeit.

Ein weiterer Aspekt in diesem Projektbereich ist die Untersuchung des Juckreizes bei gesunden Probanden und bei Patienten, die an juckenden Dermatosen leiden. Die Arbeit dieses SFB trug wesentlich dazu bei, die peripheren Mechanismen des Juckens beim Menschen aufzuklären.

One project in this section has been dealing with the genetics of pain sensitivity.

A special topic in this section are itch sensations in healthy subjects and in patients suffering from itching dermatosis.

One of the achievements of this SFB has been the successful analysis of the peripheral mechanisms of itching in man by means of microneurography.





## Sonderforschungsbereich 423: Nierenschäden: Pathogenese und Regenerative Mechanismen

DFG Collaborative Research Centre 423: Renal Injury: Pathogenesis and Regenerative Mechanisms

### Sprecher / Speaker:

Prof. Dr. R. Bernd Sterzel / Roland Schmieder

Medizinische Klinik IV

Krankenhausstr. 12, D-91054 Erlangen

Tel.: ++49 (0)9131/85-39002

Fax: ++49 (0)9131/85-39209

### SFB-Sekretariat / Secretary:

Frau Schaub-Koch

Medizinische Klinik IV

Krankenhausstr. 12, D-91054 Erlangen

Tel.: ++49 (0)9131/85-39200

Fax: ++49 (0)9131/85-39202

Beginn der Förderung: 01.01.1999

Anzahl der Teilprojekte: 11

Beteiligte Einrichtungen: Medizinische Klinik III, Medizinische Klinik IV, Institut für Pharmakologie, Institut für Experimentelle Medizin und das Pathologisch-Anatomische Institut

Unter der Führung und dem unermüdlichen Einsatz von Prof. R.B. Sterzel konnte 1999 die Klinische Forschergruppe der DFG mit dem Thema „Molekulare Regulationsmechanismen in glomerulären Zellen der Niere“ zu dem Sonderforschungsbereich 423 mit dem Thema „Nierenschäden: Pathogenese und Regenerative Mechanismen“ weiterentwickelt werden. Der SFB 423 ist der einzige Sonderforschungsbereich in Deutschland mit der Schwerpunktbildung Niere und umfasst 11 Einzelprojekte aus 5 verschiedenen Instituten, die gemeinsam die Pathobiologie von Nierenzellen und extrazellulärer Matrix (Teilbereich A), sowie Pathomechanismen des chronischen Fortschreitens von Nierenerkrankungen (Teilbereich B) untersuchen.

Im Teilbereich A werden immunologisch-, toxisch-, oder hypoxisch-bedingte Schäden von Nierenzellen und deren Reparatur mittels Zellkultur- und Tiermodellen untersucht. Ein Schwerpunkt der Untersuchungen ist die Expression und Funktion von spezifischen Laminin-Isoformen (eine Glykoproteinfamilie, die wichtiger Bestandteil von Basalmembranen ist) (PD Dr. L. Sorokin, Dr. T. Aigner), der Endothel-spezifischen Antigene MECA-32 und Endoglin (PD Dr. R. Hallmann, PD Dr. H. Schöcklmann) und des  $\alpha 8$  Integrins (Prof. R.B. Sterzel and Dr. F. Pröls/Dr. A. Hartner) in der normalen Niere, während der Nierenentwicklung und in glomerulären Erkrankungen. Weitere Projekte analysieren die Bedeutung von Redoxsignalen in der Vermittlung von Hypoxie-induzierter tubuloepithelialer und mesangialer Zellschädigung und Protektion (Prof. Dr. B. Brüne), sowie die protektive Wirkung von Interleukin-15-Fusionsproteinen durch die Hemmung der Apoptose nach allogener Nierentransplantation (Prof. U. Kunzendorf, Dr. T. Tran).

Start of support: 01.01.1999

Number of projects: 11

Participating institutions: Medizinische Klinik III, Medizinische Klinik IV, Institut für Pharmakologie, Institut für Experimentelle Medizin und das Pathologisch-Anatomische Institut

In 1999 under the leadership and tireless commitment of Prof. Dr. R.B. Sterzel, the DFG Clinical Research Group (Molecular regulatory Mechanisms in Glomerular Cells of the Kidney) was followed by the DFG Sonderforschungsbereich 423 (Renal Injury: Pathogenesis and Regenerative Mechanisms), the only center grant in Germany so far focusing on kidney research. In a collaborative effort, 11 projects from 5 different departments investigate the pathobiology of renal cells and extracellular matrix (part A) as well as pathomechanisms of chronic progressive renal injury (part B).

In part A, research focuses on mechanisms of injury (via immunologic, toxic, or hypoxic conditions) and consecutive repair of renal cells using *in vitro* and *in vivo* systems. Hereby, the expression and function of specific isoforms of the laminin family of glycoproteins as important constituents of basement membranes (PD Dr. L. Sorokin, Dr. T. Aigner) as well as the endothelium specific antigens MECA-32 and endoglin (PD Dr. R. Hallmann, PD Dr. H. Schöcklmann) were analysed in normal kidney, during renal development, and human as well as experimental glomerular disease. The role and function of specific integrin receptors ( $\alpha 8$  integrin) regarding development and time course of glomerular damage/disease was investigated by comparing  $\alpha 8$  integrin-deficient knock-out mice with wild type controls (Prof. R.B. Sterzel and Dr. F. Pröls/Dr. A. Hartner). Repair and injury mechanisms of tubuloepithelial and mesangial cells under hypoxic stress (Prof. Dr. B. Brüne) and the protective effect of interleukin 15 fusion proteins by inhibiting apoptosis after experimental renal transplantation were investigated (Prof. U. Kunzendorf, Dr. T. Tran).

Im Teilbereich B wird die pathogenetische Rolle zum einen des Transkriptionsfaktors Egr-1 für die Hyperplasie nach mesangialer Verletzung (**PD Dr. H. Rupprecht**), zum anderen der anti-dsDNA Antikörper für die Lupusnephritis (**Prof. Dr. T. Winkler**), wie auch der matricellulären Glykoproteine Thrombospondin 1 und 2 für die Entstehung der TGF- $\beta$  vermittelten Nierenfibrose untersucht. Weitere Teilprojekte haben die Aufklärung der molekularen Mechanismen der chronischen Nierentoxizität durch Immunophilin-bindende Pharmaka (**Prof. M. Goppelt-Strübe, Prof. K. Brune**), der Pathogenese und Relevanz der Mesangiolyse in glomerulären Erkrankungen (**Prof. K. Amann**) und der Bedeutung der endothelialen Dysfunktion im Nierenstromgebiet für den weiteren Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit chronischer Glomerulonephritis (**Prof. R. Schmieder**) zum Ziel.

In part B research focuses on questions concerning the pathogenesis of chronic progression of renal disease. These projects investigated the role of the transcription factor Egr-1 as a potent inhibitor of mesangial cell proliferation (**PD Dr. H. Rupprecht**), of the anti-dsDNA antibodies for the pathogenesis of lupus nephritis (**Prof. Dr. T. Winkler**), as well as the role of the matricellular proteins thrombospondin 1 and 2 as TGF- $\beta$  activity regulating proteins in renal fibrosis (**PD Dr. C. Hugo**). Studies were undertaken to examine the molecular mechanisms of renal toxicity by immunophilin-binding drugs (**Prof. M. Goppelt-Strübe, Prof. K. Brune**), the mechanism, pathogenesis, and relevance of mesangiolyse during glomerular disease (**Prof. K. Amann**), as well as the role of renal endothelial dysfunction for disease progression in patients with chronic glomerulonephritis (**Prof. R. Schmieder**).







## Sonderforschungsbereich 466: Lymphoproliferation und virale Immundefizienz

DFG Collaborative Research Centre 466: Lymphoproliferation and Viral Immunodeficiency

Sprecher / Speaker:

Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein  
Institut für Klinische und Molekulare Virologie  
Schlossgarten 4, D-91054 Erlangen  
Tel: ++49 (0)9131/85-23563  
Fax: ++49 (0)9131/85-22101  
E-Mail: fleckenstein@viro.med.uni-erlangen.de

SFB-Sekretariat / Secretary:

Frau Andrea Höger  
Institut für Klinische und Molekulare Virologie  
Schlossgarten 4, D-91054 Erlangen  
Tel: ++49 (0)9131/85-23561  
Fax: ++49 (0)9131/85-22101  
E-Mail: sfb466@viro.med.uni-erlangen.de

Beginn der Förderung: 1996

Anzahl der Teilprojekte: 21

Beteiligte Einrichtungen: Pathologisch-Anatomisches Institut, Dermatologische Klinik, Abteilung für Klinische Immunologie und Rheumatologie, Medizinischen Klinik III, Institut für Klinische und Molekulare Virologie, Lehrstuhl für Genetik am Institut für Biochemie, Mikrobiologie und Genetik, Pathologisches Institut an der Universität Würzburg, Lehrstuhl Biopolymere an der Universität Bayreuth.

Der Sonderforschungsbereich befasst sich - unter Beteiligung von drei Projekten der Universität Bayreuth - mit der Wachstumskontrolle von Lymphozyten bei AIDS und Tumoren des blutbildenden Systems. Aktivierung, Proliferation und Eliminierung von lymphatischen Zellen befinden sich in einem fein abgestimmten Gleichgewicht. Der Sonderforschungsbereich zielt darauf, grundlegende Mechanismen der erworbenen Immundefizienz, der normalen Aktivierung von T-Zellen und der malignen Transformation von Lymphozyten zu untersuchen; er beschränkt sich darauf, pathogenetisch relevante Grundlagen zu erarbeiten und ist auf Fragen fokussiert, bei denen sich lymphozytäre Wachstumsstimulation und die retrovirusbedingte Immundefizienz berühren. Lymphozytenaktivierungen und Zelldestruktion folgen weitgehend gleichen Signalketten; entsprechend gilt ein Schwerpunkt der Analyse intrazellulärer Signalübertragung in T-Zellen und dem Einfluss von viralen Proteinen auf diese Prozesse.

Start of support: 1996

Number of projects: 21

Participating institutions: Institute of Pathology, Department of Dermatology, Department for Molecular Immunology, Department for Medicine III, Institute of Clinical and Molecular Virology, Chair of Genetics at the Institute for Biochemistry, Mikrobiologie und Genetik, Institute of Pathology of the University Würzburg, Chair of Biopolymers of the University Bayreuth

The research center concerns on growth control of lymphocytes in AIDS or tumors of the hematopoietic system - including three projects from the university of Bayreuth. Activation, proliferation, and elimination of lymphatic cells are in a fine adjusted equilibrium. The research center aims to investigate basic mechanisms of acquired immune deficiency, of normal T-cells activation, and of malignant transformation of lymphocytes. It restricts itself in a way to elaborate solely pathogenically relevant basics and focuses on questions, where lymphocytic growth control meets retroviral immunodeficiency. Lymphocyte activation and cell destruction are mediated by overlapping signal transduction pathways. Thus, the SFB is focused on the analysis of intracellular signal transduction in T-cells and the influence of viral proteins on these processes.



## Sonderforschungsbereich 473: Schaltvorgänge der Transkription

### DFG Collaborative Research Centre 473: Switch Processes of Transcription

#### Sprecher / Speaker:

**Prof. Dr. Wolfgang Hillen**

Naturwissenschaftliche Fakultät II, Lehrstuhl für Mikrobiologie

Staudtstr. 5, D-91058 Erlangen

Tel: ++49 (0)9131/85-28081

Fax: ++49 (0)9131/85-28082

#### SFB-Sekretariat / Secretary:

**Frau H. Prell**

Naturwissenschaftliche Fakultät, Lehrstuhl für Mikrobiologie

Staudtstraße 5, D-91058 Erlangen

Tel: ++49 (0)9131/85-28588

Fax: ++49 (0)9131/85-28082

Beginn der Förderung: 1997

Anzahl der Teilprojekte: 15

Beteiligte Fachrichtungen: Naturwissenschaftliche Fakultät II: Institut für Mikrobiologie, Biochemie und Genetik, Lehrstuhl für Molekulare Pflanzenphysiologie, Lehrstuhl für Physikalische Chemie I, Computer Chemie Centrum; Medizinische Fakultät: Institut für Klinische und Molekulare Virologie; Institut für Biochemie/Med. Fak, Institut für Experimentelle Medizin.

Der SFB befasst sich mit der Identifikation, den Reaktionspartnern und -mechanismen, der strukturellen, biochemischen, kinetischen und theoretischen Untersuchung von Schalterproteinen der Transkription, sowie ihrer Einbindung in Signalketten. Die Organismen und die biologischen Hintergründe der untersuchten Objekte sind vielfältig, sie reichen von Bakterien über Hefe und Pflanzen bis zum Menschen. Die untersuchten Schalterproteine sind entweder die Transkriptionsfaktoren selber, oder ihrer Wirkung vorgelagerte Sensoren, die interne physiologische Zustände ihrer Wirtszelle erkennen, oder mit der Außenwelt der Zelle kommunizieren und die An- oder Abwesenheit von Signal- und Nährstoffen wahrnehmen, und diese Information an Transkriptionsfaktoren weiterleiten. Einige gehen mit Differenzierungsvorgängen menschlicher, pflanzlicher oder bakterieller Zellen einher oder bedingen diese. Die gemeinsame Zielsetzung in allen Projekten ist es, Schalterproteine funktional und mechanistisch zu verstehen und ihre Wirkung auf zellulärer Ebene zu beschreiben.

Start of support: 1997

Number of projects: 15

Participating institutions: Naturwissenschaftliche Fakultät II: Institut für Mikrobiologie, Biochemie und Genetik Lehrstuhl für Molekulare Pflanzenphysiologie, Lehrstuhl für Physikalische Chemie I, Computer Chemie Centrum; Medizinische Fakultät: Institut für Klinische und Molekulare Virologie; Institut für Biochemie/Med. Fak, Institut für Experimentelle Medizin.

Topics of the research center are the identification and functional and mechanistic characterization of transcriptional regulatory proteins. These are studied in their function as transcriptional switches as well as their participation in cellular signaling networks. The organismic origin of the studied proteins is broad, ranging from bacteria to yeast, plants, and man. The research topic includes sensory proteins that deliver signals to transcription factors. Signals may be generated internally to reflect the physiological state of the cell or externally to allow sensing of nutrients or hormones as long as they lead to a transcriptional response. Some signals may also be involved in cell differentiation or communication. The common goal of all projects is to mechanistically describe signaling proteins and understand their role in cell biology.





## Sonderforschungsbereich 539: Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom

DFG Collaborative Research Centre 539: Glaucomas including pseudoexfoliation syndrome

### Sprecher / Speaker:

**Prof. Dr. Dr. h.c. Gottfried O.H. Naumann**  
Augenlinik mit Poliklinik der Universität  
Schwabachanlage 6, D-91054 Erlangen  
Tel. ++49 (0)9131/85-34477  
Fax. ++49 (0)9131/85-36435

### SFB-Sekretariat / Secretary:

**Prof. Dr. M. Korth**  
Augenlinik mit Poliklinik der Universität  
Schwabachanlage 6, D-91054 Erlangen  
Tel. ++49 (0)9131/85-34595  
Fax: ++49 (0)9131/85-34415  
E-Mail:  
[Matthias.Korth@augen.imed.uni-erlangen.de](mailto:Matthias.Korth@augen.imed.uni-erlangen.de)

Beginn der Förderung: 1997

Anzahl der Teilprojekte: 12

Beteiligte Einrichtungen: Augenlinik mit Poliklinik (6 Teilprojekte), Anatomisches Institut II (3 Teilprojekte) Institut für Biochemie I (2 Teilprojekte), Institut für experimentelle Medizin (Bindegewebsforschung), Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie (1 Teilprojekt), Institut für Informatik (Mustererkennung)

Start of support: 1997

Number of Projects: 12

Participating Institutions: Department of Ophthalmology (6 projects), Department of Anatomy 3 projects), Department of Biochemistry (2 projects), Department of Experimental Medicine, Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology (1 project), Department of Computer Science (Pattern Recognition)

Der Schwerpunkt des Sonderforschungsbereiches liegt auf der Erforschung der Ätiologie, Frühdiagnose, Pathogenese und Verlaufskontrolle chronischer Glaukome, die neben den Komplikationen des Diabetes mellitus die häufigste irreversible Erblindungsursache in den entwickelten Industrieländern darstellen. Hier kommt es aufgrund der zeitlichen Diskrepanz zwischen der intraokulären Drucksteigerung, der morphologisch nachweisbaren Sehnervenschädigung sowie dem Auftreten erster Gesichtsfeldausfälle heute noch zu Unsicherheiten in der Diagnostik (Unterdiagnose und Überdiagnose) und daher häufig zu inadäquaten therapeutischen Maßnahmen. Abhilfe soll eine Zusammenarbeit grundlagenwissenschaftlicher Fachrichtungen der Medizin mit augenheilkundlichen Forschungsansätzen und der Biometrie schaffen. Folgende Forschungsprogramme sind vorgesehen: (A) Im Rahmen der Erforschung von Glaukomschäden am Sehnerven und der Netzhaut werden neue subjektive und objektive Methoden entwickelt zur frühdiagnostischen Messung von funktionellen Ausfällen. Ferner werden neue planimetrische sowie dreidimensional messende Laser-tomographische Verfahren zur Bestimmung des morphometrischen Sehnervenschadens und seiner kleinsten Änderungen erprobt. Desweiteren werden in einem grundlagenwissenschaftlichen Projekt Rezeptormechanismen der Glutamatexzitotoxizität bei der Ratte und beim Menschen analysiert, die bei der Degeneration retinaler Ganglienzellen eine Rolle spielen. In Ergänzung hierzu werden in Zellkulturen und im Tiermodell die in absterbenden Ganglienzellen ablaufenden molekularen Prozesse als Einheit

The focus of the Research Center is on the etiology, early diagnosis, pathogenesis, and follow-up of chronic glaucomas, which together with the complications of diabetes mellitus belong to the most common causes of irreversible blindness in the industrialized countries. Because of the temporal discrepancies between intraocular pressure rise and the morphological damage of the optic nerve and the first encounter of visual field defects the diagnosis is frequently uncertain (over-diagnosis and under-diagnosis) and, thus, inadequate therapeutic measures can be the consequence. Help can be expected from a co-operation between basic medical sciences, ophthalmologic and biometric research. The following research programs are considered: (A) In the exploration of glaucoma damages of the optic nerve and the retina new subjective and objective methods are under development for the early diagnosis of functional defects. Furthermore, the planimetric as well as three-dimensional laser-tomographic procedures for the detection of morphometric optic nerve damage and their smallest alterations are under investigation. In addition, receptor mechanisms of glutamate excitotoxicity in the rat and the human are going to be analyzed, which play a role in the degeneration of retinal ganglion cells. Supplementary cell cultures and animal models will characterize ongoing molecular processes in dying ganglion cells in order to detect possible connections between the involved proteins. Finally by screening a large number of subjectively healthy people, a new method for an automatic early glaucoma

erfaßt, um mögliche Zusammenhänge zwischen den beteiligten Proteinen zu erkennen. Schließlich soll durch Screening-Untersuchung einer großen Zahl von subjektiv gesunden Bürgern eine neue Methode zur automatischen Glaukomfrüherkennung entwickelt werden. (B) Im Rahmen der Erforschung möglicher pathogenetischer Faktoren wird die Ursache der Erhöhung des Abflußwiderstandes der intraokularen Flüssigkeit erforscht, die zur Erhöhung des Augeninnendruckes führt. Das Pseudoexfoliations-Syndrom stellt eine generalisierte Erkrankung der extrazellulären Matrix dar, die außer dem Auge auch zahlreiche andere Organe befallen kann, und dient als Modell zur Analyse der Pathogenese der Glaukomentwicklung. Weiterhin werden transgene Mausmodelle mit Glaukomen entwickelt, um Veränderungen im intraokulären Abflußgewebe und im Sehnervenkopf dieser Tiere zu charakterisieren. Als weiterer möglicher pathogenetischer Faktor werden Störungen der okulären Blutzirkulation mit Hilfe von Ultraschall- und Laserscanningverfahren sowie durch spektrometrische Messung der retinalen Sauerstoffversorgung bestimmt. Parallel dazu werden mit morphologischen Methoden die verschiedenen intraokulären Gefäßgebiete und deren versorgende Nerven an Glaukospenderaugen und in Tierversuchen weiter analysiert. (C) Ferner wird mit dem „Erlanger Glaukomregister“ eine Datenbasis sichergestellt, die die Grundlage bildet für biometrische Planung und Modellbildung für unterschiedliche Fragestellungen der Glaukomerkrankungen. Schließlich sollen in einem Projekt der Genetik der Glaukome die molekularen Ursachen erblicher Glaukome durch Mutations-screening verschiedener Kandidatengene erforscht werden.

diagnosis is under development. (B) In exploring possible pathogenetic factors the cause for the rise of the outflow resistance of the intraocular fluid, which increases the intraocular pressure, is being investigated. The pseudoexfoliation-syndrome represents a generalized disease of the extra-cellular matrix, which affects - besides the eye - also many other organs and serves as a model for the analysis of the pathogenesis of glaucomas. Furthermore, transgenic mouse models with glaucomas are under development in order to characterize alterations of the intraocular outflow pathway and of the optic nerve head in these animals. A further possible pathogenetic factor could be disturbances of the ocular blood circulation which is determined by ultrasound and laser scanning methods as well as by spectrometric measurements of the retinal oxygen saturation. In parallel, different intraocular vascular areas and their innervation are being analyzed using morphologic methods in glaucoma donor eyes and in animal experiments. (C) The "Erlangen Glaucoma Registry" represents a data basis for biometric planning and model making for different problems of glaucoma diseases. Finally, in a project of the genetics of the glaucomas the molecular causes of hereditary glaucomas is under investigation by mutation screening of different candidate genes.





## Sonderforschungsbereich 603: Modellbasierte Analyse und Visualisierung komplexer Szenen und Sensordaten

DFG Collaborative Research Centre 603: Model-based Analysis and Visualization of Complex Scenes and Sensor Data

Sprecher / Speaker:

**Prof. Dr.-Ing. Heinrich Niemann**

Technische Fakultät, Lehrstuhl für Mustererkennung

Martensstraße 3, D-91058 Erlangen

Tel: ++49 (0)9131/85-27774

Fax: ++49 (0)9131/303811

SFB-Sekretariat / Secretary:

**Frau Martina Montel-Kandy**

Technische Fakultät, Lehrstuhl für

Mustererkennung

Martensstraße 3, D-91058 Erlangen

Tel: ++49 (0)9131/85-27270

Fax: ++49 (0)9131/303811

Beginn der Förderung: 1998

Anzahl der Teilprojekte: 11

Beteiligte Einrichtungen: Technische Fakultät: Lehrstuhl für Mustererkennung, Lehrstuhl für Graphische Datenverarbeitung, Lehrstuhl für Fertigungstechnologie, Lehrstuhl für Strömungsmechanik, Lehrstuhl Qualitätsmanagement und Fertigungsmesstechnik, Lehrstuhl für Sensorik; Naturwissenschaftliche Fakultät I: Lehrstuhl für Optik; Medizinische Fakultät: Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, Chirurgische Universitätsklinik, Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie in der HNO.

Der Sonderforschungsbereich strebt eine einheitliche und praktisch erprobte Methodik für Analyse und Entwurf von informationsverarbeitenden Systemen an, die Bilder, Sensordaten und Szenenbeschreibungen von realistischer Komplexität interpretieren und visualisieren. Dazu werden Anwendungsbeispiele aus Medizin und Technik exemplarisch aufgegriffen. An Systeme, die reale Objekte und Beziehungen zwischen Objekten in allen wichtigen Details selbstständig erkennen, analysieren, auf ein dreidimensionales Modell abbilden, in der Bewegung verfolgen oder als Maßstab für eine Simulation verwenden sollen, sind hohe Anforderungen zu stellen. Innovative Lösungen der damit verbundenen Probleme sollen für Bildverarbeitung und Computergraphik gleichermaßen anwendbar sein. Kernthemen des langfristigen Forschungsprogramms sind modellbasierte Ansätze, Optimierungsverfahren, Auflösungshierarchien und Fusion von Sensordaten. In den drei Projektbereichen werden Modelle für zeitinvariante 3D-Oberflächen, für zeitveränderliche 3D-Oberflächen und für Volumina und höherdimensionale Strukturen untersucht.

Start of support: 1998

Number of projects: 11

Participating institutions: Technische Fakultät: Lehrstuhl für Mustererkennung, Lehrstuhl für Graphische Datenverarbeitung, Lehrstuhl für Fertigungstechnologie, Lehrstuhl für Strömungsmechanik, Lehrstuhl Qualitätsmanagement und Fertigungsmesstechnik, Lehrstuhl für Sensorik; Naturwissenschaftliche Fakultät I: Lehrstuhl für Optik; Medizinische Fakultät: Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, Chirurgische Universitätsklinik, Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie in der HNO.

This research center aims to reach an uniform and practically approved methodology for analysis and design of information processing systems which interprets and visualizes pictures, sensor data, and scene description of realistic complexity. Application examples will be taken from medicine and technique. Requirements are high to systems which autonomously recognize, analyze, and three dimensionally depict, follow in motion or use as a simulation measure real objects and relations between objects in all relevant details. Innovative solutions of corresponding problems should be applicable for image analysis and computer graphics. Major topics of long lasting research programs are model based projects, optimization procedures, resolution hierarchies and fusion of sensor data Models for time invariant 3D-surfaces, for time variable 3D-surfaces, and for volumes and structures of higher dimension will be investigated in all three project fields.



## Nationales Genomforschungsnetzwerk – Genomnetz „Krebs“, Standort Erlangen

National Genome Research Network – Genome Network „Cancer“, Research Site Erlangen

Koordinatoren / Coordinators:

Prof. J. Behrens, Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin  
 Glückstrasse 6, D-91054 Erlangen  
 Tel.: ++49 (0)9131/85-29109  
 Fax: ++49 (0)9131/85-29111  
 E-Mail: jbehrens@molmed.uni-erlangen.de

SFB-Sekretariat / Secretary:

Angela Döbler, Nikolaus-Fiebiger-Zentrum  
 Glückstr. 6, D-91054 Erlangen  
 Tel.: ++49 (0)9131/85-29110  
 Fax: ++49 (0)9131/85-29111  
 E-Mail: adoebler@molmed.uni-erlangen.de

Prof. T. Kirchner, Institut für Pathologie  
 Krankenhausstr. 8-10, D-91054 Erlangen  
 Tel.: ++49 (0)9131/85-22856 , -22287  
 Fax: ++49 (0)9131/85-24745  
 E-Mail: thomas.kirchner@patho.imed.uni-erlangen.de

Beginn der Förderung: 2001

Anzahl der Teilprojekte: 10

Beteiligte Einrichtungen: Lehrstuhl für experimentelle Medizin II (Molekulare Tumorforschung), Pathologisch-Anatomisches Institut, Chirurgische Klinik, Medizinische Klinik I mit Poliklinik, Klinik für Strahlentherapie, Institut für Pathologie (Universität Regensburg)

Das kolorektale Karzinom ist das zweithäufigste zum Tode führende Krebsleiden in den westlichen Industrienationen. Ein Hauptproblem bei der derzeitigen Therapie ist ein Mangel an verlässlichen Kriterien für die Vorhersage von Tumorrezidiven nach einer Operation und die Identifizierung von Tumoren, die auf eine Bestrahlungs- oder Zytostatikatherapie ansprechen. Um solche molekularen Parameter zu bestimmen, werden im Forschungsvorhaben mittels der DNA Microarray-Technik Genexpressionsprofile von Tumorproben untersucht, die die unterschiedlichen Ausprägungen und Verläufe des kolorektalen Karzinoms widerspiegeln. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Identifikation von Schlüsselgenen, welche eine Rolle bei der Tumorentstehung und Metastasierung spielen und sich als möglich Angriffspunkte für die Therapie eignen. Daher sind in dem gemeinsamen Vorhaben am Standort Erlangen Projekte vertreten, die grundlegende molekulare Aspekte der kolorektalen Tumorigenese untersuchen, wie z. B. die Rolle von Cadherinen und Cateninen, sowie Projekte mit einem klinischen Hintergrund, wie die Identifizierung von Genexpressionsmustern von metastatischen gegenüber nicht-metastatischen Tumoren oder von Tumoren, die unterschiedliches Ansprechen auf adjuvante Therapie zei-

Start of support: 2001

Number of projects: 10

Participating institutions: Nikolaus-Fiebiger-Center for Molecular Medicine, Institute of Pathology, Department of Surgery, Department of Internal Medicine I, Department of Radiation Oncology, Institute of Pathology (University of Regensburg)

Colorectal cancer (CRC) is the second leading cause of cancer-related deaths in industrialized Western countries. One of the major problems in current therapy is to define reliable criteria that allow to predict the patients at risk for recurrence and to identify tumors that respond to radio- or chemotherapy. To define such molecular parameters gene expression profiles of tumor samples reflecting different clinical aspects of CRC are determined using DNA microarrays, and patterns that correlate with clinical data are identified. A further focus is on the identification of key regulatory genes that have a functional role in tumorigenesis and metastasization of CRC and may be prime targets for therapeutical intervention. Thus the Erlangen research site includes projects with a focus on basic molecular aspects of colorectal tumors, such as the analysis of E-cadherin and catenins, as well as projects with a clinical background, such as the analysis of gene expression patterns of metastatic versus non-metastatic tumors and of tumors showing differential response to adjuvant therapy. Together, the results will be a starting point for further large scale clinical studies that will evaluate the therapeutical relevance of functional

gen. Das Forschungsvorhaben soll die klinische Relevanz der funktionellen Genomik für das kolorektale Karzinom überprüfen und langfristig die industrielle Herstellung eines „Kolonkarzinom-Chips“ für die Diagnose, Prognose und Therapie ermöglichen. Es kann damit zur Erhöhung der Heilungschancen bei einem der häufigsten Krebsleiden beitragen.

genomics in CRC. The longterm goal of the project is the generation of a "colorectal cancer chip" that can be applied for diagnosis, prognosis and treatment of this disease.



## Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität

Graduate Training Group: Immunological Mechanisms in Infection, Inflammation, and Autoimmunity

Sprecher / Speaker:

**Prof. Dr. Klaus von der Mark**  
**Institut für Experimentelle Medizin (Bindegewebforschung)**  
**Schwabachanlage 10, D-91054 Erlangen**  
**Tel: ++49 (0)9131/85-29100**  
**Fax: ++49 (0)9131/85-26341**

Förderung: 1990- 9/1999

Das Kolleg ist für Mediziner und Naturwissenschaftler geschaffen worden. Es arbeitet eng mit dem gleichnamigen Sonderforschungsbereich zusammen und ist an Instituten und Kliniken der Medizinischen Fakultät angesiedelt. Die Thematik spannt sich von der Analyse zellulärer und humoraler immunologischer Interaktionen bei mikrobiell ausgelösten Krankheiten über die Analyse von Faktoren, die im Rahmen der Entzündungsreaktion bei den Interaktionen von inflammatorischen Zellen mit ortsständigen Zellen eine Rolle spielen, bis hin zu Studien, die zum Ziel haben, autoaggressiv gewebsdestruierende Mechanismen auf zellulär-klonaler Ebene zu untersuchen und potentielle Autoantigene zu identifizieren und zu klonieren.

Support: 1990-09/1999

The Graduate Course has been created for physicians and scientists. It cooperates closely with the homonymous research center and is established in institutes and clinics of the medical faculty. Topics span from analysis of cellular and humoral immunological interactions in microbial caused diseases, to the analysis of factors which play a role in inflammation reaction in interactions of inflammatory cells with localized cells, to studies which aims analyze autoaggressive tissue destructive mechanisms on the cellular clonal level and to identify and clone potential autoantigens.



## Graduiertenkolleg: Pathobiologie der Schmerzentstehung, Schmerzverarbeitung und Schmerzbekämpfung

Graduate Training Group: Pathobiology of Initiation, Processing and Handling of Pain

Sprecher / Speaker:

**Prof. Dr. Kay Brune**

**Institut für Experimentelle und klinische Pharmakologie und  
Toxikologie**

**Fahrstr. 17, D-91054 Erlangen**

**Tel: ++49 (0)9131/85- 22292**

**Fax: ++49 (0)9131/2026119**

**Prof. Dr. Hermann Otto Handwerker**

**Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie**

**Universitätsstraße 17, D-91054 Erlangen**

**Tel: ++49 (0)9131/85-22400**

**Fax: ++49 (0)9131/85-22497**

Förderung: 1992 - 2002

Innerhalb der Laufzeit des Graduiertenkollegs konnten über 30 Studierende ihre Doktorarbeit anfertigen und einreichen. Die meisten erhielten als Benotung ein „magna cum laude“, einige „summa cum laude“. Mehrere mit diesem Prädikat sind noch zu erwarten. Die wissenschaftliche Tätigkeit der Graduierten ist in mehr als 100 Publikationen mit den Graduierten als Autoren niedergelegt. Einige fungierten dabei als Erstautoren in renommierten Zeitschriften wie Pain, J. Neuroscience und Nature Neuroscience. Das Graduiertenkolleg beendet seine erfolgreiche Tätigkeit im September 2002.

Support: 1992 - 2002

Within the last 10 years more than 30 students produced and submitted their thesis supported by this Graduiertenkolleg. Most students finished within three years and received a "magna cum laude". Five received a "summa cum laude", and there are more to come. This research work has been published within more than 100 publications with the students figuring as prime or second author in many, e.g. Pain, J. Neuroscience and Nature Neuroscience. The Graduiertenkolleg will be finishing its activities at the end of 2002.



## Graduiertenkolleg: Lymphozyten: Differenzierung, Aktivierung und Deviation

Graduate Training Group: Lymphocytes: Differentiation, Activation and Deviation

### Sprecher / Speaker:

Prof. Dr. Hans-Martin Jäck  
Nikolaus-Fiebiger-Zentrum  
Glückstraße 6, D-91054 Erlangen  
Tel: ++49 (0)9131/85-35912  
Fax: ++49 (0)9131/85-39343  
<http://www.lymphyten.de>

Beginn der Förderung: Mai 2000

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft und das Land Bayern fördern ab dem 1. Mai 2000 für drei Jahre ein neues Graduiertenkolleg an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Dies ist das erste Graduiertenkolleg, das am Klinikum der Universität Erlangen-Nürnberg eingerichtet wurde. Ziel des neu-eingerichteten Graduiertenkollegs, an dem 16 Hochschullehrer aus der Medizinischen Fakultät und der Naturwissenschaftlichen Fakultät II als Mentoren teilnehmen, ist die Ausbildung und Förderung von naturwissenschaftlichen und medizinischen Doktoranden auf dem Gebiet der Lymphozytenbiologie. Der Forschungsschwerpunkt des Kollegs konzentriert sich auf die Untersuchung der Entwicklung und Aktivierung von Lymphozyten, deren Entgleisungen bei Autoimmunkrankheiten und chronischen Entzündungsprozessen sowie der Entstehung von Tumoren des Immunsystems.

Innerhalb dieses Forschungsfeldes wird Doktoranden und Hochschullehrern ein interaktives und berufsorientiertes Ausbildungsprogramm angeboten. Das spezifische Lehrangebot ist so gewählt, daß die Doktoranden nicht nur die für sie notwendige theoretische und praktische Ausbildung in molekularen, zellulären und klinischen Aspekten der Lymphozytenbiologie erhalten, sondern auch besser auf das spätere Berufsleben an akademischen und industriellen Institutionen vorbereitet werden. Kernelemente sind eine **Betreuungskommission** für jeden Doktoranden, ein durch das Kolleg etabliertes und finanziertes **Trainee-Programm** in deutschen Pharmafirmen und an europäischen sowie nordamerikanischen Institutionen sowie ein- bis zweitägige **Wochenend-Workshops**, in denen beispielsweise die „Anforderungen der Industrie“, Elemente der „Rhetorik und Verfassung wissenschaftlicher Manuskripte und Anträge“ vermittelt werden.

Start of support: May 1990.

In May 2000, a new and unique training program in Immunology (Director: Prof. Dr. Hans-Martin Jäck) for M.D. and Ph.D. students was established at the Medical School. The objective of the program funded by the German Research Foundation (DFG) and the State of Bavaria focuses on the education of doctoral students in the field of lymphocyte biology. Research topics concentrate on the physiology of lymphocyte maturation and activation, their role in autoimmunity and inflammation and development and treatment of hematopoietic tumors. The major rudiments of our **training program** are a financed trainee program at American and European institutions as well as German pharmaceutical companies, **communication courses, workshops** in special topics in immunology and guidance of students by a **thesis advisory committee**. These innovative elements and the commitment of the participating faculty will provide a stimulating environment for graduate and medical students. The 'headquarter' of the Training Program is at the Nikolaus-Fiebiger-Center, where all activities (e.g., seminars, lectures, workshops, group meetings, Ph.D. advisory committee meetings) will be held. We refer for further details about the Program to our home page under [www.lymphyten.de](http://www.lymphyten.de) (currently only in German).

Wir glauben, daß durch unser Forschungs- und Ausbildungsprogramm nicht nur die Doktorandenausbildung gestrafft wird, sondern auch mehr motivierte und begabte Doktoranden aus Erlangen und auswärtigen Universitäten für unser Erlanger Kolleg- "Lymphozyten" gewonnen werden können. Detaillierte Informationen sind auf der Internetseite des Graduiertenkollegs zusammengefasst (<http://www.lymphozyten.de>).



## Graduiertenkolleg: Vaskuläre Schäden an Herz und Nieren: Pathogenese und Diagnostik

Graduate Training Group: Vascular Injury in Heart and Kidneys: Pathogenesis and Diagnostics

Sprecher / Speaker:

**Prof. Dr. Thomas Eschenhagen**

**Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie**

**Fahrstraße 17, D-91054 Erlangen**

**Tel: ++49 (0)9131/85-22772**

**Fax: ++49 (0)9131/85-22773**

**E-Mail: [eschenhagen@pharmakologie.uni-erlangen.de](mailto:eschenhagen@pharmakologie.uni-erlangen.de)**

Stellvertretende Sprecher

**Prof. Dr. Werner G. Daniel, Prof. Dr. Margarete Goppelt-Strübe,**

**PD Dr. Rupert Hallmann, PD Dr. Karl Hilgers**

Beginn der Förderung: 10/2001

Schäden des Gefäßsystems sind Ursache bzw. zentrale pathophysiologische Mechanismen der häufigsten zur langfristigen Behinderung und zum Tod führenden Erkrankungen des Menschen, d.h. von koronarer Herzkrankheit, Hypertonus, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz und chronischer Niereninsuffizienz. Ein verbessertes Verständnis von Schädigungsprozessen des Gefäßsystems und dessen Interaktion mit den spezifischen Funktionseinheiten von Herz und Nieren ist die Voraussetzung für eine verbesserte Prophylaxe und Therapie. Das Graduiertenkolleg „Vaskuläre Schäden an Herz und Nieren: Pathogenese und Diagnostik“ will hier einen Beitrag leisten. Es richtet sich an diplomierte Naturwissenschaftler, an Medizinstudenten nach dem Physikum und an Ärzte im Praktikum (AiP) und zeichnet sich durch einen anwendungsorientierten Krankheitsbezug aus, der den fächerübergreifenden Bogen von molekularbiologischer Grundlagenforschung bis zu modernen diagnostischen und therapeutischen Aspekten von Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen spannt. Den Kollegiaten sollen nicht nur ein breites und fundiertes theoretisches Fachwissen und experimentelle Erfahrungen, sondern auch praktische Kenntnisse in der klinischen Forschung vermittelt werden. Hierzu gehört auch die formale Ausbildung in Fragen der patientennahen Forschung und der Ethik und Verantwortung des Wissenschaftlers. Ein wöchentliches Arbeitsseminar, Berichtssymposia, drei einwöchige Praktika sowie ein Trainee-Programm (ausländische Universität, Pharmaunternehmen) bilden den Kern der Ausbildung.

Start of support: 10/2001

Injury to the vascular system is responsible or centrally involved in the most common human diseases which lead to chronic disability or death, i.e. ischemic heart disease, hypertension, heart failure, diabetes and chronic renal failure. Better understanding of vascular injury mechanisms and of the interaction between the vasculature and the specific functional units of the heart and the kidney will pave the way to improved prevention and therapy of cardiovascular and renal diseases. This is where the Graduiertenkolleg 750 „Vascular Injury in Heart and Kidneys: Pathogenesis and Diagnostics“ is meant to contribute. It is designed for graduated natural scientists, selected advanced medical students, and for „Ärzte im Praktikum (AiP)“. The GRK 750 is characterized by a strongly interdisciplinary approach to clinical research, and covers a broad range from molecular biology to modern diagnostic and therapeutic aspects of cardiovascular and renal diseases. The structured program will cover not only a broad spectrum of theoretical and experimental research aspects but also practical experience in patient-related clinical research and questions with regard to the ethical responsibility of the scientist. A weekly seminar, yearly symposia, three practical courses in experimental laboratories as well as on clinical wards and a trainee program (foreign university, pharmaceutical/biotechnology companies) complement the experimental work and constitute the core of the program.



## Graduiertenkolleg: Kontrolle der Transkription – Vielfalt der Strategien bei Bakterien und Eukaryonten

Graduate Training Group: Control of transcription – diversity of strategies in bacteria and eukaryotes

Sprecher / Speaker:

Prof. Dr. Georg Fey

Institut für Mikrobiologie, Biochemie und Genetik

Stadtstraße 5, D-91058 Erlangen

Tel: ++49 (0)9131/85-28493

Fax: ++49 (0)9131/85-28526

E-Mail: [gfev@biologie.uni-erlangen.de](mailto:gfev@biologie.uni-erlangen.de)

Förderung: 1992 – Dez. 2001

Der Themenkreis dieses Kollegs, welches für Diplombiologen mit Studienabschluss im Fächerschwerpunkt Molekular- und Zellbiologie eingerichtet wurde, liegt in einem Kernbereich der aktuellen Zell- und Molekularbiologie. Hier wird untersucht, wie die RNA-Synthese durch Transkriptionsfaktoren und deren Wechselwirkungen mit dem Chromatin und der kodierenden DNA gesteuert wird; weiterhin steht die Prozessierung der primären Transkripte durch Spleissen, Polyadenylierung, intrazellulären Transport und RNA-Abbau im Interesse der Projekte. Ein Haupt-Ziel des Kollegs ist es, die Promovierenden über die Grenzen der eigenen Vorhaben hinaus mit der Vielfalt biologischer Systeme zur Kontrolle der Genexpression vertraut zu machen. So erstreckt sich das Programm von bakteriellen Transkriptionsmodellen, der Genexpression bei Pflanzen, der Symbiose von Pflanzen und Bakterien, über die Analyse von Enhancern bei Herpesviren und onkogenen Papillomaviren, bis hin zur RNA-Prozessierung bei Immundefizienzviren und dem menschlichen Zytomegalievirus. Ferner wird die Membranbiogenese in Hefe und die Synthese von Zytokinen in entzündlichen Vorgängen bei Säugern studiert sowie die Genexpression in leukämischen Blasten des Menschen durch Translokations-aktivierte Onkogene, welche Regulatorproteine der Chromatinorganisation sind (Thritorax-verwandtes MLL Gen).

Support: 1992- december 2001

This Graduate Program was designed for biologists with a diploma degree in the field of cellular and molecular biology. It focusses on a central topic of contemporary molecular biology. Within its scope are the control of RNA synthesis by transcription factors and their interactions with chromatin and DNA. The processing of primary transcripts by splicing and polyadenylation, as well as the intracellular transport and degradation of RNA species carrying nonsense mutations are investigated. An essential objective of the program is to confront graduate students with the multiplicity of biological systems controlling gene expression, that are employed by various prokaryotic and eukaryotic organisms and that go beyond the students own projects. The program includes bacterial transcription models, gene expression in plants, symbiosis between bacteria and plants, analysis of herpes virus and oncogenic papilloma virus enhancers, RNA processing in immunodeficiency viruses and human cytomegaloviruses, control of genes coding for membrane biogenesis in yeast, and the control of mammalian genes by cytokines. Finally, the control of gene expression in human acute leukemic pro-B blasts by translocation-activated oncogenes is studied. These are derivatives of the thritorax-related MLL gene, that act by chromatin remodelling.



## Graduiertenkolleg: Dreidimensionale Bildanalyse und -synthese

Graduate Training Group: Three Dimensional Image Analysis and Synthesis

Sprecher / Speaker:

**Prof. Dr. Günther Greiner**

**Institut für Informatik 9, Graphische Datenverarbeitung**

**Am Weichselgarten 9, D-91058 Erlangen**

**Tel.: ++49 (0)9131/85-29919**

**Fax: ++49 (0)9131/85-29931**

**E-Mail: greiner@informatik.uni-erlangen.de**

Beginn der Förderung: 1996.

Das Graduiertenkolleg umfasst ein interdisziplinäres Forschungs- und Studienprogramm, dessen Schwerpunkte die Probleme der 3D-Bildgebung, der Bildanalyse und -synthese sowie ausgewählter Anwendungen in Medizin und Technik bilden. An ihm beteiligen sich Fachvertreter aus fünf Studieneinrichtungen von drei Fakultäten. Bedingt durch Themen und Arbeitsgebiete ergeben sich vielfältige Querbezüge, die sich bereits jetzt in fruchtbaren Kooperationen niederschlagen und die im Graduiertenkolleg verstärkt werden sollen.

Start of support: 1996.

The Graduate Training Group comprises an interdisciplinary research and study program whose foci are problems of 3D-imaging, image analysis and synthesis as well as selected applications in medicine and technique. Participants come from five institutions and three faculties. Due to topics and research areas there are manifold interrelationships which resulted in fertile collaborations and which should be strengthened in the Graduate Course.



## H.I. ELAN – Programm – Fonds für Forschung und Lehre am Klinikum ELAN Programme for Supporting Clinical Research and Teaching

### ELAN-Referentin / Administrator

Pfeiffer, Annette, Dr.

Tel.: ++49 (0)9131/85-23708

Fax: ++49 (0)9131/85-22863

E-Mail: [annette.pfeiffer@med.uni-erlangen.de](mailto:annette.pfeiffer@med.uni-erlangen.de)

### Geschäftsstelle / Office

Krankenhausstraße 9, D-91054 Erlangen

Tel.: ++49 (0)9131/85-23708

Fax: ++49 (0)9131/85-22863

E-Mail: [annette.pfeiffer@med.uni-erlangen.de](mailto:annette.pfeiffer@med.uni-erlangen.de)

### Vorsitzender des Vergabeausschusses / Chairman of the Committee

Neuhuber, Winfried, Prof. Dr. med.

Tel.: +49 (0)9131/85-22264

Fax: +49 (0)9131/85-22863

E-Mail: [winfried.neuhuber@anatomie1.med.uni-erlangen.de](mailto:winfried.neuhuber@anatomie1.med.uni-erlangen.de)

Das ELAN-Programm steht den Einrichtungen des Klinikums der Friedrich-Alexander-Universität seit Mitte 1998, entsprechend den Richtlinien des Wissenschaftsrates und der Kultusministerkonferenz, als ein Fonds zur Förderung von Forschung und Lehre zur Verfügung. Seine Mittel von jährlich etwa 3,5 Mio DM werden leistungsabhängig, projektbezogen, zeitlich begrenzt und unter Berücksichtigung von Vorleistungen vergeben. Über die Verteilung der Mittel entscheidet eine Vergabekommission im Auftrag des Fachbereichsrates. Dieser Kommission gehören sieben Professoren aus operativen und nichtoperativen Einrichtungen, klinisch-theoretischen und vorklinischen Instituten sowie in beratender Funktion der Dekan, der Ärztliche Direktor, der Fakultätsvertreter im Klinikumsvorstand und der Vorsitzende der Forschungskommission an. Hauptförderziele des ELAN-Programms sind die Projektförderung, in die etwa 45% der ELAN-Mittel fließen und der Drittmittelbonus, auf den etwa 40% der Förderung entfallen. Die restlichen 15% der Mittel sind für die Einrichtung einer Koordinationsstelle für klinische Forschung, das Forschungsreferat der Fakultät, die Förderung von innovativen Lehrmodellen und die Internationalisierung des klinischen Unterrichts, die Koordination und Evaluierung der klinischen Lehre sowie die ELAN-Geschäftsstelle vorgesehen.

### Projektförderung

Die Förderung soll in erster Linie qualifizierten Nachwuchswissenschaftlern (Anfang bis Mitte 30) und neu etablierten Arbeitsgruppen zugute kommen, daneben aber auch Pilotprojekten etablierter Forscher und der Überbrückung von Fi-

The ELAN programme has been designed, according to the guidelines of the National Science Council and the Conference of Ministers of Cultural Affairs, for supporting clinical research and teaching. A total of 3.5 Mio DM annually are devoted to funding of projects for limited periods of time considering also previous work done by the respective researchers. Decisions on the distribution of funding are made by a committee of faculty members consisting of 7 professors from various clinical and preclinical departments, the dean of the faculty, the clinical director, the faculty's deputy to the Klinikumsvorstand and the chairman of the research advisory board. Main purposes of the programme are financial support for research projects, accounting for 45%, and a research overhead accounting for 40% of the resources. The remaining 15 % are devoted to a clinical studies coordination office, the research administration office, to promote innovative didactic models and internationalization of clinical teaching as well as their evaluation, and the ELAN administrative office.

### Research project support

First of all, funding is to be provided for projects of highly qualified young investigators and newly established groups. Besides this, pilot projects and bridging of financing gaps in ongoing investigations are also supported. It is intended to enable as many as possible qualified investigators to raise further funding from large scale grant providers. A short term support for personal and running costs for 6 to 12

nanzierungslücken bei laufenden Projekten. Das Ziel ist, eine möglichst breite Ausgangsbasis zu schaffen, von der aus Drittmittel für umfangreichere Forschungsvorhaben erworben werden können. Nach den bisherigen Erfahrungen gelingt dies am besten durch eine 6 bis 12-monatige Bereitstellung von Personal- und Sachmitteln. Von Mitte 1998 bis Ende 2001 wurden 200 Anträge an den ELAN-Fonds gestellt (1998: 49; 1999: 32; 2000: 50; 2001: 69). Die Anträge stammten aus allen klinischen Einrichtungen einschließlich des IZKF. In der Zahl der Anträge aus den einzelnen Kliniken spiegeln sich sowohl deren Größe als auch Forschungsaktivität wider, allerdings in unterschiedlichem Ausmaß. Die erbetenen Mittel pro Antrag lagen 1999 im Schnitt noch bei fast 90.000 DM, sanken bis 2001 jedoch auf etwa 50.000 DM ab. Dies mag auch Ausdruck einer realistischeren Einschätzung der Möglichkeiten des ELAN-Fonds durch die Antragsteller sein. Die Gesamtsumme der beantragten Mittel belief sich 1998 auf 4,3 Mio DM, sank 1999 auf 2,7 Mio DM ab, um bis 2001 wieder auf 3,9 Mio DM anzusteigen. Die Summe der bewilligten Mittel pendelte, entsprechend der gleich bleibenden zur Verfügung stehenden Mittel, um 1,5 Mio DM pro Jahr. Aus demselben Grund hielt sich die Bewilligungsrate von 1998 bis 2000 um 80%, sank jedoch im Jahr 2001 wegen der deutlich gestiegenen Zahl von Anträgen auf 60% ab. Bei der Begutachtung der Anträge ist die Konsultation externer Gutachter bei Antragssummen ab 100.000 DM obligat, bis 100.000 DM fakultativ. Neben der wissenschaftlichen Qualität wurde von der Vergabekommission geprüft, ob die Anträge den Förderkriterien (z. B. Anschubfinanzierung neuer Forschungsprojekte bzw. startender Arbeitsgruppen, Nachwuchsförderung) entsprechen. Seit Bestehen des ELAN-Fonds konnten von insgesamt 151 bewilligten Projekten 84 abgeschlossen werden, die mit einer Summe von insgesamt 3,8 Mio DM unterstützt worden waren. Aus diesen abgeschlossenen Projekten sind 41 Publikationen, größtenteils in führenden oder angesehenen Fachjournalen, hervorgegangen; in 34 Fällen wurde ein Antrag auf Weiterförderung an einen externen Drittmittelgeber gestellt, von denen 27 Anträge bereits bewilligt wurden. So steht einer ELAN-Förder-summe von etwa 3,8 Mio DM eine Summe an neu eingeworbenen Drittmitteln von etwa 9,2 Mio DM gegenüber.

### **Zusatzförderung von Drittmittelforschung (Drittmittel-Bonus)**

Der Drittmittelbonus ist zur Unterstützung der Forschungsinfrastruktur jener Kliniken und Abteilungen gedacht, welche eine Förderung durch öffentliche Drittmittelgeber (z. B. DFG, BMBF, EU) und angesehenen private Stiftungen (z. B. Wilhelm-Sander-Stiftung, Mildred-Scheel-Stiftung) vorweisen können. Auch die Einwerbung von Mitteln der Industrie wird berücksichtigt. Der Bonus wird jeweils für die im Vorjahr verbuchten Drittmittel ausgeschüttet. Seit dem Jahr 2000 werden auch die Nachwuchsgruppen des IZKF begünstigt.

months appeared best suited for this purpose. From mid 1998 until end of 2001, a total of 200 grant applications have been submitted, with increasing tendency, coming from virtually all clinical departments including the IZKF. The numbers of grant proposals from the respective departments reflected both their sizes and research activities, though to different extents. The average size of funding requested was about 90.000 DM in 1999 but dropped to 50.000 DM in 2001, probably reflecting the applicants' more realistic attitude towards the possibilities of the ELAN programme. The total amount of funding requested ranged from 4.3 Mio DM in 1998 to 2.7 Mio DM in 1999 and 3.9 Mio DM in 2001. The total amount of granted money oscillated around 1.5 Mio DM annually according to unchanged total resources. For the same reason, and because of increasing application numbers, the rate of granted projects dropped from 80% in 1998 to 60% in 2001. External peer review of grant proposals is required for funding requests from 100.000 upwards. Besides scientific excellence of the project, the committee also considers compliance with other prime goals of the ELAN programme, e. g., starter support or support of young investigators. Since 1998 a total of 84 out of 151 projects were completed, representing a total funding of 3.8 Mio DM. From these projects, 41 papers, mostly in high ranking or well respected journals and 27 forthcoming grant applications to external funding providers amounting to a total of 9.2 Mio DM have emerged.

### **Overhead for sponsored research**

This overhead is aimed at supporting research facilities of those departments which were active in raising funding from governmental and well esteemed private sponsors. Funding provided by the industry is also taken into consideration. The overhead will be assigned to the respective departments according to funding raised during the preceding year. Since 2000 also young investigators groups of the IZKF are entitled to an overhead.



## Verwaltung des ELAN-Fonds

Der Umfang der administrativen Arbeit hat sich durch die Anforderung und Bearbeitung der Abschlussberichte sowie die Abwicklung der Kostenstellen deutlich erhöht. Dem wurde durch die Einrichtung einer eigenen Geschäftsstelle Rechnung getragen, die seit Anfang Dezember 2001 die Anträge entgegennimmt und gemeinsam mit dem Vorsitzenden der Vergabekommission deren Bearbeitung und Begutachtung koordiniert.

Der Ansporn, der von der Existenz des ELAN-Fonds ausgeht, hat seit seinem Bestehen zu einer Zunahme der Zahl, die kritische Bewertung durch die Vergabekommission und externe Gutachter auch zu einer Zunahme der Qualität der Anträge geführt. Die überwiegende Mehrheit der bereits abgeschlossenen Projekte hat einen sichtbaren Erfolg gezeitigt, sei es in Form einer Publikation, sei es in Form einer Weiterförderung durch externe Drittmittelgeber. Somit wird deutlich, dass sich der ELAN-Fonds rasch zu einem effizienten Instrument zur Förderung der klinischen Forschung und insbesondere des wissenschaftlichen Nachwuchses entwickelt hat.

## Administration of the ELAN programme

Administrative work greatly increased in parallel with increasing numbers of grant proposals, feedback from researchers and handling of financial monitoring. Thus, the administrative office was established in December 2001 which handles grant proposals and coordinates their peer reviewing.

In conclusion, the ELAN programme has stimulated a surge in successful high quality research projects from all clinical departments. This emphasizes the value of this programme for dynamically improving clinical research in our faculty.



## Johannes und Frieda Marohn-Stiftung

Johannes and Frieda Marohn-Foundation

### Auszug aus den Richtlinien:

„Zweck der ‚Johannes und Frieda Marohn-Stiftung‘ ist entsprechend dem Willen der Stifter die Förderung der innovativen wissenschaftlichen Forschung an der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg, die der Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Erkrankungen dient. Vornehmlich sollen Forschungen auf den Gebieten der Gastroenterologie einschließlich aller Lebererkrankungen, der Pankreasforschung einschließlich des Diabetes, der Krebsbehandlung sowie der medizinischen Informationsverarbeitung gefördert werden. Die Stifter haben dabei ausdrücklich vorgesehen, dass der Stiftungszweck den modernen Entwicklungen in der Medizin und den Bedürfnissen der Medizinischen Fakultät angepasst werden kann.

Nach der Satzung wird aus den Mitgliedern des Fachbereichsrates eine Kommission von 5 Mitgliedern der Medizinischen Fakultät für 3 Jahre gewählt. Für jedes Mitglied der Kommission wird für den Fall der Verhinderung ein Stellvertreter gewählt. Anträge auf Geldmittel werden grundsätzlich für genau bezeichnete, wissenschaftliche Forschungsvorhaben vergeben. Dabei können Mittel für Personal, für die Beschaffung von Apparaten, für Verbrauchsmaterial und andere, für die Durchführung der Untersuchungen erforderliche Mittel, z.B. für Kooperation mit anderen Instituten und Kliniken bewilligt werden.“

Anträge an die/den Vorsitzenden der Vergabekommission können jederzeit eingereicht werden. Richtlinien für die Vergabe der Mittel können beim Sekretariat der/des Vorsitzenden der Vergabekommission angefordert werden.

In der Sitzung des Fachbereichsrates der Medizinischen Fakultät vom 18.05.2000 wurden gewählt:

### Mitglieder:

Frau Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll  
Herr Prof. Dr. W. G. Daniel  
Herr Prof. Dr. T.J.G. Kirchner  
Herr Prof. Dr.F.W. Neukam  
Herr Prof. Dr. B. Neundörfer

### Vertreter:

Herr Prof. Dr. C.-M. Becker  
Herr Prof. Dr. W. Rascher  
Herr Prof. Dr. E. Gebhart  
Herr Prof. Dr. H. Iro  
Herr Prof. Dr. G. Schuler

### Essentials of the guidelines:

According to the founders' will, the purpose of the J.F.M. Foundation is the promotion of new innovative projects of the Medical Faculty of the Friedrich-Alexander-University Erlangen, serving diagnosis, prevention and therapy of diseases in general. Projects dealing with diseases in the field of gastroenterology including all liver and pancreatic diseases with diabetes, cancer, and medical data bases shall be supported preferentially. On the other hand, the founders explicitly have stated that the purpose of the foundation can be adapted to other modern developments and needs of medical research taking place at the medical faculty of the Friedrich-Alexander-University Erlangen.

According to the rules of the foundation, 5 members of the faculty have to be elected for a 3 years period to serve on the scientific board of the foundation. Five additional members of the faculty have to be elected to replace members of the scientific board in case of time conflicts or conflict of interests.

Only clearly defined, relevant scientific projects will be granted. Grants can be used for personnel, equipment, consumables as well as for costs of cooperation between scientific and clinical departments.

Grant applications should be sent to the president of the scientific committee. The rules of the foundation itself can be provided by the secretary of the Johannes and Frieda Marohn-Foundation.

Recently (18<sup>th</sup> May 2000) the following members of the medical faculty of the Friedrich Alexander University Erlangen have been elected to the scientific committee of the Johannes and Frieda Marohn-Foundation.

### Members:

Mrs. Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll  
Mr. Prof. Dr. W. G. Daniel  
Mr. Prof. Dr. T.J.G. Kirchner  
Mr. Prof. Dr.F.W. Neukam  
Mr. Prof. Dr. B. Neundörfer

### Representatives:

Mr. Prof. Dr. C.-M. Becker  
Mr. Prof. Dr. W. Rascher  
Mr. Prof. Dr. E. Gebhart  
Mr. Prof. Dr. H. Iro  
Mr. Prof. Dr. G. Schuler

**Vorsitzende:** Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll

Haushaltsjahr	Zur Verfügung stehende Mittel	Anzahl der Bewilligungen
1999	729.000,-DM	11
2000	918.000,-DM	12
2001	837.000,-DM	13

**Chair:** Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll

Financial year	Budget	Number of accepted applications
1999	729.000,-DM	11
2000	918.000,-DM	12
2001	837.000,-DM	13

Abgeschlossene Projekte (Bewilligungszeitraum 1997-1999)

Anzahl der Projekte	Anzahl der Publikationen	Weiterförderung durch andere Drittmittelgeber*
24	57 (aus 22 Projekten)	16 Projekte **

\*DFG = 12; BMBF = 3; W.Sander-Stiftung = 4 sowie 5 andere Drittmittelgeber teilweise gingen aus einer Anschubförderung mehrere Projekte hervor, die von verschiedenen Drittmittelgebern weitergefördert wurden.

Finalized projects (Time of funding 1997-1999)

Number of projects	Number of publications	Continued funding by other foundations *
24	57 (from 22 projects)	16 projects **

\* DFG = 12; BMBF = 3; W.Sander-Stiftung = 4; 5 other foundations in same cases funding continued through several foundations



## Andere Institutionen und Stiftungen zur Forschungsförderung

### Foundations for Research Support

Neben den großen Fördereinrichtungen und Stiftungen, wie dem ELAN-Fond und der Johannes und Frieda Marohn-Stiftung gibt es an der Medizinischen Fakultät eine Vielzahl weiterer Einrichtungen, deren Aufgabe darin besteht, Forschung und Forschungstreibende zu unterstützen. Für die verschiedenen Fachbereiche existieren mehr als 20 Fördervereine, die meist eng an die entsprechenden Kliniken und Institute angeschlossen sind. Zusätzlich gibt es Schenkungen an die Medizinische Fakultät (z.B. Schenkung Dr. Jahn, Schenkung Elise Pittroff). Aus dem großen Bereich der Stiftungen seien nur die wichtigsten näher erwähnt.

Die Ria Freifrau von Fritsch-Stiftung (Ansprechpartner Herr Prof. Dr. K. Brune) vergibt den Ria Freifrau von Fritsch-Preis an junge Wissenschaftler zur Förderung eines Forschungsvorhabens auf dem Gebiet der Krebsbekämpfung. Preisträger waren in den vergangenen Jahren Herr Dr. R. Slany (1999) mit einem Projekt zu „Entstehungsmechanismen von Kleinkind-Hochrisikoleukämien“ und Frau Dr. Beatrice Schuler-Thurner (2001) mit dem Thema „Optimierung der Impfung mit Dendritischen Zellen“. Die Sofie Wallner-Stiftung (Ansprechpartner Herr Prof. Dr. W. Neuhuber) wurde ebenfalls zur Förderung der Krebsforschung gegründet und wird zur Förderung junger Nachwuchswissenschaftler eingesetzt. Zudem vergibt die Stiftung jährlich den Sofie Wallner-Preis an onkologisch interessierte, hochbegabte Studenten und ermöglicht somit deren Forschungsaufenthalt an einem ausländischen Gastlabor.

Umweltmedizinische Forschungsvorhaben können durch die Adolf Rohrschneider-Stiftung unterstützt werden (Ansprechpartner: Herr Häberlein Ref. IV/4). Beispiele für geförderte Vorhaben sind zum einen „empirische Untersuchungen zum Einfluss meteorologischer Faktoren auf die Reaktivität im epikutanen Allergietest“ von Prof. Dr. W. Uter und Frau Dr. A. Pfahlberg und „Immunologisches Biomonitoring zur Risikofassung bei Exposition gegenüber sensibilisierenden Arbeitsstoffen“ von Dr. C. Broding.

Der Dr. Fritz Erler-Fond fördert die wissenschaftlich-medizinische Forschung, insbesondere in den operativen Fächern an der Friedrich-Alexander-Universität durch Finanzierung von Forschungsprojekten, Gastvorträgen, Gastprofessuren und Symposien (Ansprechpartner: Herr Häberlein Ref. IV/4). Aus

In addition to the ELAN programme and the Marohn Foundation a number of other foundations and endowments with the aim to support research have been established at the medical faculty.

The Ria Freifrau von Fritsch Foundation was established to support cancer research and presents the Ria Freifrau von Fritsch-Prize annually for an outstanding research project. In the last years the prize was given to Dr. R. Slany (1999) for his research project "Mechanisms of leukemogenesis in high risk leukemias of infants" and to Dr. B. Schuler-Thurner (2001) for the project "Optimization of vaccination strategies using dendritic cells". The Sofie Wallner Foundation also offers financial aid for cancer research, and supports highly gifted young researchers interested in oncology with travel grants, to enable a research project in a guest laboratory in a foreign country.

Research projects in environmental medicine can be supported by the Adolf Rohrschneider Foundation. An examples for supported projects is "Risk assessment of occupational sensitising agents by immunological biomonitoring" by Dr. C. Broding.

The Dr. Fritz Erler-Award for a reputed physician engaged in meritorious surgical medicine is donated every 3 years by the Dr. Fritz Erler-Fond. In 1999 the prize was given to Prof. Dr. H. Akiyama for his developments in the field of surgical treatment of the carcinoma of the oesophagus. The Wilhelm and Helene Dörfler Foundation offers financial aid for research projects in clinical immunology. The Dr. Norbert Henning Foundation awards the Dr. Norbert Henning-Prize to support research in the field of gastroenterology. The Johanna Prey Foundation supports research in the field of Alzheimers disease, especially by giving grants for doctoral theses.

The best and concise *Habilitation* is awarded yearly by the Thiersch-Prize. Most outstanding doctoral theses are awarded by the Staedtler-Prize. In the year 2000 the prize was given to Dr. Z. Nikolic for his doctoral thesis "The human glycine receptor subunit  $\alpha 3$ . GLRA3 gene structure, chromosomal localization, and functional characterization of alternative transcripts." In 2001 Dr. M. Schorr was awarded with the Staedtler-Prize for his work on

diesem Fond wird im mindestens 3-jährigen Turnus der Fritz Erler-Wissenschaftspreis an eine auf dem Gebiet der operativen Medizin international anerkannte Persönlichkeit vergeben. 1999 ging der Preis an Prof. Dr. H. Akiyama für seine Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der operativen Bekämpfung von Speiseröhrenkrebs.

Forschungsvorhaben zu klinischer Immunologie (insbesondere Rheumatologie) können eine Unterstützung durch die Wilhelm und Helene Dörfler-Stiftung erfahren (Ansprechpartner: Prof. Dr. J. Kalden). Gastroenterologische Arbeiten können durch die Dr. Norbert Henning-Stiftung gefördert werden (Ansprechpartner: Herr Häberlein Ref. IV/4). Die Johanna Prey-Stiftung dient der Förderung der Alzheimer Forschung (Ansprechpartner: Prof. Dr. B. Neundörfer), insbesondere durch Vergabe von Diplom- und Promotionsstipendien.

Mit dem Thiersch-Preis wird jährlich die beste und prägnanteste Habilitationsarbeit an der Medizinischen Fakultät ausgezeichnet. Besonders herausragende Promotionsarbeiten werden jährlich mit dem Staedtler-Preis ausgezeichnet. Der Preisträger 2000 war Herr Dr. Z. Nikolic mit seiner Dissertation über „Molekulare und funktionelle Charakterisierung des humanen Glycinrezeptor-Gens GLRA3“, 2001 ging der Preis an Dr. M. Schorr für seine Arbeit "Mikrofluorometrische Untersuchungen zur Signaltransduktion Interleukin-8-induzierter Calciumsignale in humanen neutrophilen Granulozyten". Zusätzlich wird in vierjährigem Turnus der Gerda Weller-Preis für eine Promotionsarbeit von der Medizinischen Fakultät vergeben. Der letzte Preisträger war Herr Dr. M. Schmid (2000) für seine „Untersuchungen zum Eicosanoidstoffwechsel im nasalen Gewebe und peripheren Blutzellen bei Patienten mit Aspirin Trias“.

Zur Förderung und Verbesserung der universitären Lehre und der Ausbildung von jungen Medizinern wurde die Stiftung für Lehre an der Medizinischen Fakultät eingerichtet (Ansprechpartner: Prof. Dr. E. G. Hahn). Diese Aufgabe erfüllt die Stiftung durch Unterstützung von Lehrveranstaltungen und Forschungsprojekten, durch Förderung des nationalen und internationalen Austausches von Studierenden und Lehrenden, sowie durch die Etablierung innovativer Lehrmethoden und Modellstudiengänge.

"Mechanism of IL-8 induced Ca<sup>2+</sup> signalling in human neutrophil granulocytes". Additionally every 4 years a doctoral thesis is awarded by the Gerda Weller-Prize. In 2000 the prize was given to Dr. M. Schmid for his thesis "Arachidonic acid metabolism in nasal tissue and peripheral blood cells in aspirin intolerant asthmatics".

The *Stiftung für Lehre* was founded to support and improve the education of young clinicians by giving financial aid to lectures and research projects, and to provide grants for national and international student and lecturer exchange programs.

## Medizinische Gesellschaft Erlangen

Erlangen Medical Society

**Sprecher / Speaker:**

**Prof. Dr. C.-M. Becker**

**Institut für Biochemie, Emil-Fischer-Zentrum**

**Fahrstr. 17, D-91054 Erlangen**

**<http://www.biochem.uni-erlangen.de>**

**E-Mail: [MoMed@biochem.uni-erlangen.de](mailto:MoMed@biochem.uni-erlangen.de)**

**Sprecher ab Wintersemester 2002/2003**

**Prof. Dr. A. Reis**

**Institut für Humangenetik**

**Schwabachanlage 10, D-91054 Erlangen**

**E-Mail: [Sekretariat@humangenet.uni-erlangen.de](mailto:Sekretariat@humangenet.uni-erlangen.de)**

Die Medizinische Gesellschaft Erlangen ist ein interdisziplinäres, öffentliches Forum für alle Studierenden, Mitarbeiter, Dozenten und Gäste der Medizinischen Fakultät. An drei Vortragsabenden pro Semester bietet die Medizinische Gesellschaft interdisziplinäre Vorträge an, in denen Fragestellungen der bio-/medizinischen Forschung verständlich vermittelt werden. Dem Hauptvortrag eines geladenen, international anerkannten Wissenschaftlers gehen in der Regel drei Kurzvorträge von Nachwuchsforschern (Habilitanden) mit allgemeiner Diskussion voraus. Ein wichtiges Ziel dieser Veranstaltungen ist die starke Einbindung von jungen Ärzten und Biomedizinern – und damit die wissenschaftliche Nachwuchsförderung. Die regelmäßigen Veranstaltungen der Medizinischen Gesellschaft sind als Fortbildung für Ärzte im Praktikum anerkannt. Die Medizinische Gesellschaft Erlangen wurde von 1987 bis 2001 als Gemeinschaftsaktivität der Medizinischen Fakultät und der Firma Novartis Pharma GmbH (ehemals Sandoz) in Nürnberg organisiert. Seit 2001 werden die Hauptvorträge in enger Zusammenarbeit mit den Sonderforschungsbereichen der Deutschen Forschungsgemeinschaft an der Medizinischen Fakultät in Erlangen angeboten.

'Medizinische Gesellschaft Erlangen' is a multidisciplinary, public forum open for all students, coworkers, faculty, and guests of our medical school. During semester terms, 'Medizinische Gesellschaft Erlangen' organizes three evening symposia offering scientific lectures covering current topics in bio-/medical research. The main lecture, given by an internationally renowned speaker, is preceded by three short presentations from junior scientists currently participating in the 'habilitation' procedure of the Faculty of Medicine. Intensive discussions and a direct interaction of young clinicians and bioscientists represents an important goal of these activities. The regular symposia of 'Medizinische Gesellschaft Erlangen' are recognized for continued medical education for interns. From 1987 through 2001, 'Medizinische Gesellschaft Erlangen' has enjoyed a generous support from Novartis Pharma GmbH (formerly Sandoz) at Nürnberg. Since 2001, the guest lectures have been organized in cooperation with the center grants of the Deutsche Forschungsgemeinschaft at the Faculty of Medicine in Erlangen.



## Physikalisch–Medizinische Sozietät Erlangen

Society for Physics and Medicine Erlangen

Sprecher / Speaker:

**Prof. Dr. W. Kalender (1. Vorsitzender)**

**Institut für Medizinische Physik**

**Krankenhausstr. 12, D-91054 Erlangen**

**Tel: ++49 (0)9131/85-22309, -22310**

**Fax: ++49 (0)9131/85-22824**

**E-Mail: [willi.kalender@imp.uni-erlangen.de](mailto:willi.kalender@imp.uni-erlangen.de)**

Die Physikalisch–Medizinische Sozietät zu Erlangen wurde am 20. März 1808 gegründet mit dem Ziel, „Gedanken, Beobachtungen und Erfahrungen aus allen Gebieten der Naturwissenschaften und der Medizin auszutauschen“. Diese ersten „Statuten und Gesetze“ aus dem Jahre 1808 gelten auch heute noch; mit der letzten Novellierung der Satzung im Jahre 1990 wurde auch das Fachgebiet Technik mit aufgenommen.

Die Sozietät hat zur Zeit knapp 500 Mitglieder im In- und Ausland, davon fünf Ehrenmitglieder und 55 korrespondierende Mitglieder. In jedem Semester hält sie regulär drei ordentliche Sitzungen ab mit Vorträgen von Mitgliedern oder eingeladenen Gästen (Hörsaal der Klinik für Chirurgie, Krankenhausstr. 12). Als „Sitzungsberichte der Physikalisch–Medizinischen Sozietät zu Erlangen“ (ISSN 0371–2117) sind in den Jahren 1984–2001 insgesamt sieben Bände zu je vier Einzelheften erschienen, die neben aktuellen wissenschaftlichen Arbeiten insbesondere herausragende akademische Reden enthalten, z.B. Antritts- und Abschiedsvorlesungen, Ansprachen bei Ehrenpromotionen und bei den jährlichen Promotionsfeiern der Medizinischen Fakultät.

The Society for Physics and Medicine in Erlangen was founded on March 20, 1808 in order to exchange “ideas, observations and experiences between all the fields of natural sciences and medicine”. These first statutes and articles, defined in the year 1808, are still valid; by amendment of the statutes in 1990 the technical disciplines have also been included.

At present, the Society has nearly 500 members inside and outside Germany, five of them honorary and 55 corresponding members. Every semester the Society holds three regular meetings with lectures given by members or invited guests. From 1984 to 2001 seven volumes of the meetings were published, each of them consists of four single issues (ISSN 0371–2117). Besides scientific papers the reports contain recent outstanding academic speeches, for example inaugural or farewell speeches, addresses on the occasion of honorary promotions and of the annual graduation ceremony of the Medical School of the University of Erlangen.

## Medizin und Zahnmedizin

### Medicine and Dentistry

#### Entwicklung der Lehre

Die Medizinische Fakultät ist für drei Studiengänge verantwortlich: Humanmedizin, Zahnmedizin und für den Diplomstudiengang Molekulare Medizin. Hinzu kommt ein erheblicher Unterrichtsexport in andere Fakultäten. Die Zulassungszahlen in den von uns betreuten Studiengängen haben sich im Berichtszeitraum durch zwei Faktoren erhöht, die Einführung des neuen Studienganges Molekulare Medizin und eine erhöhte Zulassungszahl in der Zahnmedizin. Die Zulassung erfolgt im Semesterturnus, in der Molekularen Medizin im Jahresturnus.

#### Im Jahre 2000/01 wurden zugelassen:

- 300 Studenten der Humanmedizin
- 95 Studenten der Zahnmedizin
- 30 Studenten der Molekularen Medizin

#### Im Jahre 2001/02 wurden zugelassen:

- 303 Studenten der Humanmedizin
- 99 Studenten der Zahnmedizin
- 30 Studenten der Molekularen Medizin

Die Änderung des Bayerischen Hochschulgesetzes im Jahre 1998 gab dem Amt des Studiendekans (Prof. Dr. H. O. Handwerker) die Zuständigkeit für die Lehrevaluation und die Lehrkoordinierung unter der Gesamtverantwortung des Dekans. Dieser erweiterten Zuständigkeit wurde dadurch Rechnung getragen, dass aus Mitteln des Klinikums die Stelle einer Referentin des Studiendekans geschaffen und Büroräume eingerichtet wurden. Der Studiendekan nutzte die Ergebnisse der Evaluation unter den Studenten um Schwachstellen in allen Studienabschnitten z.T. durch Umorganisation zu beseitigen. Die größte Umorganisation erfolgte im zweiten klinischen Abschnitt. Soweit möglich wurden Blockpraktika am Krankenbett eingerichtet. Im 10. Studiensemester wurde vollständig auf Blockunterricht am Krankenbett umgestellt. Dies setzte eine Internet-gestützte Organisation der Kurseinschreibung voraus, um einen überschneidungsfreien Unterricht zu gewährleisten. Fortlaufende Evaluationen erforderten ein Internet-gestütztes Verfahren um den Verwaltungsaufwand gering zu halten. Entsprechende Software wird derzeit erprobt.

#### Developments in Teaching and Studies

The Faculty of Medicine is in charge of organizing three major study courses: Medicine, Dentistry, and Molecular Medicine. In addition, we have to provide considerable teaching export into other faculties of our university. In this period the number of admitted students increased for two reasons: inauguration of the new study course in Molecular Medicine and an increased number of students in Dentistry. Admission of new students occurs twice per year in Medicine and Dentistry and once per year in Molecular Medicine.

#### In year 2000/01 the admission figures were:

- 300 Students of Medicine
- 95 Students of Dentistry
- 30 Students of Molecular Medicine

#### In year 2001/02 the admission figures were:

- 303 Students of Medicine
- 99 Students of Dentistry
- 30 Students of Molecular Medicine

A change in the Bavarian law in 1998 increased the competences of the Dean of Studies (Prof. Dr. H. O. Handwerker) by making him responsible for the evaluation and coordination of teaching. These increased responsibilities lead the Klinikum to create the position of a referent and to establish an office. The Dean of Studies used the results of student evaluations to tackle weak points in the teaching organisation, in part by reorganization of teaching. The greatest change occurred in the second period of clinical studies in which more of the teaching was transferred to block courses. The 10th semester has now been devoted to block teaching. Prerequisite of these reorganizations was establishing an internet-based organization of course admissions for providing overlap-free teaching. Also for continuous evaluation an internet-based strategy was chosen.

A new practical course was introduced in which the medical students are obliged to work for two days with a family doctor. We did not attempt, however, a more general change in curriculum or teaching forms in this period, while



Ein zweitägiges Pflichtpraktikum bei einem niedergelassenen Hausarzt wurde für Medizinstudenten im zweiten klinischen Studienabschnitt eingeführt. Weitere inhaltliche Neugestaltungen des Unterrichts in der Humanmedizin wurden hingegen in Erwartung der neuen Approbationsordnung bis auf Ausnahmen noch zurückgestellt.

Die Einführung des sehr erfolgreichen Studienganges Molekularmedizin (NC bei einer Abiturnote von 1,0) war nur möglich, weil die Studenten in die vorhandene Vorlesungs- und Kursstruktur der vorklinischen und klinisch-theoretischen Institute eingefügt werden konnten. Trotzdem erforderte dieser Studiengang erhebliche zusätzliche Anstrengungen v.a. im Institutsbereich, die aber durch ein verbessertes Lernklima auch in den anderen Studiengängen belohnt werden.

awaiting an imminent change in the German federal law ( Approbationsordnung ).

The introduction of the highly successful study course in Molecular Medicine was only possible since these new students could be integrated into the course structure of the departments of our faculty. Nevertheless, this newly developed study course is very demanding on the scarce teaching resources of these departments. On the other hand, we are gratified by an improved teaching climate also spreading to the other study courses of the faculty.



## Diplomstudiengang 'Molekulare Medizin'

Degree Program in 'Molecular Medicine'

Koordinator / Coordinator

Prof. Dr. C.-M. Becker

Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin

Fahrstr. 17, D-91054 Erlangen

<http://www.biochem.uni-erlangen.de/MolMed>

Email: [MolMed@biochem.uni-erlangen.de](mailto:MolMed@biochem.uni-erlangen.de)

### Übersicht

Der Diplomstudiengang *Molekulare Medizin* verbindet die Inhalte und Fragestellungen der Medizin mit den Arbeitsweisen der Molekular- und Zellbiologie, Biochemie und Genomik. Der Studiengang schließt mit dem Grad 'Dipl.-Molekularmediziner/in' ab. Damit trägt die Medizinische Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg nicht nur der Tatsache Rechnung, daß die traditionellen Grenzen zwischen den biomedizinischen Disziplinen an Bedeutung verloren haben, sondern bietet einen zukunftsorientierten Studiengang für Biowissenschaftler an, die in der medizinischen Forschung in Industrie, Behörden und Universitäten tätig werden wollen. Der Studiengang *Molekulare Medizin* ist bundesweit mit großem Interesse aufgenommen worden. Jeweils zum Wintersemester können 30 Studenten zugelassen werden, denen zuletzt (2001) über 360 Bewerber gegenüberstanden.

### Ziele und Struktur des Studiengangs

Während sich die Medizin unter dem Einfluß molekularer und zellbiologischer Methoden wandelt, spiegelt unsere Bildungslandschaft diese Veränderungen erst ansatzweise wider. So verteilen sich Inhalte und Methoden der *Molekularen Medizin* traditionell auf das Bildungsangebot verschiedener Fakultäten. Naturwissenschaftliche Studiengänge vermitteln zwar viele der in der *Molekularen Medizin* genutzten Methoden, verzichten aber auf die systematische Darstellung medizinischer Inhalte. Umgekehrt beschränken sich die naturwissenschaftlichen Inhalte des Medizinstudiums auf den Bedarf ärztlicher Tätigkeiten. Da dem Personalbedarf molekularmedizinischer Forschungs- und Bildungseinrichtungen somit kein grundständiger Bildungsweg gegenübersteht, rekrutiert sich der wissenschaftliche Nachwuchs weitgehend aus Studi-

### Introduction

The degree program in *Molecular Medicine* combines both, the subjects of experimental medicine and the approaches of molecular and cell biology, biochemistry, and genomics. The program leads to the degree of 'Dipl.-Molekularmediziner'. It acknowledges the fact that boundaries which traditionally separate biomedical disciplines have long lost their meaning. The Faculty of Medicine has created a future-oriented program for medical scientists interested in research careers in industry, administration, and universities. Nationwide, this program in *Molecular Medicine* was met by an extraordinary interest. Each academic year, 30 students will be admitted, as compared to more than 360 applications in 2001.

### Objectives and structure of the degree program in Molecular Medicine

Under the influence of molecular and cellular methods, medicine has changed fundamentally. Yet, the higher education system in Germany only partially reflects these changes. Traditionally, subjects and methods of *Molecular Medicine* are distributed over different 'Fakultäten' of our universities. Degree programs in biological sciences offer many of the methods used in *Molecular Medicine*, but do so without a systematic presentation of medical topics and issues. In medical programs, on the other hand, basic science aspects are widely restricted to the needs of medical practice. Thus, *Molecular Medicine* suffers from a lack of appropriate degree programs supporting careers in research and education. As a consequence, the new scientific generation has graduated from programs that, if at all, only marginally touch *Molecular Medicine*. Where educational

engängen, die sich nicht mit der *Molekularen Medizin* befassen. Stattdessen werden die Inhalte der Molekularen Medizin überwiegend durch Graduiertenbildung vermittelt, so daß sich die Ausbildungszeiten verlängern und die grundständige Lehre von der wissenschaftlich attraktiveren Graduiertenbildung getrennt wird. Demgegenüber bieten Medical Schools in den USA neben dem zum Medical Doctor (MD) führenden Medizinstudium auch eigenständige Studiengänge der Basic Sciences (Biochemie, Pharmakologie, Physiologie etc.) an, die mit dem Master of Science oder dem PhD (Doctor of Philosophy) abgeschlossen werden.

Der Erlanger Diplomstudiengang *Molekulare Medizin* trägt diesen Entwicklungen Rechnung und bietet ein interdisziplinäres Kurikulum mit molekularmedizinischen und naturwissenschaftlichen Fächern an. Die Studiendauer einschließlich Prüfungen beträgt 9 Fachsemester, wobei im viersemestrigen *Grundstudium* umfangreiche Lehrimporte aus den Naturwissenschaftlichen Fakultäten erfolgen:

1. Biometrie/Bioinformatik
2. Anorganische Chemie
3. Organische Chemie
4. Physikalische Chemie
5. Physik
6. Biochemie
7. Zytologie (Zellbiologie)
8. Histologie und Anatomie
9. Physiologie
10. Virologie
11. Mikrobiologie
12. Krankheits-/Therapielehre

Das *Hauptstudium* gliedert sich in eine Aufbau- und eine Vertiefungsphase, die flexibel gestaltet werden und zeitlich überlappen können. In der Aufbauphase wird das Kurikulum um Fragestellungen der Pathogenese und experimentellen Therapie erweitert. Ausbildungsziel der *Vertiefungsphase* ist der an Originalpublikationen orientierte Erwerb von wissenschaftlichen Kenntnissen und methodischen Erfahrungen. Aus drei Fachgruppen (A, B, C) werden ein Hauptfach und zwei komplementäre Nebenfächer gewählt:

- |    |   |
|----|---|
| A. | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Molekulare Zellfunktionen</li> <li>2. Architektur von Biopolymeren</li> <li>3. Embryologie/Entwicklungsbiologie</li> <li>4. Versuchstierkunde / Reproduktionsbiol.</li> </ol> |
| B. | <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Molekulare Humangenetik</li> <li>6. Pharmakologie und Toxikologie</li> <li>7. Neurowissenschaften</li> <li>8. Wissenschaftsgeschichte</li> </ol>                              |
| C. | <ol style="list-style-type: none"> <li>9. Mikrobiologie</li> <li>10. Virologie</li> <li>11. Immunologie</li> <li>12. Molekulare Pathomechanismen</li> </ol>   |

programs cover *Molecular Medicine*, they are restricted to the practical training phase following the 'Diploma' level qualification, resulting in extended training periods. Indeed, faculty prefer to contribute to post-'Diploma' graduate training which appears scientifically more rewarding, rather than curricular teaching and course work. This contrasts the situation at medical schools in the USA: In addition to the doctoral degree in medicine (MD), curricular programs in the basic medical sciences (biochemistry, pharmacology, physiology etc.) are offered leading to MS or PhD degrees (Master of Science / Doctor of Philosophy).

The degree program in *Molecular Medicine* in Erlangen addresses these needs and offers an interdisciplinary curriculum in the medical basic sciences. The program covers four years, plus one semester for examinations and thesis work. The undergraduate phase (*Grundstudium*) comprises two years and its syllabus heavily draws on contributions from the science faculties:

1. Biometrics / bioinformatics
2. Inorganic chemistry
3. Organic chemistry
4. Physical chemistry
5. Physics
6. Biochemistry
7. Cytology (Cell biology)
8. Histology and anatomy
9. Physiology
10. Virology
11. Microbiology
12. Disease and therapy

The graduate phase (*Hauptstudium*) contains a segment extending the undergraduate training (*Aufbauphase*), as well as a specialization phase (*Vertiefungsphase*). Both phases may overlap and should be arranged flexibly. During the Aufbauphase, the core curriculum will be complemented by courses including pathology and pharmacology. It is the main training goal of the specialization phase to acquire a deeper understanding of scientific subjects and experimental approaches, by working with original scientific publications. Students choose one major and two complementary minors from three scientific areas (A, B, C):

- |    |  |
|----|--|
| A. | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Molecular cell functions</li> <li>2. Architecture of biopolymers</li> <li>3. Embryology and development</li> <li>4. Animal science / Reproductive biology</li> </ol> |
| B. | <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Molecular human genetics</li> <li>6. Pharmacology and toxicology</li> <li>7. Neurosciences</li> <li>8. History of science</li> </ol>                                 |
| C. | <ol style="list-style-type: none"> <li>9. Microbiology</li> <li>10. Virology</li> </ol>  |

Während Lehrleistungen klinischer Einrichtungen in die curricularen Fächer des Grund- und Hauptstudiums integriert werden, ist eine Lehre im Bereich der unmittelbaren Krankenversorgung nicht vorgesehen. Das Studium schließt mit der Diplomprüfung und einer Diplomarbeit ab. Anschließend soll den Absolventen die Möglichkeit zur Promotion geboten werden.

Der Diplomstudiengang *Molekulare Medizin* wird durch ein Mentorenprogramm begleitet. Jeder Student wird durch einen am Grundstudium beteiligten Dozenten betreut. Damit konnte gerade in der Einrichtungsphase eine zusätzliche Unterstützung geboten und eine enge Rückmeldung von Studierenden zu Dozenten gewährleistet werden. Ebenfalls im Rahmen des Mentorenprogramms werden die Erstsemester durch ein Symposium begrüßt, das den Studiengang *Molekulare Medizin* und die Medizinische Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg vorstellt. Diese Symposien stoßen bei den neu zugelassenen Studenten ausnahmslos auf großes Interesse.

### **Bewerbersituation, Studienverlauf und Entwicklung der Studentenzahlen**

Der Studiengang *Molekulare Medizin* stellt sich durch die Studienberatungen des Lehrstuhls für Biochemie und Molekulare Medizin, der Medizinischen Fakultät und der Universität sowie durch Broschüren und im Internet ([www.biochem.uni-erlangen.de/MolMed](http://www.biochem.uni-erlangen.de/MolMed)) dar. Das Studienangebot ist zudem bei Informationsdiensten ([studieren.de](http://studieren.de)) und Suchmaschinen (Google, Lycos etc.) im Internet registriert. Bei einer Umfrage unter Erstsemestern zeigte sich, daß das Internet die wichtigste Informationsquelle darstellt: Ca. 70% der Studierenden sind ihrem Studiengang erstmalig im Internet begegnet. Für den Fall, daß sie keinen Studienplatz der *Molekularen Medizin* erhalten hätten, nannten die meisten Studenten Humanmedizin, Biochemie oder Biotechnologie als Alternative. Derzeit stammen ein Drittel der Studenten aus Bayern und zwei Drittel aus dem übrigen Bundesgebiet oder dem Ausland. Diese Verteilung belegt die überregionale Attraktivität unseres Studienangebots.

Auf jeden Studienplatz entfallen derzeit über 12 Bewerbungen. Mit einer Grenznote von 1,0 hat sich der Studiengang *Molekulare Medizin* im Wintersemester 2001/2002 durch sehr strenge Zulassungskriterien ausgezeichnet. Das Auswahlverfahren entspricht der Hochschulzulassungsverordnung, nach der 60 % der Studienplätze nach dem Abiturdurchschnitt und 40 % ganz oder teilweise nach Wartezeit vergeben werden. Das Zulassungsverfahren und die zugrundeliegende Kapazitätsberechnung sind inzwischen mehrfach gerichtlich bestätigt worden, zuletzt vom Bayerischen Verwaltungsgerichtshof in München. Damit wurde das Recht

11. Immunology
12. Molecular pathogenesis

While contributions by clinical institutions will eagerly be integrated into the curricula of the undergraduate and graduate phases, bedside teaching does not take place on a regular level. The program results in a final examination (Diplomprüfung) and a mandatory thesis (Diplomarbeit). Subsequently, students will be offered to continue with a doctoral program.

Students enrolled in the degree program in *Molecular Medicine* are offered support by academic advisors ('Mentorenprogramm'). These advisors ('mentors') are recruited among the lecturers involved in the undergraduate phase of the program. During the initial stages of the degree program, in particular, this procedure has ensured a close feedback from the students to their lecturers. Within the settings of our 'Mentorenprogramm', the freshmen in *Molecular Medicine* are welcomed by an annual symposium that introduces the new students to the program and the Medical Faculty of the University of Erlangen-Nürnberg. In recent years, these symposia have encountered an extraordinary interest among the new students.

### **Applications, development of student numbers and implementation of the program**

Potential applicants are introduced to the program in *Molecular Medicine* by the Chair for Biochemistry and Molecular Medicine, the Faculty of Medicine, and the central advisory service of the Friedrich-Alexander-Universität, as well as by brochures and in the internet ([www.biochem.uni-erlangen.de/MolMed](http://www.biochem.uni-erlangen.de/MolMed)). The program has been registered with internet services ([studieren.de](http://studieren.de)) and search machines (Google, Lycos etc.). Indeed, the internet represents the single most important source of information among freshman students: About 70% of first contacts with *Molecular Medicine* have been made via the internet. Asking students for their alternative choices in case they would not have been admitted to *Molecular Medicine*, most students listed medicine, biochemistry, or biotechnology. At present, one third of the students enrolled in *Molecular Medicine* are in-state students from Bavaria, while two thirds come from other German 'Länder' (states) or are international students. This situation demonstrates the nationwide attractiveness of our study program.

Presently, more than 12 applicants compete for one admission slot in *Molecular Medicine*. For the Winter term of 2001/2002, admission requirements had reached the highly selective grade point average of 1.0, representing extremely strict criteria. Admission procedures follow

der Universität anerkannt, auch zulassungsbeschränkte Studiengänge an aktuelle wissenschaftliche Entwicklungen anzupassen.

Zum Wintersemester 2001/2002 konnte bereits der dritte Studienjahrgang *Molekulare Medizin* zugelassen werden; damit waren 87 Studenten in Regelstudienzeit immatrikuliert. Wie die Erfahrungen der letzten drei Jahre gezeigt haben, kommt es im ersten Semester zu einem geringen Schwund der Studentenzahl. Die befragten Studienabbrecher nennen überwiegend den hohen Anteil naturwissenschaftlicher Studieninhalte als Grund für die Aufgabe ihres Studiums. Dieser Abwanderung steht allerdings ein erheblicher Zulassungsdruck durch Seiteneinsteiger aus den Studiengängen Medizin und Biochemie gegenüber. Die Beratung dieser Interessenten erfolgt jedoch zurückhaltend mit dem Ziel des Studiererhalts. Im Sommersemester 2001 haben die 26 immatrikulierten Studenten des ersten Jahrgangs (Quote: 87%) das Vordiplom in Mindeststudienzeit bestanden. Nachdem das gesamte Grundstudium wie geplant umgesetzt ist, muß das Kurrikulum des Hauptstudiums bis zum Sommersemester 2003 realisiert werden.

Die Einrichtung des Studiengangs *Molekulare Medizin* ist sehr zügig erfolgt, obwohl keine zusätzlichen Haushalts- oder Personalmittel zur Verfügung standen. Das Kernkurrikulum wird überwiegend durch die Institute der Vorklinik, die Klinisch-Theoretischen Institute sowie die Lehrstühle des Nikolaus-Fiebiger-Zentrums und die Abteilung für Molekulare Immunologie getragen. Realisierbar war der Studiengang *Molekulare Medizin* daher nur, weil in den Instituten der Medizinischen Fakultät, der Chemie und Physik viele hochgradig engagierte Kollegen mitwirken, die eine mit dem neuen Studiengang verbundene weitere Überlast auf sich genommen haben. Das zur Berechnung der Lehrkapazitäten angewandte Verfahren hat zur Folge, daß Zulassungen im Studiengang *Molekulare Medizin* erst mit erheblicher Verzögerung eine Entlastung im Studiengang Humanmedizin nach sich ziehen werden. Die damit verbundenen Engpässe stellen die kapazitätsrelevanten Institute der Vorklinik vor erhebliche personelle Probleme, die sich nur durch Einbindung von Drittmittel-geförderten Wissenschaftlern bewältigen lassen. Demgegenüber ist es erst punktuell gelungen, Wissenschaftler der Klinischen Forschergruppen zur Mitwirkung an grundständigen Lehraufgaben zu bewegen. Dem interdisziplinären Ansatz der *Molekularen Medizin* entsprechend ergeben sich auch direkte Vernetzungen mit den Studienangeboten der Naturwissenschaftlichen Fakultäten. So bietet der Masterstudiengang Molecular Science ein komplementäres Lehrangebot auf den Gebieten Life Science, Biotechnologie und Nanotechnologie.

mandatory federal and state laws (Bayerische Hochschulzulassungsverordnung). Accordingly, 60 % of admissions are exclusively based on the gymnasium grade point average, while another 40 % of admissions are granted based on a waiting period. Both, the admission procedure and the underlying capacity regulations have been approved by the Administrative Court of Bavaria (Bayerischer Verwaltungsgerichtshof) in Munich as well as by other courts. These rulings underscore the right of the university to adapt educational programs to current scientific developments.

The Winter term 2001/2002 marks the third year that students were admitted to the program in *Molecular Medicine*, raising the total number of students enrolled to 87. Our experience of the last three years has shown that a small number of students has dropped out of the program before completing the first semester. When asked for the reasons, most of these students attributed their decision to the demanding requirements of basic science studies. The number of students leaving, however, is exceeded by the number of applicants currently enrolled in medicine or biochemistry who would like to switch to *Molecular Medicine*. Generally, these applicants are advised to continue their current academic programs. In the Summer semester of 2001, the first class of students has taken the 'Vordiplom' examinations that mark the transition from the undergraduate to the graduate phase of the program. Out of the 30 students admitted to the first year, 26 students successfully passed the examinations in the minimum amount of time required. Following the successful and timely implementation of the undergraduate study phase (Grundstudium), the graduate phase curriculum (Hauptstudium) needs to be fully established by summer of 2003.

So far, the degree program in *Molecular Medicine* has been implemented in a very efficient way, with no additional university budget or outside funding available. The core curriculum in *Molecular Medicine* is mainly taught by preclinical and clinical-theoretical institutes, the Nikolaus-Fiebiger-Center, and the Department for Molecular Immunology. In this situation, implementation of the program critically depended on a large number of highly motivated faculty in medicine, chemistry, and physics who willingly took on the additional work load. In Germany, legal capacity regulations apply where the number of students admitted to a university program is directly linked to the number of faculty. Due to these regulations, admissions to the program in *Molecular Medicine* will result a slight reduction in the number of medical students, yet with a considerable delay in time. This situation has resulted in an overload of teaching that has caused substantial problems for the preclinical personnel involved. This shortage has made it necessary that scientists supported by

## Perspektiven

Der grundständige Studiengang *Molekulare Medizin* soll die Voraussetzungen für hochwertige Promotionen an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg schaffen. Struktur und Anbindung des geplanten Promotionsstudiengangs sind derzeit Gegenstand intensiver Planungen und Diskussionen zwischen den beteiligten Fakultäten. Grundsätzlich soll der Studiengang *Molekulare Medizin* zur wissenschaftlichen und praktischen Arbeit in medizinischer Forschung, Labordiagnostik und medizinischer Biotechnologie befähigen. Seinen Absolventen dürften sich eine Vielfalt von Berufsfeldern in Industrie, Privatlabors und öffentlichen Einrichtungen öffnen. In der Industrie bieten sich Grundlagenforschung und Entwicklung ebenso wie Produktion und Qualitätskontrolle, Marketing oder Verwaltung an. In Privatlabors, Kliniken und Behörden kommen Aufgaben im Rahmen der molekularen Diagnostik auf DNA- und Proteinniveau bei medizinischen und biotechnischen Fragestellungen in Frage.

research grants also contribute to the teaching program. Still, the number of clinical research groups actively contributing to the program's undergraduate study phase deserves to be increased. As expected from its interdisciplinary approach, the program in *Molecular Medicine* offers strong interactions with the pure science programs. In particular, the Molecular Science program run by the departments of chemistry and pharmacy offers complementary topics in life sciences, biotechnology and nanotechnology.

## Perspectives

The degree program in *Molecular Medicine* is expected to pave the way for a high-quality doctoral program at Friedrich-Alexander-University of Erlangen-Nürnberg. Currently, the structure and formal affiliation of the future doctoral program are subject of intense discussions between the science and medical faculty involved. In general, the degree program is intended to enable its students to successfully contribute to scientific and practical work in medical research, laboratory diagnostics, and medical biotechnology. A number of occupational fields in industry, private laboratory and public institutions are expected to be open to graduates of *Molecular Medicine*. Industrial employment options may include research and development as well as production and quality control, marketing or administration. Private laboratories, hospitals, and authorities depend on university graduates experienced in molecular diagnostics, DNA and protein diagnostics for medical and biotechnological applications.



Stand der PDF-Version: 22.04.2008

Herausgeber/Publisher: Medizinische Fakultät  
der Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg

Redaktion/Editor: Dr. Esther Schnetz  
Geschäftsführerin der Medizinischen Fakultät  
Östliche Stadtmauerstraße 30a, 91054 Erlangen  
Tel.: 09131-8529381, Fax: 09131-8522224  
E-Mail: [esther.schnetz@zuv.uni-erlangen.de](mailto:esther.schnetz@zuv.uni-erlangen.de)

Satz/Setting: Sebastian Beck  
cybeck publishing  
Tel.: 09131-89 89 39, Fax: 09131-89 89 38  
E-Mail: [info@cybeck.de](mailto:info@cybeck.de)